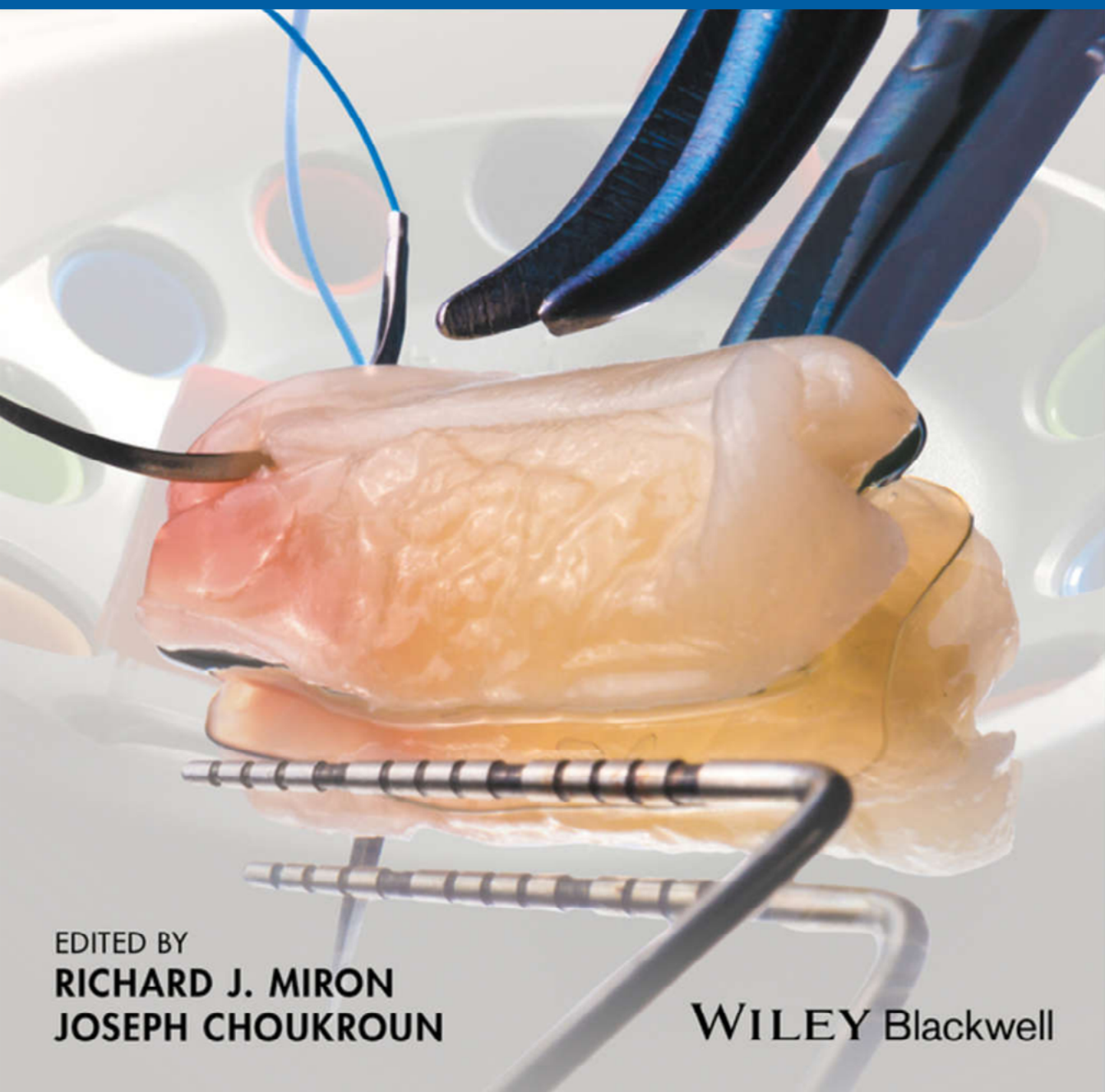


БОГАТЫЙ ТРОМБОЦИТАМИ ФИБРИН В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ СТОМАТОЛОГИИ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОБОСНОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАНИЯ



EDITED BY
RICHARD J. MIRON
JOSEPH CHOUKROUN

WILEY Blackwell

Обогащенный тромбоцитами фибрин: следующее поколение тромбоцитарных концентратов

Дж. Шукрун, Р. Дж. Мирон

Краткое содержание главы

С тех пор, как появился обогащенный тромбоцитами фибрин (PRF), прошло почти двадцать лет. Этому предшествовали поиски способов применения тромбоцитарных концентратов для лечения ран - с целью более эффективного использования естественного заживляющего потенциала организма. Этой цели служили факторы роста, получаемые из крови пациента естественным путем. Обогащенная тромбоцитами плазма крови (PRP) и обогащенная факторами роста плазма крови (PRGF) стали коммерчески доступными продуктами, однако обе они содержали ненатуральные примеси (антикоагулянты), которые, к тому же, препятствовали заживлению ран. Через несколько лет была найдена возможность отказа от этих вспомогательных веществ, а процесс центрифугирования плазмы был модифицирован, что позволило получать PRF с возможностью широкого применения в медицине и, в частности, в стоматологии. С тех пор стали известны многие аспекты тканевой регенерации, включая ключевую роль фибрина, а также явление высвобождения факторов роста из PRF в течении продолжительного времени. Среди прочего было обнаружено, что введение дополнительных клеток (например, лейкоцитов) в тромбоцитарные концентраты существенно влияет на регенерацию тканей и заживление ран. В последние пять лет появились новые центрифуги с усовершенствованными скоростными и временными параметрами, что позволило повысить качество PRF - в рамках концепции «низкоскоростной сепарации». Исследователи продолжают работать над внедрением PRF в хирургические протоколы - с целью улучшения результатов лечения. Ведущие специалисты по всему миру прилагают совместные усилия, передавая опыт и знания в применении PRF на специализированных курсах и семинарах. В первой части нашей книги мы коснемся основных этапов открытия PRF, а также исследований, положившим начало его использования в регенеративной медицине. Кроме того, мы рассмотрим свойства PRF в аспекте заживления ран и повышения потенциала регенерации при его применении в стоматологии, по сравнению с предыдущими версиями тромбоцитарных концентратов.

Основные моменты, связанные с появлением PRF и его внедрением в медицинскую практику:

- Открытие PRF
- Предпосылки появления PRF за двадцатилетнюю историю исследований до момента его открытия
- История появления различных разновидностей тромбоцитарных концентратов, начиная с обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP)
- Первое применение PRF в медицинских целях
- Свойства PRF, наиболее значимые в аспекте заживления ран

1.1 Введение

Заживление ран - сложное биологическое явление, в рамках которого происходит множество одновременных процессов на клеточном уровне, приводящих к регенерации поврежденных тканей [1–4]. Специалистами предпринимались многочисленные попытки влияния на тканевую регенерацию с целью достижения предсказуемых результатов заживления и восстановления поврежденных и больных тканей [1–4]. Среди этих попыток можно назвать стратегии использования инородных средств и материалов, состоящих, в частности, из аллогraftов, ксенографтов или синтетических аллопластов [1–4].

Несмотря на то, что многие из этих материалов кажутся многообещающими с точки зрения регенеративной медицины, следует заметить, что все они вызывают реакцию на инородную субстанцию со стороны тканей человеческого организма.

Концентраты тромбоцитов, полученные из цельной крови человека, впервые появились более 20 лет назад. Концепция таких концентратов была следствием необходимости использования собственных протеинов крови человека в качестве источника факторов роста, способствующих ангиогенезу и формированию новых тканей, исходя из предпосылки важности кровоснабжения для тканевой регенерации. С тех пор были описаны четыре фактора заживления ран как ключевых компонентов для успешной регенерации тканей человеческого организма (рис. 1.1), а именно: 1) гемостаз, 2) воспаление, 3) пролиферация клеток, 4) созревание клеток. Каждый из этапов заживления охватывает различные типы клеток. Одним из основных недостатков биоматериалов, используемых в настоящее время в области биоинжиниринга тканей, является то, что большинство из них аваскулярны по своей природе и, вследствие этого, не способны обеспечить васкуляризацию мягких или твёрдых тканей для их эффективной регенерации [5].

Кроме того, следует отметить, что процесс заживления ран подразумевает сложное взаимодействие клеток различных типов с трёхмерным внеклеточным матриксом, а также присутствие растворимых факторов роста, способных активи-

зировать регенерацию [6]. Думаю, ни для кого не осталось незамеченным, какое внимание уделялось в последнее время использованию рекомбинантных факторов роста в стоматологии. Эти факторы успешно применяются для регенерации твёрдых и мягких тканей [7–9]. В таблице 1.1 приведён список одобренных для использования факторов роста и их роль в процессе регенерации тканей, а также клинические показания для их применения. Помимо этого, в регенеративной стоматологии применяется ряд барьерных мембран с различными функциями и параметрами резорбции - синтезированных либо изготовленных из биоматериалов животного происхождения [10]. В последнее время на рынке каждый год появляются все новые материалы для аугментации костной ткани, у каждого из которых есть свои преимущества и недостатки в аспекте тканевой регенерации. Несмотря на то, что у каждого из упомянутых выше биоматериалов есть свойства, необходимые для заживления и регенерации тканей полости рта, лишь очень немногие из них обладают потенциалом, способным улучшать кровоснабжение и ангиогенез непосредственно в поврежденных тканях. Ранее мы определили заживление раны как процесс, состоящий из четырёх пересекающихся этапов [7–9]. Важно отметить, что тромбоциты являются основными участниками ранних этапов тканевой регенерации, поскольку они необходимы для гемостаза и формирования фибриновых сгустков [6]. Было продемонстрировано также, что тромбоциты вырабатывают ряд важных факторов роста, включая тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF),

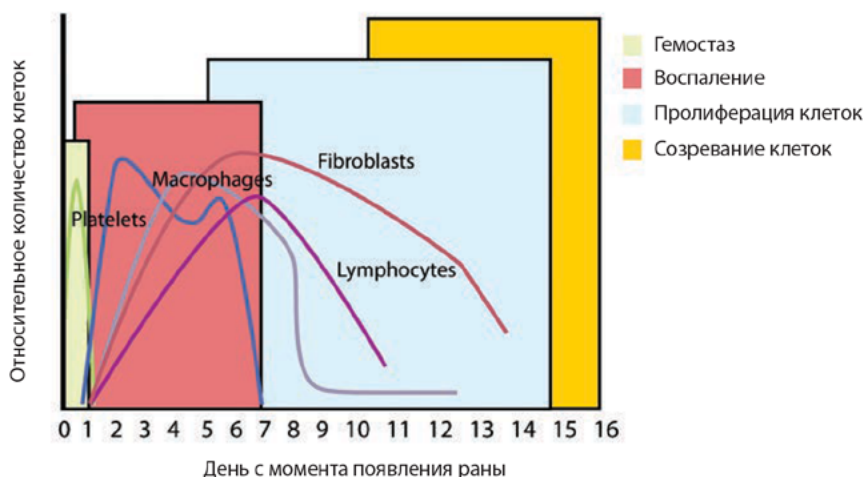


Рис. 1.1: Четыре этапа заживления раны: 1) гемостаз, 2) воспаление, 3) пролиферация клеток, 4) созревание клеток. Интересен факт взаимного перекрытия этих этапов, а также популяции клеток, обнаруживаемых на каждом этапе. Как правило, рост числа лимфоцитов наблюдается на седьмой день заживления, однако способность PRF к высвобождению большого числа лейкоцитов уже в первый день применения значительно ускоряет регенерацию тканей.

Таблица 1.1 Список факторов роста, используемых при регенерации костной ткани пародонта с указанием преимуществ и недостатков

Фактор роста	Преимущества	Недостатки
Производные эмалевого матрикса	– Вызывает процессы, сходные с таковыми при формировании корня зуба – Амелогенин улучшает адгезию клеток к PDL, пролификацию и дифференцировку клеток – Адсорбируется к поверхности корня в теч. 4 недель после операции – Гистологически определяется как “истинная” регенерация периодонта	– Имеет вид геля и не способен предотвратить коллапс лоскута – Свойства адсорбции к другим материалам малоизучены
Фактор роста, полученный из тромбоцитов	– Самый мощный активатор стволовых клеток – Мощный активатор пролиферации	– Необходимость в средстве для транспорта – Не оказывает действия, специфичного регенерации периодонта
Костные морфогенные белки	– Самый мощный активатор регенерации костной ткани альвеолярного отростка – Имеет потенциал активации предшественников мезенхимальных клеток и пролиферации	– Высокая вероятность развития анкилоза – Недостаток клинических испытаний для регенерации периодонта
Обогащенная тромбоцитами плазма и фибрин	– Повышенная концентрация факторов роста – Аутологичная природа – Широта применения и простота получения	– PRP содержит антикоагулянты – Как правило требует применения костных графтов для обеспечения объема
Фактор роста и дифференцировки-5	– Недавно подтвержденная безопасность и эффективность – Гистологически подтвержденная эффективность для регенерации периодонта	– Принципы действия малоизучены – Необходимость дополнительных клинических испытаний

факторы коагуляции, молекулы клеточной адгезии, цитокины и хемокины, а также множество других факторов ангиогенеза, способствующих пролиферации и активации клеток, вовлеченных в процесс заживления, таких как фибробласты, нейтрофилы, макрофаги и мезенхимальные стволовые клетки (MSCs) [11]. Интересно, что во второй половине 1990х годов сформировались две различных стратегии регенерации тканей человеческого организма, основанные на описанных выше концепциях. Согласно первой, на рынке продвигался основной фактор роста, получаемый из тромбоцитов - PDGF, в виде рекомбинантного фактора роста - rhPDGF-BB. С тех пор данный метод был одобрен FDA для регенерации множества видов биологических тканей, включая коррекцию дефектов костной ткани в пародонтологии. Вторая стратегия была предложена примерно в то же время и заключалась в сборе супрафизиологических доз тромбоцитов

путем центрифугирования крови. Поскольку в нормальных условиях кровь сворачивается в течение нескольких минут, требовалось добавление к ней антикоагулянтов, чтобы сохранять её жидкой в продолжении процедуры. Существует положительная корреляция между количеством тромбоцитов и протеканием фазы регенерации при заживлении тканей. Более того, было продемонстрировано, что даже простое добавление крови к материалам для аугментации улучшает ангиогенез и формирование новой костной ткани по сравнению с применением этих же материалов, но без добавления крови [12]. Основываясь на этих открытиях, с 1990х годов ряд исследовательских групп в разных областях медицины начали изучение влияния различных концентраций тромбоцитов на процесс заживления тканей, варьируя техники и протоколы центрифугирования с целью улучшения тканевой регенерации.

1.2 Краткая история применения тромбоцитарных концентратов

Интересно, что частота применения и популярность таких концентратов существенно возросла в последнее десятилетие - после появления PRF. Однако не стоит забывать, что факторы роста, получаемые из крови, используются уже два десятка лет [13]. Отправной точкой применения концентрированных тромбоцитарных факторов роста была предпосылка, что их супрафизиологические дозы могут быть получены из тромбоцитов и использованы для активации заживления ран во время или после хирургического вмешательства [14,15]. Данная концепция впоследствии переросла в понятие, известное теперь как "обогащенная тромбоцитами плазма" (PRP), которая с 1990х годов стала применяться в стоматологии, благодаря известным врачам и учёным Уитмену и Марксу [16,17]. Главной целью применения PRP являлось получение из взятой крови наибольшего количества тромбоцитов и, как следствие, содержащихся в них факторов роста - с тем, чтобы использовать их при проведении хирургических операций. Типичные протоколы приготовления тромбоцитарных концентратов имели длительность от 30 минут до часа и более - в зависимости от используемого метода получения тромбоцитов. Отчёты свидетельствуют, что содержание тромбоцитов в таких концентратах составляло более 95%, и, благодаря своему клеточному составу, они были способны оказывать непосредственный эффект на остеобласты, а также на клетки соединительной ткани, периодонтальной связки и эпителия [18,19]. Несмотря на растущий успех применения PRP, в первые годы её использования стали появляться отчёты об ограничениях, препятствующих полному раскрытию её потенциала. Получение тромбоцитарных концентратов занимало много времени и поэтому требовало добавления антикоагулянтов для предотвращения свертывания крови, например бычьего тромбина или хлорида кальция,

препятствующих, как известно, заживлению ран. Эти недостатки, в сочетании с длительным процессом взятия и центрифугирования крови, по сути, ограничили применение PRP большими челюстно-лицевыми операциями, в то время как специалисты стоматологической и других медицинских практик не хотели лишний раз связываться с такой трудоёмкой процедурой.

Еще одним недостатком PRP была её жидкая консистенция, требовавшая сочетания с другими биоматериалами, например с аллогraftами для костной аугментации, полученными из человеческих трупов, или с ксенографтами животного происхождения, увеличивая, таким образом, содержание в готовом продукте "ненатуральных" компонентов. Интересно, что новейшие результаты наших лабораторных исследований указывают на то, что высвобождение факторов роста из PRP носит характер всплеска (рис. 1.2) [20], и это способствовало предположению о возможности достижения более предпочтительного, медленного, режима высвобождения факторов роста, в противоположность быстрому высвобождению у PRP [20–22].

Резюмируя, можно сказать, что сочетание перечисленных недостатков заставляло некоторых исследователей искать новые средства для улучшения тканевой регенерации. И в результате появилось следующее поколение тромбоцитарных концентратов - без применения антикоагулянтов и с сокращенным временем приготовления, которые стали называть обогащенным тромбоцитами фибрином (PRF) [23]. В процессе сбора многие клетки (среди которых теперь есть и дополнительные лейкоциты) оказываются заключенными в фибриновый матрикс, вместе с факторами роста [24]. PRF (который впоследствии был переименован в лейкоцитарный PRF или L-PRF - из-за дополнительного содержания лейкоцитов) включает разные типы клеток, каждый из которых был индивидуально исследован на предмет участия в процессе регенерации, о чем будет подробно рассказано далее в нашей книге.

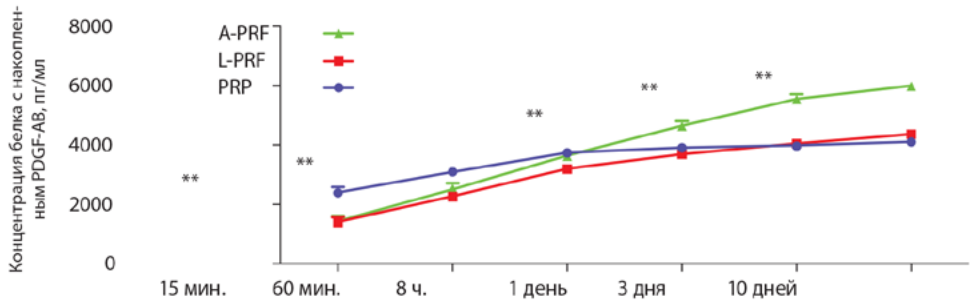


Рис. 1.2: Высвобождение факторов роста PDGF-A из A-PRF, L-PRF и PRP. Обратите внимание на характер данного высвобождения для PRP, имеющий всплеск; однако видно, что по итогам 10 дней из A-PRF высвобождается гораздо больше факторов роста (** обозначает $p < 0.01$). Источник: Kobayashi et al. 2016 [20]. Иллюстрация приводится с разрешения Springer.

1.3 Появление PRF как следствие развития концепции PRP

В начале 2000х годов специалисты клиники менеджмента боли в Ницце, Франция сосредоточились на решении проблемы кровоснабжения больших изъязвленных участков, зачастую превращающихся в долго незаживающие хронические раны, способные привести к ампутации. В то время ряд исследовательских групп выдвигал гипотезу, что PRP, которая использовалась, главным образом, как супрафизиологическая доза полученных из крови факторов роста, может способствовать заживлению ран. Но главной целью было получение нового вида тромбоцитарного концентрата - без добавления антикоагулянтов (известных ингибиторов заживления). Данная концепция положила начало исследованиям, в результате которых был получен тромбоцитарный концентрат второго поколения - без использования факторов антикоагуляции [23]. Он производился с применением более простого и менее продолжительного протокола центрифугирования, а именно посредством одного двенадцатиминутного цикла при частоте вращения центрифуги в 2700 об./мин. (750 g). Оригинальной идеей было увеличение скорости центрифуги для получения промежуточного слоя (фазы) между фазой красных кровяных телец и расположенной над ней прозрачной жидкой фазой, содержащей лейкоциты и плазму. Поскольку никакие антикоагулянты не применялись, полученная таким образом фаза оказалась трёхмерной фибриновой структурой, получившей название PRF [25–27].

С тех пор предпринимались интенсивные исследования PRF, и к настоящему времени насчитывается более 500 публикаций на эту тему, многие из которых будут рассмотрены в нашей книге. Итоги дополнительных исследований различных групп учёных по всему миру демонстрируют заметное участие белых кровяных телец, содержащихся в фибриновом матриксе, в процессе заживления ран. По этой причине можно наблюдать существенное повышение сопротивляемости организма микробным патогенам при проведении операций с применением PRF, выражающейся в снижении числа случаев инфицирования ран и сопутствующих этому негативных последствий [28–33]. В этой связи стоит заметить, что в естественных условиях макрофаги и нейтрофилы, которые присутствуют и в PRF, являются одними из первых клеток, обнаруживаемых при инфицировании ран. То есть применение PRF при операциях повышает концентрацию данных клеток на начальных этапах заживления, играя, таким образом, заметную роль в фагоцитозе микроорганизмов, мёртвых клеток и тканей, а также участвуя в будущей регенерации, благодаря высвобождению цитокинов и факторов роста. Три основных компонента PRF одновременно являются главными факторами тканевой регенерации. Как показано на рис. 1.3, PRF содержит не только клетки организма-хозяина, но и трёхмерный фибриновый матрикс с рядом факторов роста. Среди них трансформирующий ростовой фактор бета (TGF-beta), PDGF и VEGF, инсулиноподобный фактор роста (IGF) и эпидермальный фактор роста (EGF). Недавние исследования позволили более точно понять, что лейкоциты (в отличие от тромбоцитов) играют основную роль в

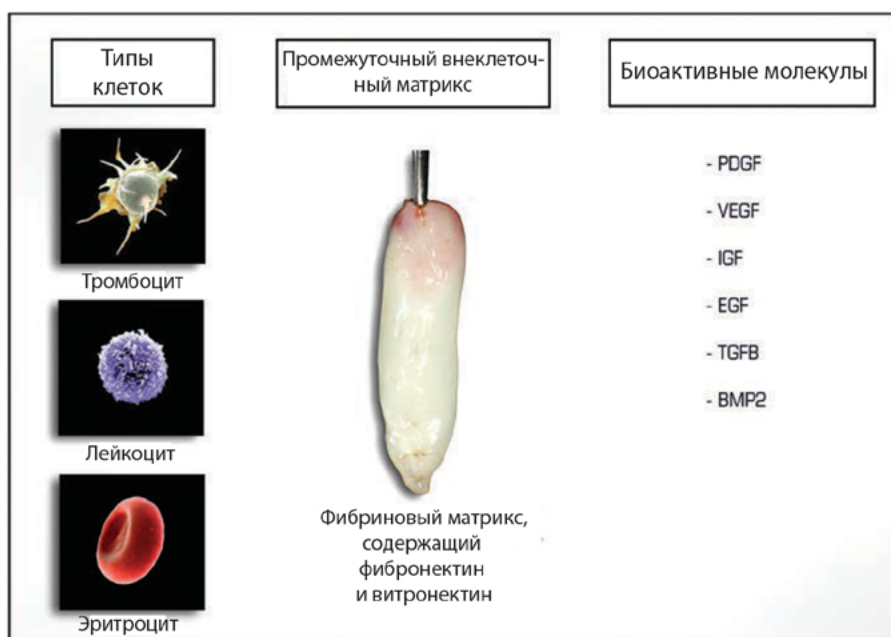


Рис. 1.3: Три основных компонента PRF, а именно: 1) клетки разных типов (тромбоциты, лейкоциты и эритроциты), 2) промежуточный внеклеточный матрикс, состоящий из аутологичного фибрина (содержащего фибронектин и витронектин) и 3) обширный набор биоактивных молекул - более 100 видов, среди которых наиболее важными являются PDGF, VEGF, IGF, EGF, TGF-beta и BMP2. Источник: Miron et al, 2016 [54]. Воспроизводится с разрешения Elsevier.

заживления раны, способствуя образованию новых кровеносных сосудов (ангиогенезу) и формированию тканей [25–27, 30, 34].

Важно также отметить, что PRF используется не только в стоматологии, и многие исследования были посвящены его применению в других областях медицины. Недавно была продемонстрирована эффективность PRF при клиническом менеджменте труднозаживающих язв, включая трофические язвы при диабетической стопе, венозные трофические язвы ног, а также хронические язвы ног [35–39]. Более того, использование PRF показало хорошие результаты при лечении язв на руках [40] и дефектов мягких тканей лица [41]; при лапароскопической холецистэктомии [42]; при коррекции глубоких носогубных складок, недостатка объема средней трети лица, лицевых дефектов, поверхностных морщин и шрамов от акне [43]. PRF используется также для стимулирования образования кожного коллагена [44], при коррекции вагинального пролапса [45], лечении свищей уретры в направлении кожных покровов [46, 47], при хирургических процедурах липоструктуры [48], при лечении хронических

повреждений вращательной манжеты плеча [49], а также при острой травматической перфорации барабанной перепонки [50]. Известно также, что улучшение кровоснабжения при повреждениях и дефектах с различной этиологией способствует заживлению ран и тканевой регенерации. Теперь мы знаем, что PRF удовлетворяет трём основным критериям тканевой регенерации, а именно: 1) выступает в качестве трёхмерного фибринового матрикса для клеток и биологически активных молекул, 2) содержит клетки организма-хозяина, такие как лейкоциты, макрофаги, нейтрофилы и тромбоциты, и 3) служит резервуаром естественных факторов роста, способных к высвобождению в течение периода от 10 до 14 дней. Проводимые исследования показывают, что каждая из этих трех составляющих регенерации тканей играет важную роль в заживлении ран.

1. Основные виды клеток, содержащиеся в PRF

Здесь, в этой вводной главе, мы не будем описывать клеточные составляющие PRF - мы сделаем это во второй главе. Однако, мы хотим отметить, что PRF содержит ряд важных клеток, среди которых тромбоциты, лейкоциты, макрофаги,

гранулоциты и нейтрофилы. После центрифугирования большинство этих клеток оказываются заключёнными в трёхмерном фибриновом матриксе. Как уже было сказано, одно лишь добавление крови к биоматериалу существенно улучшает ангиогенез при заживлении ран [12]. Одним из главных отличий PRF от применявшейся до него PRP является содержание в PRF лейкоцитов. Ряд исследований показал их ключевое значение для сопротивляемости патогенным микроорганизмам, а также для регуляции иммунитета [51–53]. Кроме того, они играют важную роль в интеграции биоматериалов в организм хозяина [31,33,54]. Благодаря такому вкладу лейкоцитов не удивительно, что при удалении третьих моляров, например, удаётся в 10 раз уменьшить частоту появления остеомиелитирующих инфекций, а также значительно ускорить процесс заживления, просто поместив PRF в альвеолы удаленных зубов [55]. Поэтому роль аутогенных клеток, содержащихся в PRF, в особенности лейкоцитов, может рассматриваться в качестве основного преимущества при регенеративной терапии.

2. Натуральный фибриновый матрикс и его биологические свойства

Вторым основным отличием PRF от PRP является упомянутое ранее отсутствие антикоагулянтов, делающее возможным образование фибриновой матрицы в результате центрифугирования крови (рис. 1.4). В отсутствие антикоагулянтов кровь естественным путем сворачивается, поэтому центрифугирование должно производиться немедленно после её взятия. Первоначально брали 10 мл крови и помещали в центрифугу на 12 минут, вращая её с частотой 2700 об./мин. (750 g). В Главе 3 будут рассмотрены биологические

предпосылки использования меньших скоростей центрифуги, а также другого времени сепарации. Тем не менее, фибриновый матрикс, который вначале воспринимался всего лишь как транспорт для клеток и факторов роста, теперь рассматривается в качестве основной составляющей PRF. Его наличие является ключевым фактором при заживлении тканей, о чем более подробно будет рассказано во второй главе.

3. Содержание цитокинов в PRF

Третьим основным преимуществом PRF является содержание в нём естественных факторов роста, присутствующих в крови. Их индивидуальная биологическая роль будет рассмотрена в следующей главе, однако хочется отметить, что PRF содержит фактор роста TGFbeta, ответственный за быструю пролиферацию различных типов клеток, составляющих ткани полости рта [56,57]. Другим важным фактором роста, присутствующим в PRF, является PDGF, играющий ключевую роль в миграции, пролиферации и выживании мезенхимальных клеток. Третий важный фактор роста в PRF - VEGF - отвечает за ангиогенез и будущее кровоснабжение поврежденных тканей [58]. Среди других факторов, содержащихся в PRF - эпидермальный фактор роста и инсулиноподобный фактор, которые регулируют пролиферацию и дифференцировку многих типов клеток - об этом более подробно см. в Главе 2. Сочетание 1) клеток организма-хозяина, 2) трёхмерного фибринового матрикса и 3) факторов роста в составе PRF оказывает синергетическое действие, направленное на ускорение и улучшение заживления ран и регенерации тканей.

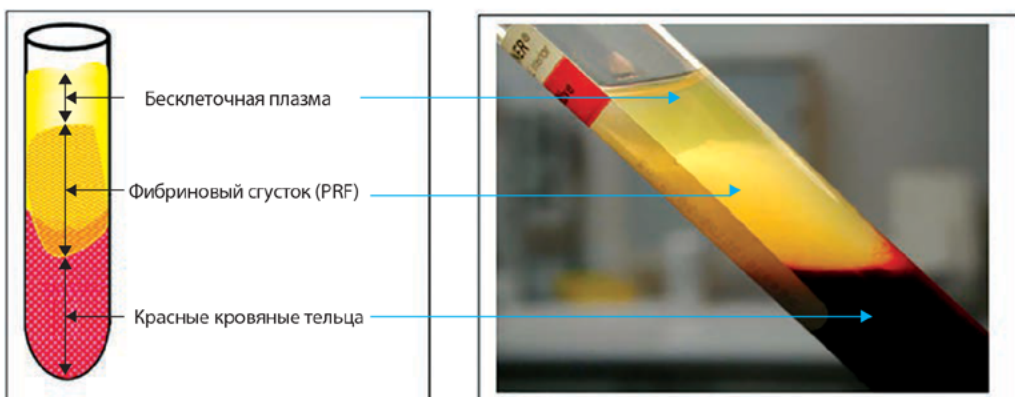


Рис. 1.4 Обогащенный тромбоцитами фибрин (PRF) образуется в верхней трети пробирки с кровью после центрифугирования.

1.4 Влияние PRF на ткани надкостницы

За годы использования PRF было замечено, что практически при любой хирургической технике оно оказывает стимулирующее действие на кровоснабжение надкостницы. То есть прямой контакт PRF с надкостницей значительно улучшает кровоснабжение образующихся кератинизированных мягких тканей, что положительно сказывается на их объёме, а также на кровоснабжении подлежащих костных тканей. По сути, стимуляция процесса регенерации тканей посредством факторов роста, содержащихся в PRF и выводимых в течение продолжительного времени, была основной целью его применения.

1.5 Первое применение PRF

Самым естественным завершением этой главы будет отчёт о применении PRF в регенеративной медицине в первые годы его использования. Ножные язвы - известная проблема больных диабетом. Зачастую они ведут к необходимости ампутации. Ко мне, в клинику менеджмента боли, был направлен пациент с выраженным некрозом кожи из-за синдрома Лайелла, прошедший не один курс антибактериальной терапии (рис. 1.5). В мою клинику в Ницце часто оказываются пациенты по поводу более разного происхождения. Многолетние исследования показывают, что присутствие инфекции зачастую является следствием плохого кровоснабжения. Для улучшения прогноза лечения мы предпринимали попытки выяснить, возможно ли использование сгустков фибрина, содержащегося в PRF, для регенерации повреждённых тканей (рис. 1.6). Идея была в том, чтобы добиться введением супрафизиологических доз факторов роста, полученных из крови, возобновления кровоснабжения в поврежденных тканях. Нам было чрезвычайно интересно убедиться в том, что ножные раны, для которых сразу же был применен PRF и полимерное покрытие "Sara", начали заживать в течение 10 дней, а инфекция прекратилась. Спустя 30 дней были отмечены значительные улучшения клинической картины, и это было достигнуто применением одного лишь PRF - без использования антибиотиков (рис. 1.7).

Похожий клинический эффект можно было наблюдать на труднозаживающих ранах после ампутации ступни, которые крайне плохо поддаются лечению. Применение одного лишь PRF способствовало восстановлению кровоснабжения на участках повреждения тканей и значительно улучшало тканевую регенерацию (рис. 1.8 и 1.9). Особенно интересно было наблюдать, до какой степени простираются природные способности организма к заживлению поврежденных тканей в присутствии продукта, полученного исключительно из человеческой крови, без каких-либо добавок.

Результаты этих первых опытов позволили оценить потенциальный эффект от использования PRF в различных областях медицины. Позднее концепция PRF нашла применение в стоматологии, и проявилась возможность проводить гораздо больше регенеративных процедур. Разнообразие таких процедур, при которых специалисты стали применять PRF, продолжает расти, и о них мы поговорим далее.

1.6 Заключение

С тех пор, как PRF был успешно применен для лечения труднозаживающих ножных ран, его популярность неизменно растёт. Одним из главных преимуществ PRF, как тромбоцитарного концентрата второго поколения, является отсутствие в нем антикоагулянтов и других ненатуральных вспомогательных веществ, поэтому он может рассцениваться как полностью натуральный и аутологичный продукт. PRF содержит три важных фактора заживления тканей, а именно 1) клетки организма-хозяина, 2) трехмерный фибриновый матрикс и 3) аккумулированные факторы роста, синергетическое действие которых часто используется в стоматологической практике, в особенности для заживления мягких тканей. Продолжается работа над совершенствованием состава PRF и техниками его применения с целью дальнейшего повышения клинического эффекта регенеративных процедур с его использованием.



Рис. 1.5: Пациент с синдромом Лайелла, направленный в клинику менеджмента боли в Ницце. Терапия антибиотиками в таких случаях не всегда эффективна. (Клинический случай представлен д-ром Дж. Чукруном)

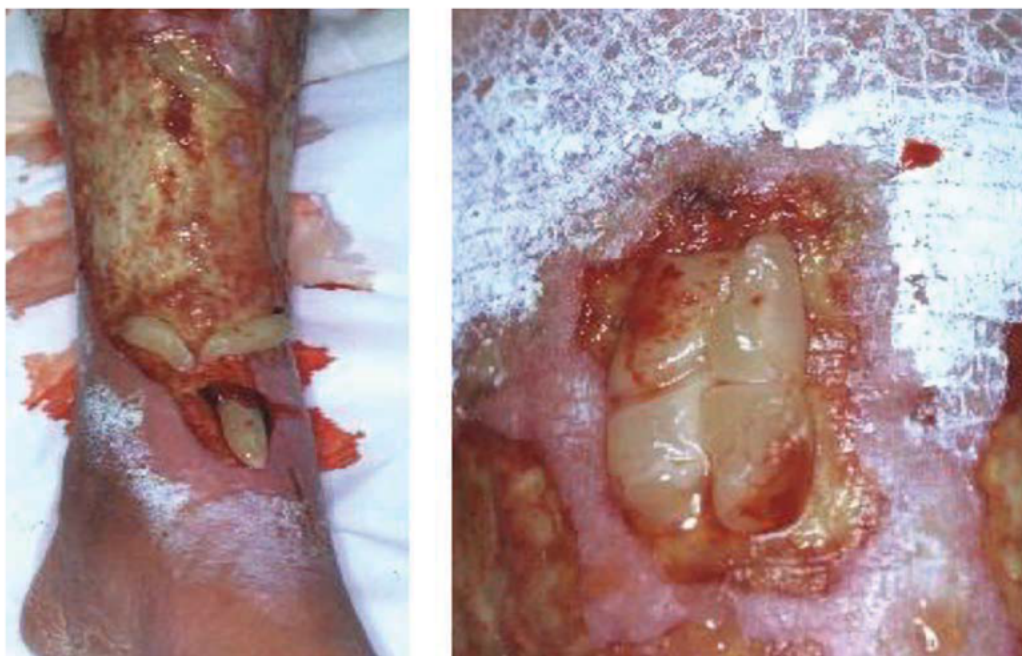


Рис. 1.6: Тот же пациент в процессе лечения с применением PRF. Мембраны из PRF были помещены на поврежденные ткани, покрыты полимерным материалом, и раны продолжали заживать таким образом - без применения антимикробных препаратов

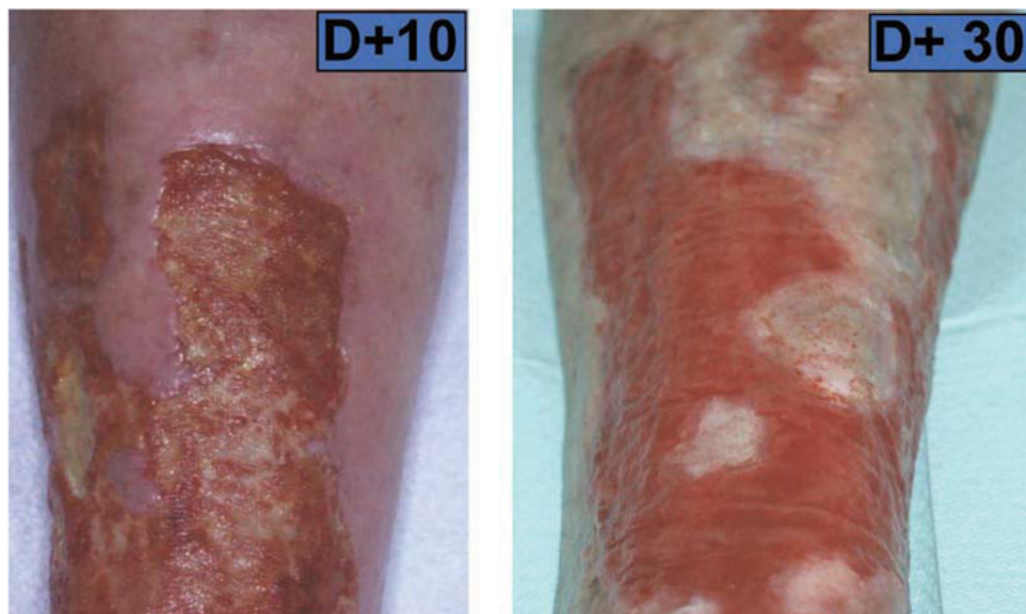


Рис. 1.7: Тот же пациент с синдромом Лайелла в процессе лечения с применением PRF. Снимки сделаны спустя 10 и 30 дней после начала лечения PRF. Обратите внимание на заметное улучшение реваскуляризации тканей и общую динамику заживления.



Рис. 1.8: Инфицированная рана спустя 15 дней после ампутации диабетической стопы. На правом снимке видны сгустки PRF, помещенные в рану. (Клинический случай представлен д-ром Дж. Чукруном)



Рис. 1.9: Тот же пациент с ампутированной диабетической стопой через 7 и 30 дней после начала лечения PRF.

Список литературы

- 1 Coury AJ. Expediting the transition from replacement medicine to tissue engineering. *Regenerative biomaterials*. 2016;3(2):111–3.
- 2 Dai R, Wang Z, Samanipour R, Koo KI, Kim K. Adipose-Derived Stem Cells for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications. *Stem cells international*. 2016;2016:6737345.
- 3 Rouwkema J, Khademhosseini A. Vascularization and Angiogenesis in Tissue Engineering: Beyond Creating Static Networks. *Trends Biotechnol*. 2016.
- 4 Zhu W, Ma X, Gou M, Mei D, Zhang K, Chen S. 3D printing of functional biomaterials for tissue engineering. *Current opinion in biotechnology*. 2016;40:103–12.
- 5 Upputuri PK, Sivasubramanian K, Mark CS, Pramanik M. Recent developments in vascular imaging techniques in tissue engineering and regenerative medicine. *BioMed research international*. 2015; 2015:783983.
- 6 Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010;89(3): 219–29.
- 7 Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World journal of surgery*. 2004;28(3):321–6.
- 8 Eming SA, Brachvogel B, Odorisio T, Koch M. Regulation of angiogenesis: wound healing as a model. *Progress in histochemistry and cytochemistry*. 2007;42(3):115–70.
- 9 Eming SA, Kaufmann J, Lohrer R, Krieg T. [Chronic wounds. Novel approaches in

(продолжение на следующей странице)

- research and therapy]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2007;58(11): 939–44.
- 10 Zhang Y, Zhang X, Shi B, Miron R. Membranes for guided tissue and bone regeneration. *Annals of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2013;1(1):10.
- 11 Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thrombosis and haemostasis*. 2011;105 Suppl 1:S13–33.
- 12 Barbeck M, Najman S, Stojanovic S, Mitic Z, Zivkovic JM, Choukroun J, et al. Addition of blood to a phycogenic bone substitute leads to increased in vivo vascularization. *Biomedical materials (Bristol, England)*. 2015;10(5):055007.
- 13 de Vries RA, de Bruin M, Marx JJ, Hart HC, Van de Wiel A. Viability of platelets collected by apheresis versus the platelet-rich plasma technique: a direct comparison. *Transfusion science*. 1993; 14(4):391–8.
- 14 Anfossi G, Trovati M, Mularoni E, Massucco P, Calcamuggi G, Emanuelli G. Influence of propranolol on platelet aggregation and thromboxane B2 production from platelet-rich plasma and whole blood. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. 1989;36(1):1–7.
- 15 Fijnheer R, Pietersz RN, de Korte D, Gouwerok CW, Dekker WJ, Reesink HW, et al. Platelet activation during preparation of platelet concentrates: a comparison of the platelet-rich plasma and the buffy coat methods. *Transfusion*. 1990;30(7):634–8.
- 16 Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 1997;55(11): 1294–9.
- 17 Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1998;85(6): 629–46.
- 18 Jameson C. Autologous platelet concentrate for the production of platelet gel. *Lab Med*. 2007;38:39–42.
- 19 Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2004;62(4):489–96.
- 20 Kobayashi E, Fluckiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clinical oral investigations*. 2016.
- 21 Lucarelli E, Beretta R, Dozza B, Tazzari PL, O'Connell SM, Ricci F, et al. A recently developed bifacial platelet-rich fibrin matrix. *European cells & materials*. 2010; 20:13–23.
- 22 Saluja H, Dehane V, Mahindra U. Platelet Rich fibrin: A second generation platelet concentrate and a new friend of oral and maxillofacial surgeons. *Annals of maxillofacial surgery*. 2011;1(1):53–7.
- 23 Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie*. 2001;42(55):e62.
- 24 Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *Journal of periodontology*. 2010;81(4):546–55.
- 25 Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006; 101(3):e56–60.
- 26 Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006;101(2):e27–44.

- 27 Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2006;101(3):e45–50.
- 28 Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. Trends in cell biology. 2005; 15(11):599–607.
- 29 Tsirogianni AK, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. Wound healing: immunological aspects. Injury. 2006;37 Suppl 1:S5–12.
- 30 Adamson R. Role of macrophages in normal wound healing: an overview. Journal of wound care. 2009;18(8):349–51.
- 31 Davis VL, Abukabda AB, Radio NM, Witt-Enderby PA, Clafshenkel WP, Cairone JV, et al. Platelet-rich preparations to improve healing. Part I: workable options for every size practice. The Journal of oral implantology. 2014;40(4):500–10.
- 32 Davis VL, Abukabda AB, Radio NM, Witt-Enderby PA, Clafshenkel WP, Cairone JV, et al. Platelet-rich preparations to improve healing. Part II: platelet activation and enrichment, leukocyte inclusion, and other selection criteria. The Journal of oral implantology. 2014;40(4):511–21.
- 33 Ghasemzadeh M, Hosseini E. Intravascular leukocyte migration through platelet thrombi: directing leukocytes to sites of vascular injury. Thrombosis and haemostasis. 2015;113(6):1224–35.
- 34 Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2006;101(3): e51–5.
- 35 Danielsen P, Jorgensen B, Karlsmark T, Jorgensen LN, Agren MS. Effect of topical autologous platelet-rich fibrin versus no intervention on epithelialization of donor sites and meshed split-thickness skin autografts: a randomized clinical trial. Plastic and reconstructive surgery. 2008;122(5):1431–40.
- 36 O'Connell SM, Impeduglia T, Hessler K, Wang XJ, Carroll RJ, Dardik H. Autologous platelet-rich fibrin matrix as cell therapy in the healing of chronic lower-extremity ulcers. Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 2008;16(6):749–56.
- 37 Steenvoorde P, van Doorn LP, Naves C, Oskam J. Use of autologous platelet-rich fibrin on hard-to-heal wounds. Journal of wound care. 2008;17(2):60–3.
- 38 Jorgensen B, Karlsmark T, Vogensen H, Haase L, Lundquist R. A pilot study to evaluate the safety and clinical performance of Leucopatch, an autologous, additive-free, platelet-rich fibrin for the treatment of recalcitrant chronic wounds. The international journal of lower extremity wounds. 2011;10(4):218–23.
- 39 Londahl M, Tarnow L, Karlsmark T, Lundquist R, Nielsen AM, Michelsen M, et al. Use of an autologous leucocyte and platelet-rich fibrin patch on hard-to-heal DFUs: a pilot study. Journal of wound care. 2015;24(4):172–4, 6–8.
- 40 Chignon-Sicard B, Georgiou CA, Fontas E, David S, Dumas P, Ihrat T, et al. Efficacy of leukocyte- and platelet-rich fibrin in wound healing: a randomized controlled clinical trial. Plastic and reconstructive surgery. 2012;130(6):819e–29e.
- 41 Desai CB, Mahindra UR, Kini YK, Bakshi MK. Use of Platelet-Rich Fibrin over Skin Wounds: Modified Secondary Intention Healing. Journal of cutaneous and aesthetic surgery. 2013;6(1):35–7.
- 42 Danielsen PL, Agren MS, Jorgensen LN. Platelet-rich fibrin versus albumin in surgical wound repair: a randomized trial with paired design. Annals of surgery. 2010;251(5):825–31.
- 43 Sclafani AP. Safety, efficacy, and utility of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery. Archives of facial plastic surgery. 2011;13(4):247–51.

- 44 Sclafani AP, McCormick SA. Induction of dermal collagenesis, angiogenesis, and adipogenesis in human skin by injection of platelet-rich fibrin matrix. *Archives of facial plastic surgery*. 2012;14(2):132–6.
- 45 Gorlero F, Glorio M, Lorenzi P, Bruno-Franco M, Mazzei C. New approach in vaginal prolapse repair: mini-invasive surgery associated with application of platelet-rich fibrin. *International urogynecology journal*. 2012;23(6):715–22.
- 46 Soyer T, Cakmak M, Aslan MK, Senyucel MF, Kisa U. Use of autologous platelet rich fibrin in urethracutaneous fistula repair: preliminary report. *International wound journal*. 2013;10(3):345–7.
- 47 Guinot A, Arnaud A, Azzis O, Habonimana E, Jasienski S, Fremond B. Preliminary experience with the use of an autologous platelet-rich fibrin membrane for urethroplasty coverage in distal hypospadias surgery. *Journal of pediatric urology*. 2014;10(2):300–5.
- 48 Braccini F, Chignon-Sicard B, Volpei C, Choukroun J. Modern lipostructure: the use of platelet rich fibrin (PRF). *Revue de laryngologie-otologie-rhinologie*. 2013;134(4-5):231–5.
- 49 Zumstein MA, Rumian A, Lesbats V, Schaer M, Boileau P. Increased vascularization during early healing after biologic augmentation in repair of chronic rotator cuff tears using autologous leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF): a prospective randomized controlled pilot trial. *Journal of shoulder and elbow surgery/American Shoulder and Elbow Surgeons [et al]*. 2014;23(1):3–12.
- 50 Habesoglu M, Oysu C, Sahin S, Sahin-Yilmaz A, Korkmaz D, Tosun A, et al. Platelet-rich fibrin plays a role on healing of acute-traumatic ear drum perforation. *The Journal of craniofacial surgery*. 2014;25(6): 2056–8.
- 51 Kawazoe T, Kim HH. Tissue augmentation by white blood cell-containing platelet-rich plasma. *Cell transplantation*. 2012;21(2-3): 601–7.
- 52 Perut F, Filardo G, Mariani E, Cenacchi A, Pratelli L, Devescovi V, et al. Preparation method and growth factor content of platelet concentrate influence the osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells. *Cytotherapy*. 2013;15(7): 830–9.
- 53 Pirraco RP, Reis RL, Marques AP. Effect of monocytes/macrophages on the early osteogenic differentiation of hBMSCs. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2013;7(5):392–400.
- 54 Miron RJ, Bosshardt DD. OsteoMacs: Key players around bone biomaterials. *Biomaterials*. 2016;82:1–19.
- 55 Hoaglin DR, Lines GK. Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *International journal of dentistry*. 2013;2013:875380.
- 56 Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *The New England journal of medicine*. 1994; 331(19):1286–92.
- 57 Bowen T, Jenkins RH, Fraser DJ. MicroRNAs, transforming growth factor beta-1, and tissue fibrosis. *The Journal of pathology*. 2013;229(2):274–85.
- 58 Shamloo A, Xu H, Heilshorn S. Mechanisms of vascular endothelial growth factor-induced pathfinding by endothelial sprouts in biomaterials. *Tissue engineering Part A*. 2012;18(3-4): 320–30.

Биологические составляющие обогащенного тромбоцитами фибрина. Высвобождение факторов роста и активность в отношении клеток.

Масако Фудзико-Кобаяши, Р. Дж. Мирон

Краткое содержание главы

В процессе естественного заживления раны кровь играет главную роль в ускорении регенерации тканей, снабжая их различными клетками, факторами роста, цитокинами и факторами коагуляции. Супрафизиологические дозы тромбоцитов (обогащенная тромбоцитами плазма) изначально были предназначены для увеличения концентрации этих клеток в местах повреждения тканей, однако требовали добавления к ним вспомогательных веществ, негативно влияющих на процесс заживления. В результате преодоления этой проблемы появилось второе поколение тромбоцитарных концентратов, получивших название PRF - обогащенного тромбоцитами фибрина - стопроцентно натурального и обладающего тремя фундаментальными свойствами, необходимыми для инжиниринга тканей: содержанием участвующих в нем клеток, факторов роста, а также матрикса для их размещения. Как и PRP, PRF во множестве содержит тромбоциты, а варьированием скорости и времени центрифугирования удалось добиться увеличения концентрации в нем макрофагов и лейкоцитов - важных факторов защитной реакции организма и заживления ран. Кроме того, тромбоцитарные концентраты способны выделять большое количество факторов роста, включая трансформирующий ростовой фактор $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и инсулиноподобный фактор роста-I (IGF-1), способствующие дальнейшей миграции клеток, их пролиферации и дифференцировке. Поскольку при приготовлении PRF не используются антикоагулянты, в нем образуется трёхмерный фибриновый матрикс, удовлетворяющий трём основным критериям инжиниринга тканей полностью естественным биологическим путём. За последние годы было сделано много открытий, включая тот факт, что фибрин является резервуаром для многих типов клеток одновременно и, что более важно, способен обеспечивать постепенное высвобождение содержащихся в нем факторов роста. Было выяснено, что такой характер высвобождения улучшает ангиогенез и функционирование клеток, и, как следствие, тканевую регенерацию. В данной главе мы рассказываем об основных составляющих PRF. Кроме того, мы обсудим биологическую роль факторов роста, содержащихся в PRF, а также характер их высвобождения при разных способах приготовления концентратов. Затем мы сравним преимущества и недостатки PRF по сравнению с PRP и коснёмся потенциальных путей будущих исследований, направленных на дальнейшее расширение понимания биологических свойств тромбоцитарных концентратов.

Основные тезисы главы

- Что такое обогащенный тромбоцитами фибрин?
- Чем PRF отличается от PRP?
- Какова роль каждого из типов клеток, содержащихся в PRF?

- Какова роль каждого из факторов роста, содержащихся в PRF?
- Какова роль фибрина в заживлении повреждённых тканей и их регенерации?
- Как скорость центрифугирования влияет на PRF и высвобождение факторов роста

2.1 Введение

Заживление ран можно представить в виде процесса, включающего три стадии: воспаления, пролиферации клеток и ремоделирования тканей. Воспалительная стадия начинается с момента появления раны и длится от 24 до 48 часов. В этот период происходит динамическое взаимодействие между клетками эндотелия, ангиогенными цитокинами и внеклеточным матриксом (ECM), а также запрограммированное высвобождение факторов роста, направленное на ускорение заживления раны [1]. Говоря в общем, кровь снабжает повреждённые ткани терапевтическими агентами, как клеточными, так и белковыми, которые не могут быть получены из других источников. При появлении раны кровь сворачивается в течение нескольких минут, чтобы остановить кровотечение. Основными клетками, участвующими в этом процессе, являются тромбоциты, регулирующие гемостаз посредством образования фибриновых сгустков [1,2]. Тромбоциты высвобождают цитокины и факторы роста, которые в дальнейшем привлекают к поврежденным участкам макрофаги и нейтрофилы. С помощью последних из области раны удаляются фрагменты омертвевших тканей и бактерии. На третий день после образования раны начинается стадия пролиферации, и в раневом кровяном сгустке образуется промежуточный матрикс для миграции в него клеток, в то время как сгустки в кровеносных сосудах вносят свой вклад в гемостаз [2]. На последней стадии, ремоделирования, коллаген преобразуется в структурированные волокна, придающие дополнительную прочность поврежденным тканям, в которых протекает процесс регенерации (рис. 2.1) [3].

Кровь состоит из четырех основных компонентов: плазмы, красных и белых кровяных телец, а также тромбоцитов. Тромбоциты отвечают за активацию и высвобождение важнейших факторов роста, включая тромбоцитарный фактор роста (PDGF), факторы коагуляции, молекулы клеточной адгезии, цитокины и факторы ангиогенеза, делающих возможным вовлечение в процесс регенерации и активацию фибробластов, лейкоцитов, макрофагов и мезенхимальных стволовых клеток (MSCs). Факторы коагуляции и роста, а также цитокины, высвобождаемые в сгустке активированными тромбоцитами, запускают сложные физиологические процессы, результатом которых становится заживление, реваскуляризация и регенерация каней [2,4,5].

2.2 Клеточные компоненты PRF

Тромбоцитарные концентраты разрабатывались для естественной реализации потенциала регенерации, заложенного в тромбоцитах. PRF образуется в процессе сепарирования крови на разные фазы, содержащие красные кровяные тельца, плазму, белые кровяные тельца и тромбоциты. Получаемый в итоге PRF является концентратом лейкоцитов, тромбоцитов и фибрина. Было продемонстрировано, что первый полученный PRF (так называемый L-PRF), содержал 97% тромбоцитов и более 50% лейкоцитов (от их изначального содержания в цельной крови) в составе фибринового матрикса высокой плотности [6]. PRF в своих различных вариациях имеет консистенцию плотного геля и не может быть администрирован путем инъекции, хотя недавно проявилась жидкая разновидность PRF с возможностью инъектирования (i-PRF) - её получают путем центрифугирования на низких оборотах в течение непродолжительного времени, о чем мы поговорим далее в этой главе. Кроме того, применение концепции низкоскоростного центрифугирования позволило добиться увеличения числа тромбоцитов и нейтрофилов, заключённых в PRF-сгустке (называемом теперь "улучшенным" PRF - A-PRF), и продлить высвобождение некоторых факторов роста [7].

Лейкоциты - ещё одна важная клеточная составляющая PRF, играющая ключевую роль в заживлении ран. Данные научных исследований демонстрируют значительное влияние лейкоцитов на тканевую регенерацию [8–10]. PRF содержит большее число лейкоцитов по сравнению с первым поколением тромбоцитарных концентратов - PRP и PRGF. Концентрация белых кровяных телец в PRF оценивается на уровне 50% от их содержания в цельной крови (в зависимости от донора), и новые разновидности таких концентратов обнаруживают повышенное общее содержание лейкоцитов. Лейкоциты играют ключевую роль в процессе заживления, благодаря своему антимикробному действию, а также регуляции иммунитета посредством выработки важных цитокинов, таких как интерлейкины (IL-1 β , IL-6, IL-4) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) [2,4,5]. Функции лейкоцитов в системе иммунной защиты организма хорошо известны. Кроме того, лейкоциты способны регулировать способность биоматериалов адаптироваться к условиям того организма, в который они помещены. При исследовании количественного соотношения различных клеток в фибриновом сгустке было обнаружено, что большинство лейкоцитов сосредоточено в той его части, которая при сепарации обращена ко дну пробирки с кровью [7].

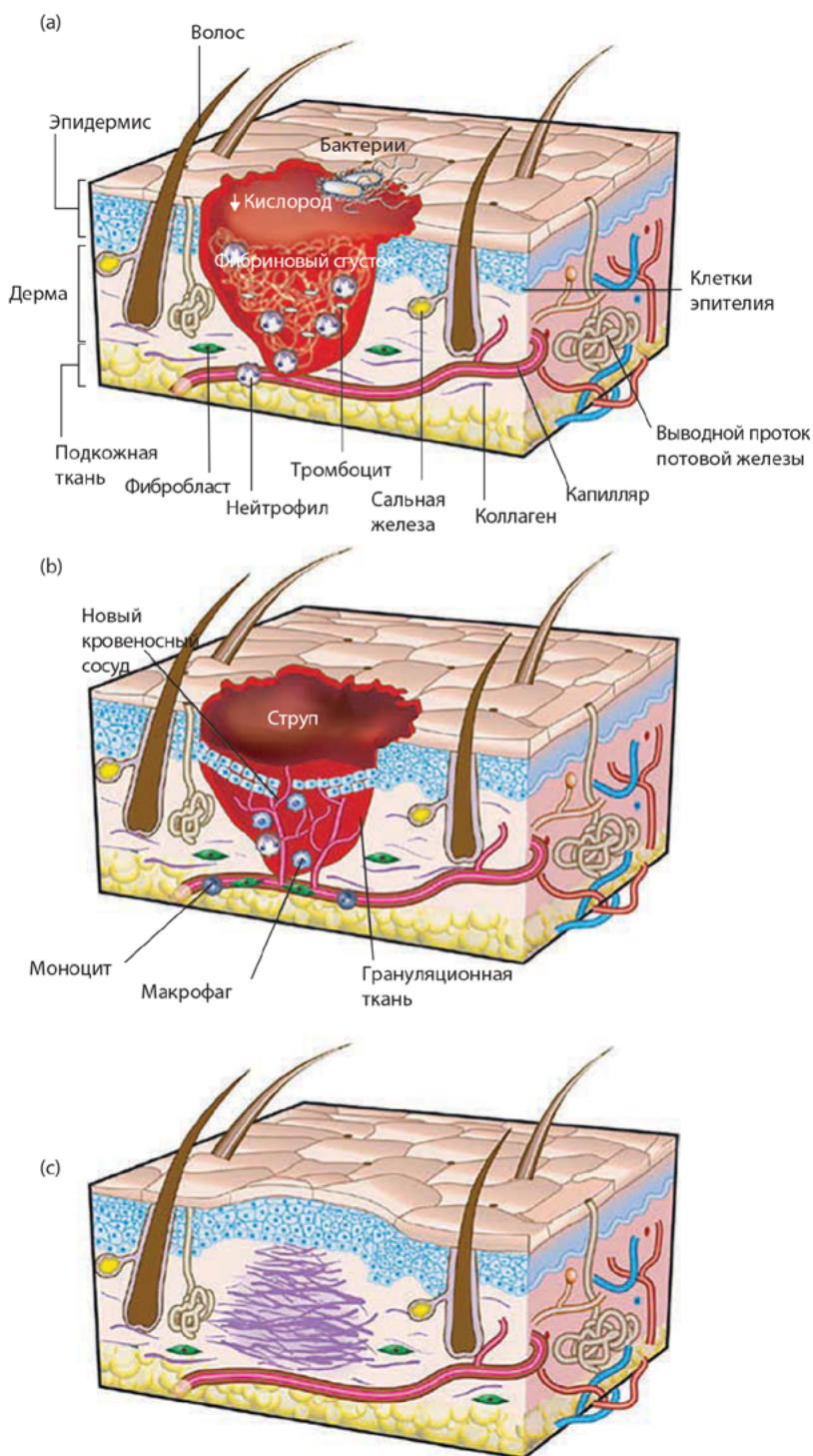


Рис. 2.1: Три стадии заживления раны: (a) воспаление, (b) пролиферация и (c) ремоделирование. Источник: Gurtner et al. 2008 [3]. Воспроизводится с разрешения Nature Publishing Group

Отсюда был сделан вывод, что скорости центрифугирования изначально были слишком большими, что приводило к скоплению лейкоцитов ближе к донной части фибринового сгустка, что, теоретически, могло негативно влиять на концентрацию клеток в нем. С целью выравнивания распределения лейкоцитов по всему объёму фибринового матрикса, были применены пониженные скорости центрифугирования, о чем подробно будет рассказано в третьей главе. Поскольку макрофаги являются постоянным источником хемотатических агентов, необходимых для стимулирования фиброза и ангиогенеза, а фибробласты формируют ECM для поддержания процесса врастания клеток, новые разновидности PRF (A-PRF, i-PRF) способны проявлять повышенную биологическую активность.

2.3 Преимущества трёхмерного фибринового матрикса

Фибрин является активированной формой биомолекулы фибриногена, содержащейся в крови. Заключенные в трёхмерном фибриновом матриксе разнообразные клетки и факторы роста способны к синергетическому действию, увеличивающему потенциал тканевой регенерации и ускоряющему заживление. Растворимая биомолекула фибриногена в изобилии присутствует как в плазме крови, так и в α -гранулах - наиболее распространённых гранулах тромбоцитов. Фибрин играет определяющую роль в агрегации тромбоцитов в процессе гемостаза. Сообщается, что фибрин даже сам по себе, в отсутствие факторов роста и живых клеток, способен выполнять функции промежуточного матрикса для врастания клеток и тканевой регенерации [11–13]. PRF поэтому имеет массу дополнительных преимуществ - благодаря тесному взаимодействию цитокинов, гликановых цепей и структурных гликопротеинов, заключённых в медленно полимеризующемся фибриновом матриксе (рис. 2.2). Факторы роста оказывают влияние на ECM, что способствует миграции, делению и изменению фенотипа клеток эндотелия, что, в свою очередь, инициирует ангиогенез [14–16].

PRF, таким образом, может рассматриваться как биологическая трёхмерная "сеть". Микропоры, образуемые в сгустке тонкими фибриновыми волокнами, служат для миграции, пролиферации и дифференцировки клеток, а также для высвобождения факторов роста. Теоретически, фибриновый матрикс должен содержать большое количе-

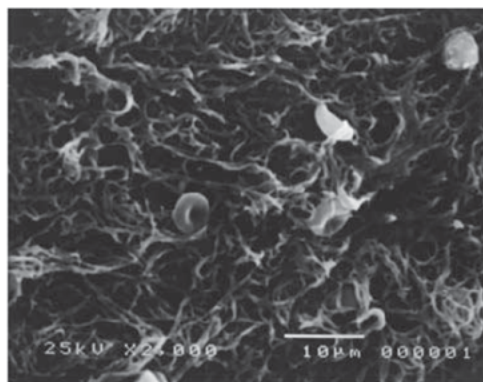


Рис. 2.2: Снимок, сделанный при помощи электронного сканирующего микроскопа, и демонстрирующий фибриновый сгусток, имеющий плотный и зрелый матрикс с очень небольшим количеством заключённых в нем идентифицируемых биологических объектов - эритроцитов, лейкоцитов и агрегатов тромбоцитов (оригинальное увеличение - $\times 2000$). Источник: Dohan Ehrenfest DM. et al. 2010 [6]. Воспроизводится с разрешения Американской академии пародонтологии.

ство тромбоцитов и, как следствие, хранить и постепенно высвобождать факторы роста в течение времени [17]. Недостатки, присущие PRP, привели к появлению второго поколения тромбоцитарных концентратов, без антикоагулянтов, что делает возможным формирование в них фибринового матрикса, содержащего полный набор фактов роста, постепенно высвобождаемых со временем [8–10]. Недавние исследования приказали, что стволовые клетки, имеющиеся в кровеносных сосудах (мезенхимальные стволовые клетки - MSCs) вносят свой непосредственный вклад в процесс заживления [18,19]. Хотя эти клетки найдены в крайне малых количествах, они обладают потенциалом дифференцировки в адипоциты, остеобласты и хондроциты. Кроме того, MSCs выделяют ряд факторов роста, среди которых фактор роста фибробластов 2 (FGF-2) и VEGF, которые способствуют пролиферации клеток эндотелия кровеносных сосудов, васкулярной стабильности и формированию постоянной функциональной кровеносной сети [20]. Требуются дальнейшие исследования влияния MSCs, содержащихся в крови. PRF не содержит больших количеств MSCs, однако может представлять интерес в плане будущего получения из него стволовых клеток - простого и малозатратного.

2.4 Содержание факторов роста в крови

Важно понимать, что процессы воспаления и заживления тканей во многом управляются факторами роста, которые способны стимулировать или подавлять миграцию, адгезию, пролиферацию и дифференцировку клеток. Факторы роста присутствуют во всех тканях, однако следует заметить, что кровь является основным резервуаром для множества из них, а также для цитокинов, участвующих в ангиогенезе и тканевой регенерации при заживлении ран. Факторы роста, как правило, находятся в неактивных или частично активных формах, которые требуют протеолитической активации и, в некоторых случаях, связывания с матричными молекулами для стабилизации и функционирования. Как правило, факторы роста имеют непродолжительное время жизни. Например, время полужизни PDGF при внутривенном введении - менее 2 минут [21]. Поскольку многие клеточные процессы морфогенеза требуют участия сложной сети сигнальных путей и, обычно, более одного фактора роста, недавние исследования были сосредоточены на схемах последовательной доставки в организм сразу нескольких факторов роста [22]. В отличие от рекомбинантных факторов роста, тромбоцитарные концентраты делают возможным транспорт множества аутологичных факторов роста одновременно. Многие факторы роста, включая TGF- β 1, PDGF, VEGF, EGF и IGF, секретируются тромбоцитами и макрофагами [23,24]. Ниже мы опишем их основную роль в организме.

TGF- β 1: Трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β) – это суперсемейство из более чем 30 биомолекул, описанных в специальной литературе как факторы фиброза [25,26]. Основным их источником являются тромбоциты. TGF- β способствуют заживлению тканей, модуляции иммунной реактивности и синтезу внеклеточного матрикса. Костные морфогенетические белки (BMPs) также входят в подсемейство TGF. TGF- β 1, преобладающая изоформа TGF- β , вносит важный вклад в процесс заживления, участвуя в воспалении, ангиогенезе, реэпителизации и регенерации соединительной ткани [21]. Этот фактор роста имеет критическое значение для формирования костной ткани, участвуя в образовании предшественников остеобластов в процессе хемотаксиса клеток и митогенеза, а также стимулирует депонирование остеобластами минерализованной ткани в коллагеновый костный матрикс. Указывается также, что TGF- β 1 может повышать секрецию VEGF, способствуя протеканию ангиогенеза и мобилизации клеток воспаления.

Хотя действие TGF- β 1 в отношении пролиферации разных клеток неодинаково, для большинства типов клеток он выступает в качестве наиболее мощного инициатора фиброза среди всех цитокинов и факторов роста, высвобождаемых из аутологичной костной ткани в процессе заживления и ремоделирования тканей [21].

PDGF: Тромбоцитарные факторы роста (PDGFs) играют ключевую роль в регулировании миграции, пролиферации и выживания мезенхимальных клеток и способствует синтезу коллагена для ремоделирования ECM в процессе заживления ран [27–32]. Фибриновый сгусток является также "плацдармом" для мобилизации клеток организма в поврежденных тканях. Например, фибрин в сочетании с фибронектином действует как промежуточный матрикс для аккумуляции моноцитов, фибробластов и клеток эндотелия. Если говорить в общем, то миграция, пролиферация и выживание мезенхимальных клеток даёт начало производству коллагена и способствует этому производству и ремоделированию ECM в процессе заживления раны [27–32]. Тромбоциты - главный источник PDGF различных видов, представляющих собой гомо- (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-CC и PDGF-DD) и гетеродимерные (PDGF-AB) биомолекулы, состоящие из полипептидных цепочек, имеющих дисульфидные связи. PDGF присутствуют в больших количествах в тромбоцитарных α -гранулах. Интересно, что PDGF массово аккумулируются в PRF-матриксе и поэтому рассматриваются в качестве важнейших биомолекул, имеющихся в нем. Важно отметить, что, поскольку PDGF имеют крайне малое время жизни, это повышает значение PRF-матрикса, поскольку он обеспечивает медленное и постепенное высвобождение этих факторов роста. PDGF является также одним из основных митогенов для остеобластов и недифференцированных клеток-предшественников костной ткани, фибробластов, клеток гладкой мускулатуры и глиальных клеток. Поскольку PDGF имеет такое важное значение для функционирования физиологических механизмов заживления, в какой-то момент на рынке появился его рекомбинантный источник - rhPDGF-BB, получивший одобрение FDA в качестве средства для регенерации различных тканевых дефектов в стоматологии и других областях медицины.

VEGF: Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) вырабатывается активированными тромбоцитами и макрофагами в поврежденных тканях для инициализации ангиогенеза. VEGF семейство факторов роста относится к PDGF и включает VEGF-A, -B, -C, -D и -E. Ранее VEGF был изолирован и описан в качестве фактора роста, наиболее активно влияю-

щего на ангиогенез в поврежденных тканях, способствуя их лучшему кровоснабжению и питанию [20,33]. Кроме того, эти факторы роста оказывают заметное влияние на ремоделирование тканей, и добавление рекомбинантного человеческого VEGF к различным биоматериалам для костной регенерации продемонстрировало увеличение объема формирующейся костной ткани, что указывает на быстрый и несомненный эффект от применения VEGF [34].

EGF: Семейство факторов роста EGF стимулирует хемотаксис клеток и ангиогенез в эндотелии, а также митоз мезенхимальных клеток. EGF способствуют эпителизации и, при администрировании в рану, заметно сокращают общее время заживления. Концентрация EGF повышается в острой фазе после появления раны, что существенно увеличивает прочность поврежденных тканей. Рецепторы EGF имеются у большинства клеток человеческого организма, включая те из них, которые имеют решающее значение для заживления, такие как фибробласты, клетки эндотелия и кератиноциты [35].

IGF: Инсулиноподобные факторы роста (IGFs) способствуют пролиферации и дифференцировке большинства клеток, и выступают в роли защитных агентов для клеток [36]. Эти факторы роста высвобождаются из тромбоцитов при их активации и дегрануляции, и стимулируют дифференцировку и митогенез мезенхимальных клеток. Хотя IGF являются медиаторами пролиферации, они также активно участвуют в регуляции программируемой гибели клеток, являясь источником сигналов, входящих в систему защиты клеток от воздействия ряда факторов, стимулирующих апоптоз [36].

2.5 Сравнение высвобождения факторов роста в PRP и PRF

Характер высвобождения факторов роста в тромбоцитарных концентратах является важным параметром и поэтому интенсивно обсуждается в научных кругах в последние годы. Этот характер существенно различается для PRP и PRF. Развитие концепции PRF сделало возможным управление высвобождением факторов роста в таких концентратах, позволяя сделать его медленным и постепенным. Второе поколение тромбоцитарных концентратов содержит лейкоциты, заключенные в фибриновом матриксе, и эти клетки также являются источниками факторов роста, участвующих в тканевой регенерации [37]. Высвобождение

факторов роста в трех различных тромбоцитарных концентратах - PRP, L-PRF и A-PRF было описано Kobayashi et al. (рис. 2.3 и 2.4) [14]. Было обнаружено, что в течение 10 дней в PRF (L-PRF и A-PRF) высвобождается большее общее количество факторов роста по сравнению с PRP. Были также изучены профили высвобождения TGF- β 1 и VEGF, и снова PRP имела лучшие показатели в контрольных точках 15 минут и 8 часов, по сравнению с PRF (L-PRF или A-PRF) (рис. 2.4). Затем показатели для PRP существенно снижались, а для L-PRF и A-PRF росли (это касалось как TGF- β 1, так и VEGF). Сравнивая эти результаты с теми, что были получены для PDGF, можно сделать вывод, что общие показатели высвобождения факторов роста лучше у A-PRF: от 3 до 10 дней - для TGF- β 1, и от первого до десятого дня - для VEGF, по сравнению с PRP и L-PRF. Кроме того, было выяснено, что высвобождение EGF и IGF было хуже, чем PDGF, TGF- β 1 и VEGF. Характер высвобождения EGF и IGF различается [14]. Большее содержание EGF было обнаружено у A-PRF, а меньшее - у PRP. Однако в PRP наблюдались значительно большие концентрации IGF в контрольных точках 15 мин., 60 мин. и 8 ч., по сравнению с PRF. По итогам исследования можно рекомендовать PRP в качестве источника быстрого высвобождения факторов роста, в то время как A-PRF больше подходит для тех случаев, когда требуется постепенное высвобождение в течение нескольких дней (в данном случае, десяти). С целью более точного описания характера высвобождения факторов роста в течение продолжительного времени наша исследовательская группа изучила обычные для крови белки PDGF-AA, -AB и -BB спустя 15 мин., 60 мин., 8 ч., 24 ч., 3 дня и 10 дней после взятия крови (рис. 2.3). Интересно, что лишь в первые 15 мин. из PRP высвобождаются значительно большие количества PDGF-AA, чем из L-PRF или A-PRF, в то время как через 60 мин. этот показатель резко снижается, поэтому по итогам 10 дней PRP демонстрирует меньший объем высвобождения факторов роста, чем PRF (рис. 2.3). В то время как в течение первых суток между A-PRF и L-PRF не наблюдается различий в высвобождении PDGF-AA, к третьим суткам значение этого показателя становится выше у A-PRF, чем у PRP и L-PRF (рис. 2.3). Исследование показало также, что из PRP высвобождается значительно меньшее количество PDGF-AA в период от 8 часов до 10 дней, а для A-PRF это высвобождение существенно выше, чем для PRP и PRF (рис. 2.3). Кроме того, было обнаружено, что PDGF-AA высвобождается во всех тромбоцитарных концентратах в количествах, в 6-10 раз больших, чем PDGF-AB и PDGF-BB. PDGF-A и PDGF-BB проявляют характер высвобождения, сходный описанному выше.

PRP vs L-PRF vs A-PRF

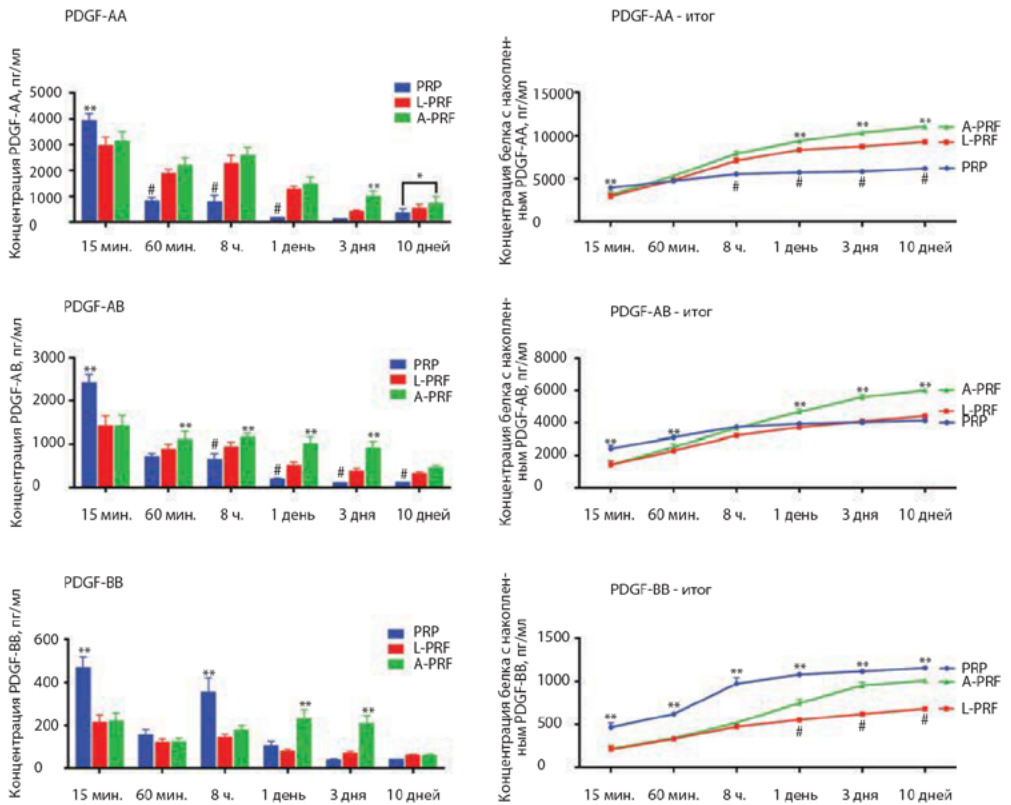


Рис. 2.3: Высвобождение факторов роста PDGF-AA, -AB и -BB из PRP и PRF в течение десятидневного периода. Обратите внимание, что, несмотря на то, что в первое время из PRP высвобождается существенно больше факторов роста, по итогам 10 дней A-PRF показывает лучшие результаты в этом плане - из-за медленного и постепенного характера этого высвобождения, благодаря концепции снижения скорости центрифугирования. Источник: Kobayashi et al. 2016 [14]. Воспроизводится с разрешения Springer.

PRP vs L-PRF vs A-PRF

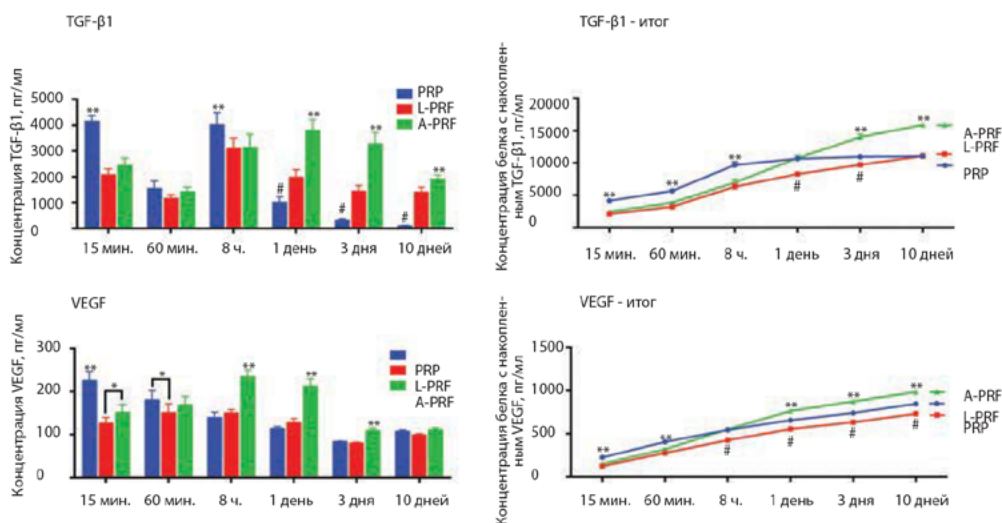


Рис. 2.4: Высвобождение TGF-β1 и VEGF из PRP и PRF в течение десятидневного периода. Снова можно наблюдать, что PRP выделяет большее количество факторов роста на ранних этапах, а A-PRF - на более поздних. Общее количество высвобождаемых факторов роста выше для A-PRF. Источник: Kobayashi et al. 2016 [14]. Воспроизводится с разрешения Springer.

2.6 Сравнение L-PRF с A-PRF и A-PRF+: кратковременное низкоскоростное центрифугирование как способ улучшения показателей высвобождения факторов роста

В биоинжиниринге постепенное высвобождение факторов роста в окружающие биологические ткани считается благоприятным и предпочтительным свойством биоматериалов. Следует отметить, что концепция центрифугирования на пониженных оборотах, которая будет подробно описана в третьей главе, привела к эволюционированию стандартного концентрата L-PRF в концентраты A-PRF и A-PRF+, имеющие лучшие показатели высвобождения факторов роста [24]. В 2014 г. в отчёте Ghanaati et al. было описано неожиданное явление, суть которого заключалась в том, что клетки в фибриновом матриксе оригинального PRF располагались ближе ко дну пробирки, в которой приготавливался концентрат [7]. В принципе, меньшее время центрифугирования должно нивелировать этот эффект, что, в свою очередь, должно увеличивать общее число клеток, содержащихся в верхних слоях PRF и повышать концентрацию лейкоцитов в фибриновом матриксе. Во втором исследовании нашей группы мы изучили новую разновидность A-PRF - A-PRF+, которая была получена с использованием не только меньшей частоты вращения центрифуги (1300 об./мин.), но и менее продолжительно-

го цикла (8 минут), что привело к увеличению концентрации в ней факторов роста TGF-β1, PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, VEGF, IGF и EGF (рис. 2.5 и 2.6) [24]. Графики высвобождения факторов роста, включая PDGF-AA, -AB и -BB, показаны на рис. 2.5. В то время как его характер несколько различается для каждого из них, A-PRF+ демонстрирует значительное увеличение высвобождения в контрольных точках 1, 3 и 10 дней, по сравнению с другими группами. Показатели у L-PRF существенно хуже, чем у A-PRF и A-PRF+ (рис. 2.5). Поэтому был сделан вывод, что в случае с A-PRF+ уменьшение скорости и времени центрифугирования позволило добиться улучшения высвобождения факторов роста. Высвобождение TGF-β1 имело похожий характер, и его показатели были выше для A-PRF+ в контрольных точках 1, 3 и 10 дней, а их общие значения по итогам 10 дней были почти в 3 раза выше, чем у L-PRF (рис. 2.6). Интересно, что A-PRF+ демонстрирует лучшее высвобождение VEGF в первый день, однако по итогам 10 дней этот показатель существенно не меняется (рис. 2.6). Данные по EGF и IGF-1 подтвердили, что центрифугирование с пониженной частотой оборотов улучшает показатели высвобождения этих факторов роста из A-PRF+ по сравнению с A-PRF и L-PRF [24]. Подводя итог, можно сказать, что уменьшение скорости и времени центрифугирования при производстве тромбоцитарных концентратов (на примере A-PRF+) приводит к значительному улучшению профилей высвобождения PDGF, TGF-β1, EGF и IGF.

2.7 Сравнение i-PRF и PRP в аспекте высвобождения факторов роста

Поскольку PRP является жидкой субстанцией, изначально предполагалось, что она будет добавляться, в частности, к различным биоматериалам для костной аугментации. Итоги наших недавних исследований показывают, что PRP выступает более активным поставщиком факторов роста на начальных этапах её применения на повреждённых тканях, в то время, как равномерное и постепенное высвобождение этих факторов на протяжении всего периода заживления является более предпочтительным сценарием [14,38,39]. Кроме того, техника приготовления PRP требует использования бычьего тромбина или хлорида кальция в дополнение к естественным факторам

коагуляции, что приводит к снижению потенциала заживления. В некоторых случаях протокол приготовления PRP требует нескольких этапов, каждый может длиться до часа, что делает этот концентрат малоприменимым для повседневной практики.

Желание уйти от указанных недостатков PRP привело к созданию инъекционной жидкой формы PRF - i-PRF, производимой посредством одного цикла на очень низкой скорости в 700 об./мин. (60 g) в течение всего трех минут, причём кровь у пациента берётся непосредственно в пробирку для центрифугирования. i-PRF должен быть использован в течение 15 минут после взятия крови - из-за того, что он не содержит антикоагулянты и быстро свертывается. Эта новая разновидность PRF может применяться при различных процедурах и сочетаться, например, с материалами для костной аугментации - для создания стабилизации костных графтов на

L-PRF vs A-PRF vs A-PRF+

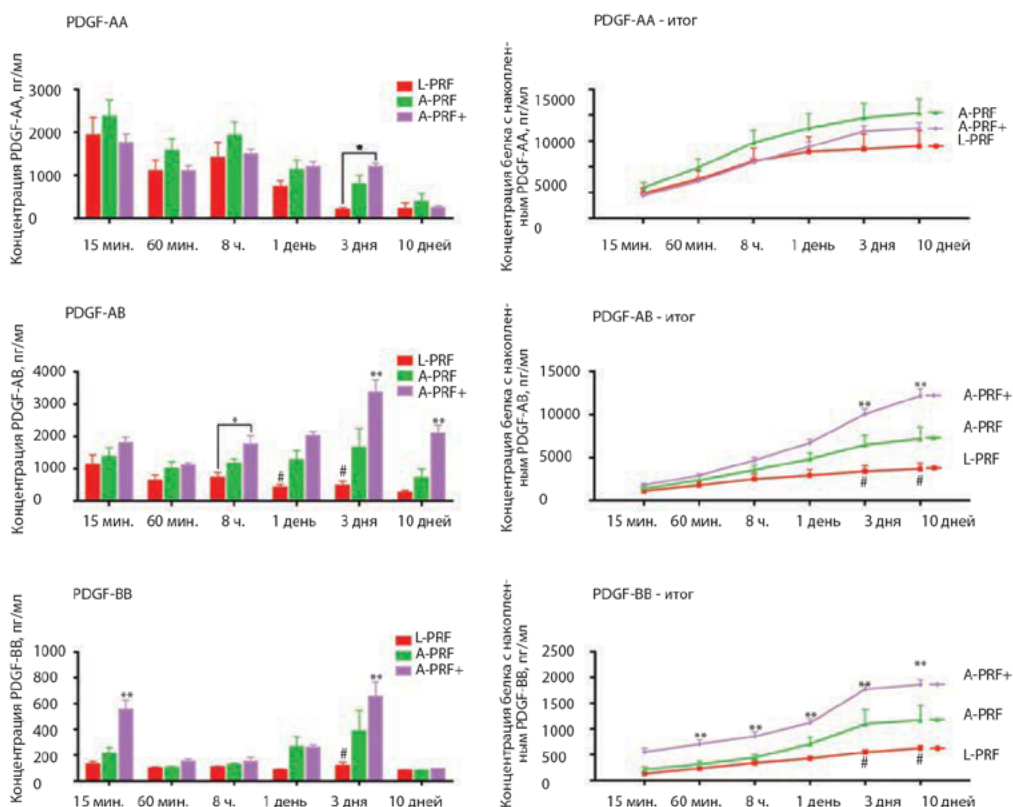


Рис. 2.5. Высвобождение факторов роста PDGF-AA, -AB и -BB в концентрате, приготовленном с применением кратковременного низкоскоростного центрифугирования, в контрольных точках в течение 10 дней. В частности, было обнаружено, что A-PRF+ демонстрирует значительно лучшее высвобождение факторов роста по сравнению с другими концентратами по итогам 10 дней.

Источник: Fujioka Kobayashi et al. 2017 [24]. Воспроизводится с разрешения Американской академии пародонтологии.

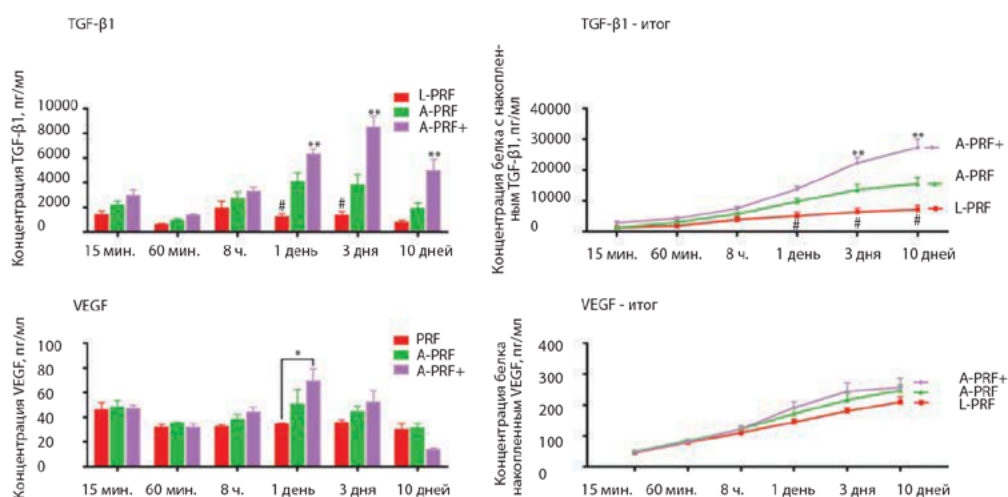


Рис. 2.6: Высвобождение факторов роста для TGF-β1 и VEGF в течение десятидневного периода. Источник: Fujioka Kobayashi et al. 2017 [24]. Воспроизводится с разрешения Американской академии пародонтологии.

основе фибрина и для повышения удобства их использования. Принцип i-PRF остаётся тем же, что и у других тромбоцитарных концентратов. Кроме того, он содержит повышенное количество лейкоцитов и белков плазмы - благодаря уменьшению скорости и времени центрифугирования. В то время, как все факторы роста демонстрируют лучшее высвобождение из PRP, чем из i-PRF, в первые 15 минут, общие итоговые показатели этого высвобождения для PDGF-AA, PDGF-AB, EGF и IGF-1 выше для i-PRF (рис. 2.7, данные не показаны). Интересно однако, что итоговые показатели высвобождения для PDGF-BB, VEGF и TGF-β1 значительно лучше у PRP, чем у i-PRF. Мы (и не только мы) продолжаем поиск истоков данных различий. Можно предположить, что различия в протоколах центрифугирования приводят к аккумуляции нескольких разных наборов клеток и/или факторов роста в концентратах, что проявляется в различных характерах высвобождения с течением времени. Преимущество i-PRF в том, что это на 100% аутологичный продукт с возможностью образования фибринового сгустка, обеспечивающий при этом сравнимые с другими концентратами показатели высвобождения факторов роста.

2.8 Поведение клеток организма в ответ на присутствие L-PRF, A-PRF и A-PRF+

Нашу исследовательскую группу интересовало влияние разных форм PRF (L-PRF, A-PRF, A-PRF+) на поведение клеток. Все разновидности PRF, полученные с применением пониженной скорости центрифугирования, показали высокую степень биосовместимости и активности в отношении клеток *in vitro* [24]. Как A-PRF, так и A-PRF+ заметно лучше влияли на миграцию и пролиферацию человеческих фибробластов в десневых тканях по сравнению с L-PRF (рис. 2.8a). Кроме того, культура этих же фибробластов с A-PRF+ имела значительно более высокие уровни mRNA (матричных РНК) TGF-β, PDGF и коллагена первого типа в контрольных точках третьего и седьмого дня (рис. 2.8b). К тому же, образцы A-PRF и A-PRF+ были способны продемонстрировать локальное увеличение синтеза коллагена первого типа на 300% (рис. 2.8c). Всем известно, что синтез коллагена считается одним из основных факторов заживления ран и ремоделирования тканей [40–42]. Поэтому увеличение этого синтеза в три раза в присутствии A-PRF и A-PRF+ демонстрирует высокий потенциал регенерации, которым обладают новые формы PRF, полученные с применением низкоскоростного кратковременного центрифугирования.

PRP vs i-PRF

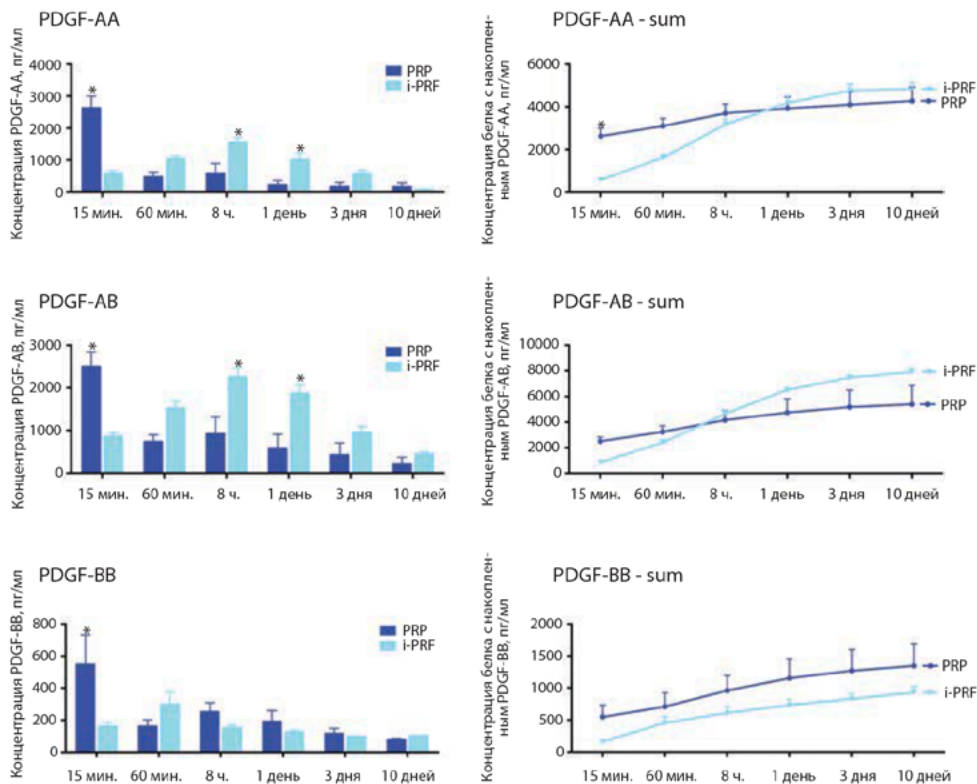


Рис. 2.7: Высвобождение факторов роста PDGF-AA, -AB и -BB из i-PRF по сравнению с PRP в каждой контрольной точке десятидневного интервала. Воспроизведено с разрешения Miron et al. 2017.

2.9 Поведение клеток организма в ответ на присутствие PRP и i-PRF

Вслед за этим наша исследовательская группа проверила влияние PRP и i-PRF на поведение клеток. Обе формы концентрата проявили высокую биосовместимость с фибробластами человеческих десневых тканей, а также показали повышенную способность к индуцированию миграции клеток по сравнению с контрольной культурой тканей *in vitro* (рис. 2.9) [43]. Было обнаружено, что i-PRF способен более эффективно индуцировать миграцию клеток, в то время как PRP продемонстрировал большее влияние на их пролиферацию (рис. 2.9а). Кроме того, у i-PRF, по сравнению с PRP, более высокие показатели уровня mRNA TGF- β по итогам седьмого дня и PDGF по итогам третьего дня, и он способствует более активному синтезу коллагена первого типа

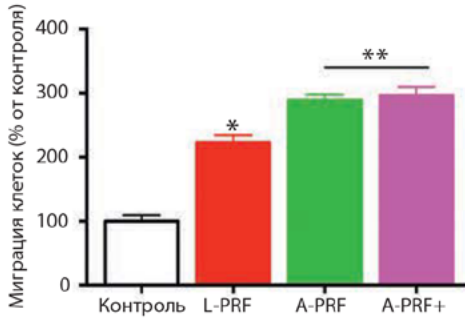
по данным третьего и седьмого дня (рис. 2.9b). И PRP, и i-PRF продемонстрировали значительно более выраженное влияние на синтез коллагена, чем контрольная культура тканей *in vitro* (рис. 2.9c). Интересно отметить, что хотя и PRP, и i-PRF способны сильнее влиять на клеточную активность по сравнению с контрольными группами, в их поведении была обнаружена некоторая разница, что может быть следствием небольших различий в наборе высвобождаемых ими факторов роста. Так что для полного выяснения регенеративного потенциала PRP и i-PRF требуются дополнительные исследования.

2.10 Прогнозы на будущее

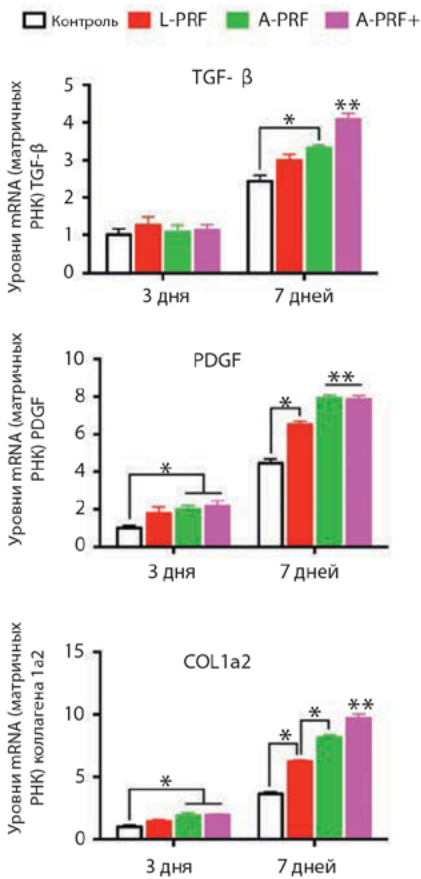
Тенденции в стоматологии постепенно смещаются в сторону применения материалов с выраженной биоактивностью, например для клеточной терапии. Поэтому появился PRF, имеющий аутологичную природу, и он используется в качестве исключительно физиологического, безопасного и надёжного биоматериала для заживления ран, поскольку получен из полностью натуральной человеческой крови, без примесей. Данная глава иллюстрирует различные свойства PRF, а именно: 1) способность к сохранению и высвобождению факторов роста, 2) роль биосовместимого матрикса для миграции клеток и 3) функции резервуара для живых аутологичных клеток, участвующих в процессе заживления. В последние годы были достигнуты значительные успехи в направленном и контролируемом высвобождении факторов роста из PRF. Однако в этом направлении ещё много работы. В частности, предстоит определить оптимальные концентрации факторов роста в PRF для обеспечения более предпочтительного их высвобождения при лечении различных дефектов тканей. Ещё одной проблемой, которая изучается в настоящий момент, является влияние индивидуальных особенностей пациента и его гематокрита на качество получаемого PRF. Было высказано предположение, что относительное содержание в крови различных факторов роста и кинетика их высвобождения из PRF-матрикса в окружающие ткани на микроуровне могут отличаться в зависимости от донора, метода производства концентрата и способа обогащения его тромбоцитами. К тому же, в данной главе мы рассматривали, в основном, заживление мягких тканей с помощью PRF, однако в регенеративные процессы в полости рта зачастую вовлечены и твёрдые ткани. Этот аспект непременно будет темой дальнейших исследований. Тем не менее, PRF может служить идеальным "плацдармом" для тканевой регенерации, удовлетворяя трём главным критериям инжиниринга тканей, а именно демонстрируя наличие матрикса и присутствие в нем необходимых клеток и факторов роста. Кроме того было подтверждено, что получение концентрата методом кратковременного низкоскоростного центрифугирования способно улучшить высвобождение факторов роста, а также повысить биоактивность A-PRF+ по сравнению с L-PRF.

L-PRF vs A-PRF vs A-PRF+

(a) Миграция клеток



(b) Экспрессия генов



(c) Коллаген (после окрашивания)

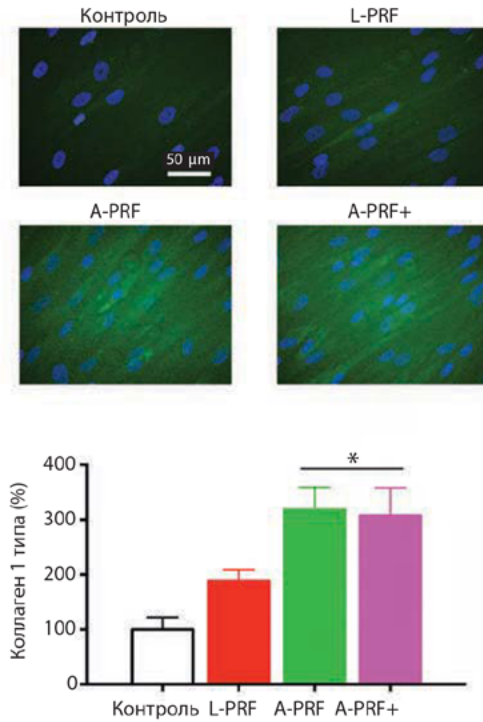
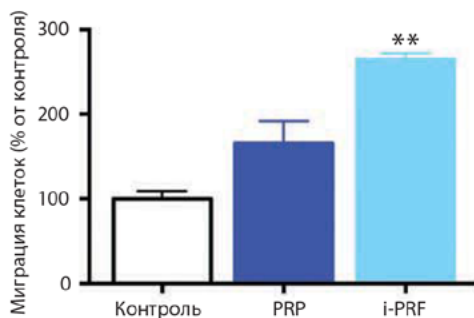


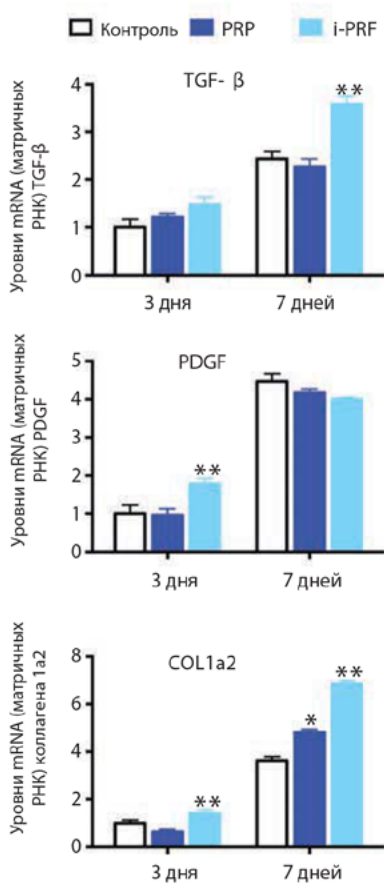
Рис. 2.8: Поведение человеческих фибробластов десневой ткани в присутствии L-PRF, A-PRF и A-PRF+. (a) Миграция клеток, (b) экспрессия генов и (c) синтез коллагена. Источник: Fujioka-Kobayashi et al. 2017 [24]. Воспроизводится с разрешения Американской академии пародонтологии.

PRP vs i-PRF

(a) Миграция клеток



(b) Экспрессия генов



(c) Коллаген (после окрашивания)

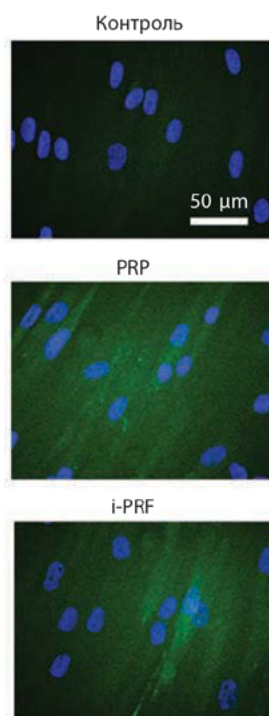


Рис. 2.9: Поведение человеческих фибробластов десневой ткани в присутствии i-PRF и PRP. (a) Миграция клеток, (b) экспрессия генов и (c) синтез коллагена. Воспроизводится с разрешения Miron et al. 2017.

References

- 1 Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010;89(3): 219–29.
- 2 Tonnesen MG, Feng X, Clark RA, editors. *Angiogenesis in wound healing*. Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings; 2000: Nature Publishing Group.
- 3 Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008;453(7193): 314–21.
- 4 Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World journal of surgery*. 2004; 28(3):321–6.
- 5 Eming SA, Brachvogel B, Odorisio T, Koch M. Regulation of angiogenesis: wound healing as a model. *Progress in histochemistry and cytochemistry*. 2007; 42(3):115–70.
- 6 Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol*. 2010;81(4):546–55.
- 7 Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *The Journal of oral implantology*. 2014;40(6):679–89.
- 8 Kawazoe T, Kim HH. Tissue augmentation by white blood cell-containing platelet-rich plasma. *Cell transplantation*. 2012; 21(2-3):601–7.
- 9 Perut F, Filardo G, Mariani E, Cenacchi A, Pratelli L, Devescovi V, et al. Preparation method and growth factor content of platelet concentrate influence the osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells. *Cytotherapy*. 2013;15(7): 830–9.
- 10 Pirraco RP, Reis RL, Marques AP. Effect of monocytes/macrophages on the early osteogenic differentiation of hBMSCs. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2013;7(5):392–400.
- 11 Chase AJ, Newby AC. Regulation of matrix metalloproteinase (matrixin) genes in blood vessels: a multi-step recruitment model for pathological remodelling. *Journal of vascular research*. 2003; 40(4):329–43.
- 12 Mazzucco L, Borzini P, Gope R. Platelet-derived factors involved in tissue repair-from signal to function. *Transfusion medicine reviews*. 2010;24(3):218–34.
- 13 Nguyen LH, Annabi N, Nikkhah M, Bae H, Binan L, Park S, et al. Vascularized bone tissue engineering: approaches for potential improvement. *Tissue engineering Part B, Reviews*. 2012;18(5):363–82.
- 14 Kobayashi E, Fluckiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clinical oral investigations*. 2016.
- 15 Burnouf T, Goubran HA, Chen T-M, Ou K-L, El-Ekiaby M, Radosevic M. Blood-derived biomaterials and platelet growth factors in regenerative medicine. *Blood reviews*. 2013;27(2):77–89.
- 16 Reed GL, editor *Platelet secretory mechanisms*. Seminars in thrombosis and hemostasis; 2004: Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
- 17 Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006;101(3): e45–50.
- 18 Gruber R, Kandler B, Holzmann P, Vogeke-Kadletz M, Losert U, Fischer MB, et al. Bone marrow stromal cells can provide a local environment that favors migration and formation of tubular structures of endothelial cells. *Tissue engineering*. 2005;11(5-6):896–903.

- 19 Au P, Tam J, Fukumura D, Jain RK. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells facilitate engineering of long-lasting functional vasculature. *Blood*. 2008; 111(9):4551–8.
- 20 Lozito TP, Taboas JM, Kuo CK, Tuan RS. Mesenchymal stem cell modification of endothelial matrix regulates their vascular differentiation. *Journal of cellular biochemistry*. 2009;107(4):706–13.
- 21 Clark RA. Fibrin and wound healing. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;936(1):355–67.
- 22 Shaikh FM, Callanan A, Kavanagh EG, Burke PE, Grace PA, McGloughlin TM. Fibrin: a natural biodegradable scaffold in vascular tissue engineering. *Cells, tissues, organs*. 2008;188(4):333–46.
- 23 Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thrombosis and haemostasis*. 2011;105 Suppl 1:S13–33.
- 24 Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized Platelet Rich Fibrin With the Low Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility and Cellular Response. *J Periodontol*. 2017;88(1):112–121. Epub 2016 Sep 2.
- 25 Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *The New England journal of medicine*. 1994;331(19):1286–92.
- 26 Bowen T, Jenkins RH, Fraser DJ. MicroRNAs, transforming growth factor beta-1, and tissue fibrosis. *The Journal of pathology*. 2013;229(2):274–85.
- 27 Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends in cell biology*. 2005; 15(11):599–607.
- 28 Tsirogianni AK, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. Wound healing: immunological aspects. *Injury*. 2006;37 Suppl 1:S5–12.
- 29 Adamson R. Role of macrophages in normal wound healing: an overview. *Journal of wound care*. 2009;18(8):349–51.
- 30 Davis VL, Abukabda AB, Radio NM, Witt-Enderby PA, Clafshenkel WP, Cairone JV, et al. Platelet-rich preparations to improve healing. Part I: workable options for every size practice. *The Journal of oral implantology*. 2014;40(4):500–10.
- 31 Davis VL, Abukabda AB, Radio NM, Witt-Enderby PA, Clafshenkel WP, Cairone JV, et al. Platelet-rich preparations to improve healing. Part II: platelet activation and enrichment, leukocyte inclusion, and other selection criteria. *The Journal of oral implantology*. 2014;40(4):511–21.
- 32 Ghasemzadeh M, Hosseini E. Intravascular leukocyte migration through platelet thrombi: directing leukocytes to sites of vascular injury. *Thrombosis and haemostasis*. 2015;113(6):1224–35.
- 33 Kato J, Tsuruda T, Kita T, Kitamura K, Eto T. Adrenomedullin: a protective factor for blood vessels. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(12):2480–7.
- 34 Shamloo A, Xu H, Heilshorn S. Mechanisms of vascular endothelial growth factor-induced pathfinding by endothelial sprouts in biomaterials. *Tissue engineering Part A*. 2012;18(3-4):320–30.
- 35 Babensee JE, McIntire LV, Mikos AG. Growth factor delivery for tissue engineering. *Pharmaceutical research*. 2000;17(5):497–504.
- 36 Giannobile WV, Hernandez RA, Finkelman RD, Ryan S, Kiritsy CP, D’Andrea M, et al. Comparative effects of platelet-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-I, individually and in combination, on periodontal regeneration in *Macaca fascicularis*. *Journal of periodontal research*. 1996;31(5):301–12.
- 37 Eren G, Gurkan A, Atmaca H, Donmez A, Atilla G. Effect of centrifugation time on growth factor and MMP release of an experimental platelet-rich fibrin-type product. *Platelets*. 2016;27(5):427–32.
- 38 Lucarelli E, Beretta R, Dozza B, Tazzari PL, O’Connel SM, Ricci F, et al. A recently developed bifacial platelet-rich fibrin matrix. *European cells & materials*. 2010;20:13–23.
- 39 Saluja H, Dehane V, Mahindra U. Platelet-Rich fibrin: A second generation

- platelet concentrate and a new friend of oral and maxillofacial surgeons. *Annals of maxillofacial surgery*. 2011;1(1):53–7.
- 40 Chu GH, Ogawa Y, McPherson JM, Ksander G, Pratt B, Hendricks D, et al. Collagen wound healing matrices and process for their production. Google Patents; 1991.
- 41 Clark R. *The molecular and cellular biology of wound repair*: Springer Science & Business Media; 2013.
- 42 Chattopadhyay S, Raines RT. Review collagen-based biomaterials for wound healing. *Biopolymers*. 2014;101(8): 821–33.
- 43 Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandam U, Zhang Y, Ghanaati S, Choukroun J. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig*. 2017 Feb 2. doi: 10.1007/s00784-017-2063-9. [Epub ahead of print].

Введение в концепцию низкоскоростного центрифугирования

Дж. Шукрун, Ш. Ганаати

В данной главе рассказывается о развитии концепции обогащенного тромбоцитами фибрина (PRF) как полностью аутологичной биологической системы, получаемой из крови. Суть концепции низкоскоростного центрифугирования (LSCC) заключается в возможности получения фибринового матрикса с улучшенными свойствами и повышенным содержанием воспалительных клеток и тромбоцитов путем уменьшения центробежных сил (RCF), действующих на кровь в процессе сепарирования. Данный эффект был продемонстрирован на примере усовершенствованных плотных разновидностей PRF - A-PRF и A-PRF+. В данном контексте A-PRF+, в отличие от PRF, производится согласно концепции LSCC и содержит большее число тромбоцитов и лейкоцитов, а также имеет лучшие показатели высвобождения факторов роста в течение десятидневного периода. Кроме того, дальнейшее снижение RCF в рамках концепции LSCC позволило получить инъектируемую форму PRF - i-PRF, без использования антикоагулянтов. I-PRF, приготавливаемый с наименьшей RCF, содержит наибольшее количество лейкоцитов и тромбоцитов, демонстрируя эффект LSCC при производстве тромбоцитарных концентратов. Лейкоциты являются основными участниками процесса заживления ран. Их присутствие в улучшенных матриксах PRF-концентратов и i-PRF повышает их регенеративный потенциал. В данной главе рассказывается об основных свойствах таких матриксов и о их широком клиническом применении в стоматологии, челюстно-лицевой хирургии и других областях медицины, благодаря простоте их приготовления и эффективности этих биологических систем при выполнении минимально-инвазивных операций.

Основные тезисы главы

- Разработка новых форм "плотного" PRF - A-PRF и A-PRF+
- Появление инъектируемой формы PRF - i-PRF
- Роль лейкоцитов и тромбоцитов
- Перспективы клинического применения A-PRF и i-PRF

3.1 Введение

В последние десятилетия появился ряд концепций воздействия на процессы регенерации поврежденных тканей организма. В частности, применение полностью натуральных биоматериалов для направленной костной (GBR) [1] и тканевой регенерации (GTR) [2–4] востребовано при минимально-инвазивных операциях в регенеративной медицине. Кроме того, повышение регенеративного потенциала биоматериалов, а также развитие концепций клеточного инжиниринга

тканей демонстрируют многообещающие результаты во множестве доклинических исследований. Сочетание биоматериалов с мезенхимальными клетками и клетками эндотелия ведёт к быстрому формированию анастомозов и улучшенной васкуляризации после их имплантации *in vivo* в опытах на небольших животных [5,6]. Однако, изолирование и культивирование клеток требует повышенной стерильности и соблюдения множества условий. Поэтому применение подобных протоколов одновременно с хирургическим вмешательством затруднительно (не говоря уже о дополнительном времени, необходимом для их проведения), что является основным препятствием для их клинического использования. Необходимость в новых подходах к преодолению этих трудностей и в более простых методах привела к появлению аутологичных биологических систем на основе концентратов крови, получивших название обогащенной тромбоцитами плазмы - PRP. В этих системах кровь пациента подвергалась воздействию антикоагулянтов и производных бычьей плазмы, а затем проходила центрифугирование в два этапа.

Полученный в результате этого концентрат содержал тромбоциты, в то время как лейкоциты, физиологически более присущие периферической крови, оказывались в нем в минимальных количествах, так как сепарировались при центрифугировании [7]. Применение PRP широко исследовалось и демонстрировало положительные результаты при регенерации тканей [8]. Кроме того, появился ещё один вид подобного концентрата - плазма, обогащенная факторами роста (PRGFs), преимущества которой обусловлены, главным образом, присутствием этих факторов [9]. Как и PRP, PRGFs требовала добавления вспомогательных веществ при производстве [9]. И этот факт сильно сужал спектр клинического применения этих концентратов. Таким образом, росла потребность в появлении альтернативных стратегий, упрощающих это применение. В результате поиска новых, улучшенных и более простых методов приготовления таких концентратов появилась новая биологическая система - первая полностью аутологичная, получившая название обогащенного тромбоцитами фибрина - PRF [10]. В данной концепции антикоагулянты не использовались, что значительно снизило риск перекрестного загрязнения препаратов. Кроме того, теперь антикоагулянты не ухудшали физиологическую активность клеток. Главной целью данной концепции было упрощение процесса получения концентрата путем минимизации количества этапов и времени его приготовления - для лучшего соответствия клиническим потребностям, поскольку время является наиболее ценным фактором в клинике. При данном подходе периферическая кровь берется у пациента в специальные пробирки и тут же подвергается центрифугированию. Этот процесс активирует каскад коагуляции и приводит к образованию объемного фибринового сгустка. В результате центрифугирования кровь сепарируется на фракции красных кровяных телец и PRF-сгусток, который осторожно вынимается из пробирки. Полученный сгусток имеет верхний слой (buffy coat), примыкающий к фракции красных кровяных телец. Сам сгусток представляет собой сеть фибриновых волокон, обогащенную тромбоцитами и лейкоцитами, в избытке присутствующими в периферической крови. После формирования сгустка начинается высвобождение из него факторов роста, которое продолжается до 10 дней [11].

3.2 Появление улучшенных плотных PRF-матриц в результате применения концепции низкоскоростного центрифугирования крови (LSCC)

Для приготовления плотного PRF по методу Чукуна [10] используются стеклянные пробирки для взятия крови. Их специфическая внутренняя поверхность запускает процесс коагуляции во время центрифугирования с целью получения фибринового сгустка. Кроме того, требуется применение относительно высокого центробежного ускорения, например 708g [10]. При таком ускорении центробежные силы (RCF) формируют фибриновый сгусток (матрикс) с плотным расположением волокон [12]. Данный матрикс, помимо тромбоцитов, содержит ряд воспалительных клеток, таких как лейкоциты и их подсемейства, лимфоциты, макрофаги и стволовые клетки. Клетки сосредоточены ближе к проксимальной части сгустка (слою buffy coat), а концентрация тромбоцитов уменьшается по направлению к его дистальной части (рис. 3.1). Модификация протокола приготовления путем уменьшения RCF (до 208g) [12] привела к получению улучшенной разновидности PRF - A-PRF (рис. 3.1). Фибриновый сгусток в нем демонстрирует более пористую структуру, с увеличенным расстоянием между волокнами, по сравнению с PRF [12]. Кроме того, распределение клеток, в особенности тромбоцитов, в объеме этого сгустка носит более равномерный характер (рис. 3.1). Снижение RCF привело не только к более равномерному распределению клеток, но также к повышению содержания в сгустке воспалительных клеток и тромбоцитов. Кроме того, гистологический анализ A-PRF показывает существенно большую концентрацию нейтрофилов, а также подсемейств лейкоцитов, по сравнению с PRF [12]. К тому же, воспалительные клетки наблюдаются в средней и дистальной частях сгустка A-PRF, иллюстрируя влияние величины RCF на распределение разных типов клеток (рис. 3.1). Кроме того, доклинические опыты *in vivo* выявили влияние строения фибринового сгустка на процессы васкуляризации и регенерации. Сравнительный гистологический

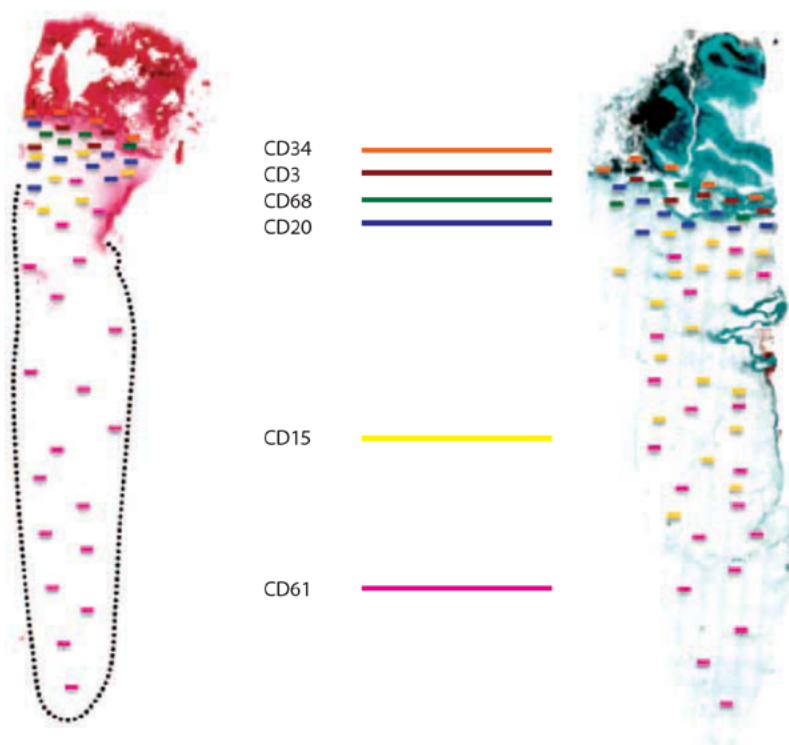


Рис. 3.1: Результаты сканирования PRF с окрашиванием (слева) и A-PRF с окрашиванием по Массону-Голднеру (справа). Иммуногистохимические маркеры: CD3 = Т-лимфоциты; CD15 = нейтрофилы (гранулоциты); CD20 = В-лимфоциты; CD34 = стволовые клетки; CD61 = тромбоциты; CD68 - моноциты. Различные цвета иллюстрируют распределение разных типов клеток.

анализ показал, что благодаря своей пористой структуре, A-PRF значительно упрощает проникновение в него клеток, демонстрируя существенное увеличение объема васкуляризации по итогам 10 дней после подкожной имплантации мышам, по сравнению с PRF (рис. 3.2) [13]. PRF - комплексная система, включающая множество биологически активных клеток и сигнальных молекул. Для понимания роли этих составляющих потребовались дополнительные исследования. Опыты *in vitro* выявили корреляцию между снижением RCF в рамках концепции LSCC и улучшением высвобождения факторов роста. В течение 10 дней PRF-матрикс демонстрирует медленное и постепенное высвобождение факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующие ростовые факторы (TGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Однако другие подобные концентраты, такие как PRP, показывают лучшее совокупное высвобождение факторов роста на первых этапах после имплантации, а именно в период до 8 часов, после чего его

показатели снижаются, по сравнению с таковыми у PRF по итогам 10 дней [11]. Одним из объяснений этого явления может служить плотная структура PRF, служащая резервуаром для факторов роста и способствующая их медленному и постепенному высвобождению. Однако для специфических факторов роста, например для VEGF, между PRF и A-PRF нет существенной разницы в совокупном высвобождении по итогам 10 дней [14]. Данное наблюдение положило начало дальнейшей модификации A-PRF в аспекте высвобождения факторов роста. В процессе работы над A-PRF стало очевидно влияние скорости центрифугирования на качество и состав получаемого фибринового сгустка. Таким образом, особый упор был сделан на достижение функциональной целостности при формировании сгустка и получение его структуры и консистенции, оптимальных для клинического использования. Затем было выяснено, что протоколы приготовления, отличные от такового для A-PRF, приводят к формированию сравнительно плотных структур, таких как PRF, либо к отсутствию сгустка.

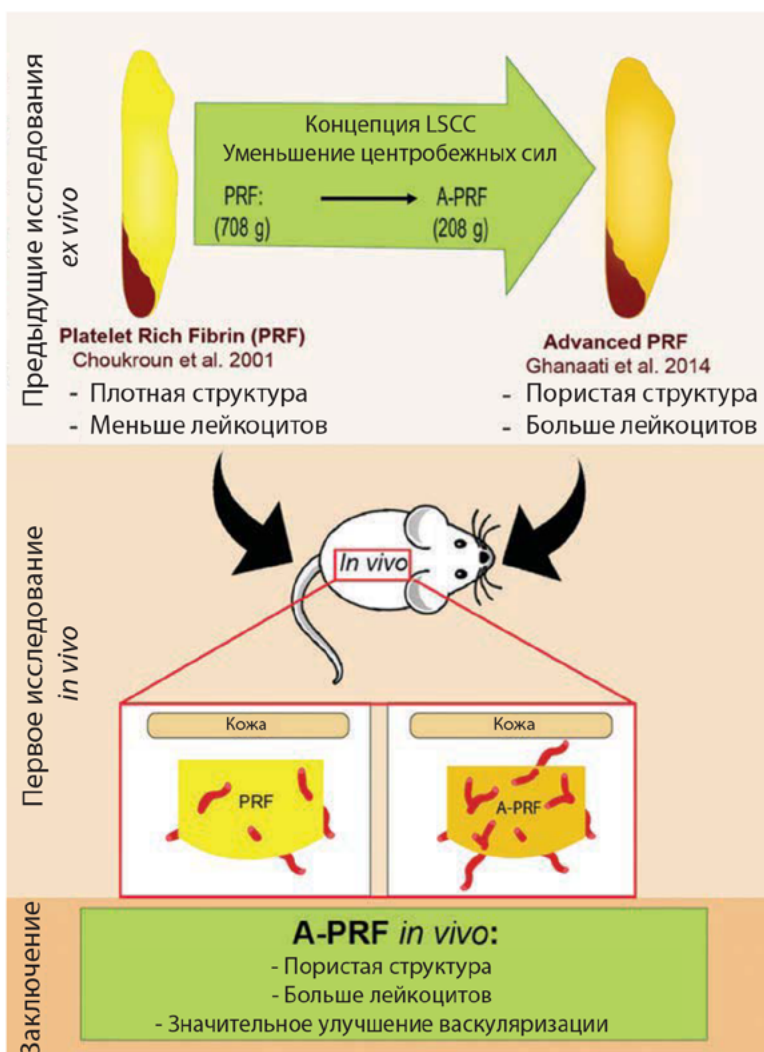


Рис. 3.2 Сравнительная иллюстрация PRF и A-PRF. Результаты исследований *in vivo* демонстрируют повышение потенциала регенерации A-PRF благодаря применению концепции LSCC.

Поэтому внимание было сосредоточено на времени центрифугирования для улучшения высвобождения факторов роста с одновременным формированием стабильной и пористой структуры A-PRF. Небольшое уменьшение времени центрифугирования до 208g привело к получению улучшенного концентрата, получившего название A-PRF+ (рис. 3.3). Кроме того, использование данного протокола упрощало клиническое применение получаемого продукта и не требовало практически никаких дополнительных мер для его отделения от фракции красных кровяных телец. После центрифугирования густок, как правило, легко отделяется от этой фракции и готов к немедленному использованию по назначению. В плане структуры A-PRF+ демонстрирует пористость фибринового матрикса, схожую с таковой у A-PRF [14].

Распределение тромбоцитов - равномерное по всему объёму густка [14]. По сравнению с A-PRF у A-PRF+ наблюдается улучшение характера высвобождения факторов роста. В данном аспекте, сравнительное исследование *in vitro* поведения концентратов в течение десятидневного периода показало, что A-PRF+ обладает большим совокупным потенциалом высвобождения факторов роста, в особенности VEGF, по сравнению с PRF и A-PRF [14]. Данные открытия могут свидетельствовать о сродстве различных факторов роста к фибрину и фибриногену, а также о влиянии времени центрифугирования на активацию клеток в густке A-PRF+. Помимо этого, было изучено предполагаемое взаимодействие A-PRF+ с клетками организма-хозяина *in vitro* на модели культивированных десневых фибробластов.

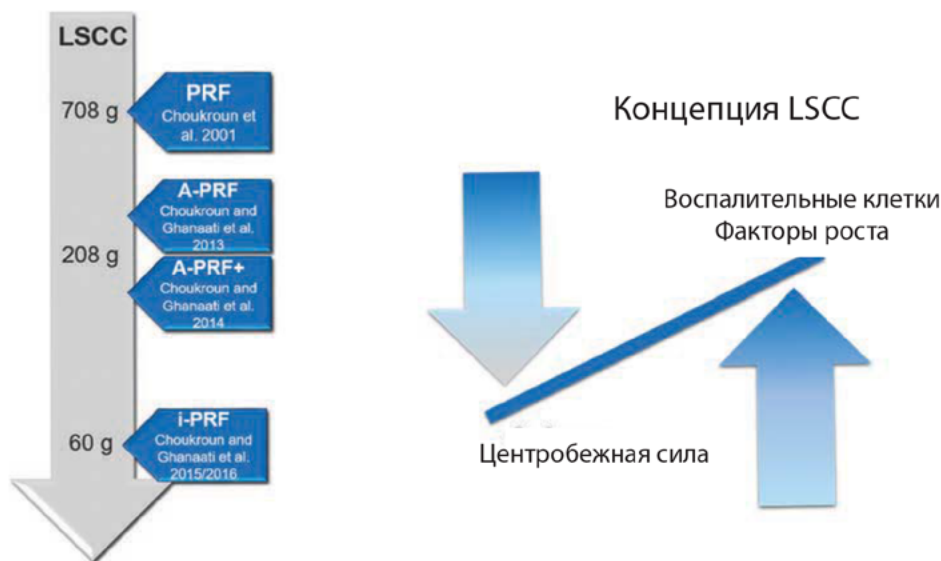


Рис. 3.3 Появление плотных и инъектируемой форм PRF в результате применения концепции LSCC.

Было очевидно, что клеточная миграция и скорость пролиферации в A-PRF и A-PRF+ окажутся значительно выше, чем в PRF. При взаимодействии с A-PRF и A-PRF+ указанные клетки продемонстрировали более активное высвобождение факторов роста и повышенные уровни mRNA коллагена первого типа [15]. Данные наблюдения подтверждают, что полученные в результате применения LSCC улучшенные фибриновые матриксы имеют повышенный потенциал регенерации тканей посредством воздействия на функционирование клеток и высвобождения факторов роста.

Концепция LSCC демонстрирует, что уменьшением RCF можно добиться улучшения регенерирующей способности PRF-матрикса [16]. Изменение числа тромбоцитов и лейкоцитов в матриксах PRF, A-PRF и A-PRF+ в зависимости от снижения RCF было проанализировано методом проточной цитометрии. Интересно, что общее число тромбоцитов значительно возросло от PRF к A-PRF и A-PRF+. Однако, существенная разница в общем числе лейкоцитов наблюдается лишь при сравнении A-PRF+ с PRF, а для пары A-PRF/PRF статистически значимых различий в значениях этого числа не наблюдается (рис. 3.4). Корреляция между числом лейкоцитов, содержащихся в сгустке, и улучшенным высвобождением факторов роста для A-PRF+ может указывать на то, что лейкоциты могут являться одним из факторов улучшения данного высвобождения их PRF-матрикса. Данные наблюдения ещё раз подтверждают значение протокола приготовления концентрата для его состава и регенеративной способности, на примере A-PRF+.

3.3 Появление инъектируемой формы PRF - i-PRF в результате применения концепции LSCC

PRF-матриксы стали успешно применяться в клинической практике - как сами по себе, так и в сочетании с биоматериалами. Однако, в некоторых случаях есть необходимость в жидких биосистемах такого рода. Поэтому большой интерес вызывал вопрос, приведёт ли дальнейшее снижение RCF и точная настройка процесса центрифугирования (его времени и скорости) к получению жидкого тромбоцитарного концентрата. Чтобы избежать добавления к крови антикоагулянтов и получить полностью аутологичный и эффективный жидкий концентрат, были разработаны специальные полимерные пробирки для взятия крови. В отличие от стеклянных пробирок для получения плотных PRF-матрикса, поверхность пластиковых пробирок не участвовала в активации каскада коагуляции в процессе центрифугирования. В соответствии с концепцией LSCC [16], дальнейшее снижение RCF до 60g и использование пластиковых пробирок позволило получить инъектируемую форму PRF-матрикса - i-PRF, без применения антикоагулянтов (рис. 3.3). В данном случае, в результате центрифугирования кровь разделяется на желто-оранжевую верхнюю фракцию (i-PRF) и красную нижнюю фракцию красных кровяных телец.

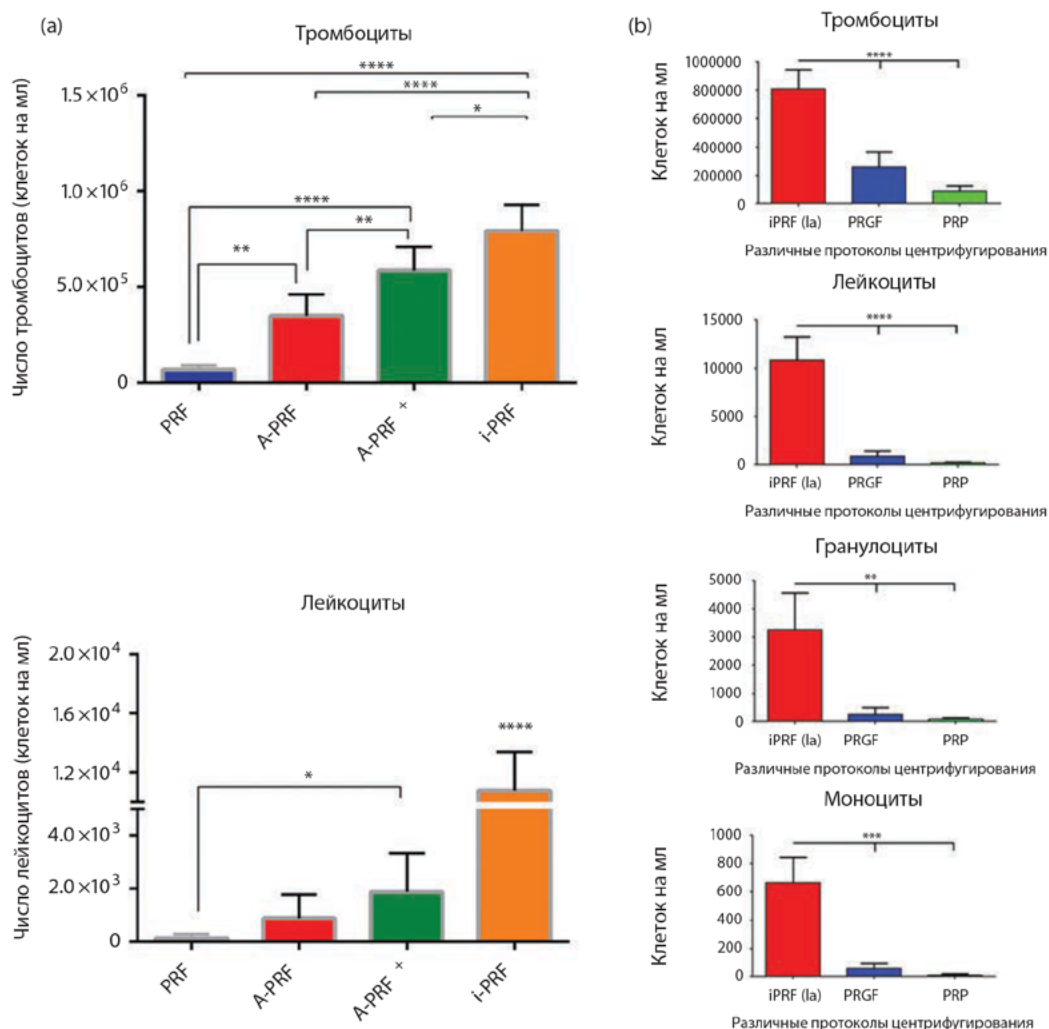


Рис. 3.4 А) Общее число тромбоцитов и лейкоцитов в PRF, A-PRF, A-PRF+ и i-PRF. Б) Общее число тромбоцитов, лейкоцитов, гранулоцитов и моноцитов в i-PRF по сравнению с PRF и PRGF. (* $P < 0.5$), (** $P < 0.1$), (***) $P < 0.01$), (**** $P < 0.001$).

После этого фракция i-PRF осторожно собирается при помощи шприца (рис. 3.5А). Собранный i-PRF сохраняет жидкое состояние в течение 10-15 минут после окончания центрифугирования. Примечательно, что снижение RCF приводит к обогащению i-PRF тромбоцитами и лейкоцитами. Последующий анализ методом проточной цитометрии показал, что i-PRF имеет максимальное число тромбоцитов и лейкоцитов по сравнению со всеми плотными PRF-матриксами (рис. 3.4). Кроме того, сравнительный анализ общего числа клеток в i-PRF и в других жидких концентратах, таких как PRGF и PRP, продемонстрировал, что первый содержит значительно большее количе-

ство тромбоцитов, лейкоцитов, моноцитов и гранулоцитов. А между PRGF и PRP не было найдено статистически значимых различий по данному показателю (рис. 3.4). Данные наблюдения подтверждают, что применением LSCC можно добиться превращения PRF-матрикса в инъектируемые формы с особенно высокой концентрацией клеток и повышенным регенеративным потенциалом [16]. Появление i-PRF расширило сферу применения PRF для решения различных медицинских и хирургических задач, особенно в сочетании со средствами регенеративной медицины, основанной на использовании биоматериалов.

Соответственно, i-PRF приобретает большое научное значение для клеточного инжиниринга тканей в клинической практике. Биоматериалы, такие как заменители костной ткани, могут легко сочетаться с жидким i-PRF. Более того, стандартные методы направленной тканевой регенерации с применением биоматериалов на основе коллагена могут быть улучшены добавлением аутологичного, богатого клетками фибринового матрикса (i-PRF). Кондиционирование биоматериалов, вне зависимости от их природы, с помощью i-PRF в аспекте улучшения их функциональных и биологических свойств, позволяют использовать собственные регенеративные компоненты организма в концентрированной форме для ускорения процесса заживления (рис. 3.5 C, D и E).

3.4 Тромбоциты и лейкоциты как ключевые элементы процесса регенерации

Для понимания роли PRF-матрикса, таких как A-PRF+ и i-PRF, в процессе регенерации, важно иметь представление об их физиологических функциях и их составляющих. Процесс заживления раны после любого хирургического вмешательства демонстрирует определяющую роль тромбоцитов и лейкоцитов в регенерации. Данный процесс состоит из трех взаимно пересекающихся фаз - воспаления, пролиферации и формирования новых тканей [17]. Сразу после появления повреждения тканей тромбоциты формируют кровяной сгусток для первичного гемостаза, который вскоре преобразуется в фибриновый матрикс. После активации тромбоциты высвобождают различные сигнальные молекулы, такие как тромбоцитарные факторы роста (PDGFs), ответственные за процесс регенерации, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и трансформирующий ростовой фактор β (TGF β) [18]. Фибриновый матрикс становится резервуаром для инфильтрации и миграции воспалительных клеток, а лейкоциты участвуют в регенерации множества тканей. Вовлечение этих клеток в процесс регенерации сопровождается активацией ангиогенеза и лимфангиогенеза, что чрезвычайно важно для заживления ран [19]. Кроме того, лейкоциты участвуют в межклеточных контактах между разными клетками в процессе регенерации [20]. Нейтрофилы обнаруживаются в качестве первых клеток, реагирующих на появление раны. Эти клетки являются ключевыми участниками ранних стадий воспаления и заживления. Их потенциал фагоцитоза и нейтрофильные внекле-

точные ловушки борются с патогенными микроорганизмами и снижают риск инфицирования раны [21,22]. Кроме того, недавние исследования выявили регенеративное действие нейтрофилов посредством лимфангиогенеза и высвобождения VEGF-D в опытах на мышах [23]. Роль нейтрофилов не ограничивается регенерацией мягких тканей - они участвуют также в образовании костной ткани. На ранних этапах заживления, до 48 часов, в изолированной человеческой гематоме, возникшей в результате перелома кости, были обнаружены нейтрофилы, участвующие в синтезе внеклеточного матрикса как основы для формирования новой костной ткани [24]. Кроме того, нейтрофилы участвуют в вовлечении моноцитов в процесс воспаления, что, в свою очередь, влияет на регенерацию и васкуляризацию поврежденных тканей [25,26]. После их привлечения в зону повреждения тканей, моноциты дифференцируются в макрофаги [27]. В дополнение к своей фагоцитарной активности макрофаги высвобождают ряд иммуномодулирующих факторов и цитокинов для обеспечения синтеза коллагена и заживления раны [28,29]. Было выяснено, что моноциты высвобождают остеогенные молекулы, включая морфогенетический белок 2 (BMP-2) [20,30,31]. Ряд исследований показал, что формированию костной ткани при значительных повреждениях кости у животных эффективно способствовало применение биоматериалов, содержащих BMP-2, по сравнению с контрольными группами [32,33]. Интересно, что более ранние исследования выявили участие этих клеток в процессе интеграции в организме биоматериалов на основе коллагена [2,34]. Моноциты и макрофаги также играют важную роль в тканевой регенерации с применением биоматериалов. После имплантации биоматериала требуется адекватная васкуляризация для снабжения кислородом и питательными веществами и улучшения регенеративной способности имплантата. В исследованиях *in vivo*, при подкожной имплантации, было выяснено, что, по сравнению с использованием "чистого" заменителя костной ткани, применение такого синтетического заменителя в сочетании с моноцитами, полученными из периферической крови, значительно улучшает васкуляризацию. Указанные открытия подтверждают значение перечисленных типов клеток для направленной костной регенерации (GBR) [35]. Таким образом, i-PRF-матрикс, имеющий повышенное содержание моноцитов, может служить в качестве аутологичного источника клеток для обеспечения направленной костной и тканевой регенерации. К тому же, лимфоциты являются естественными компонентами иммунной системы, участвующими в процессе заживления.

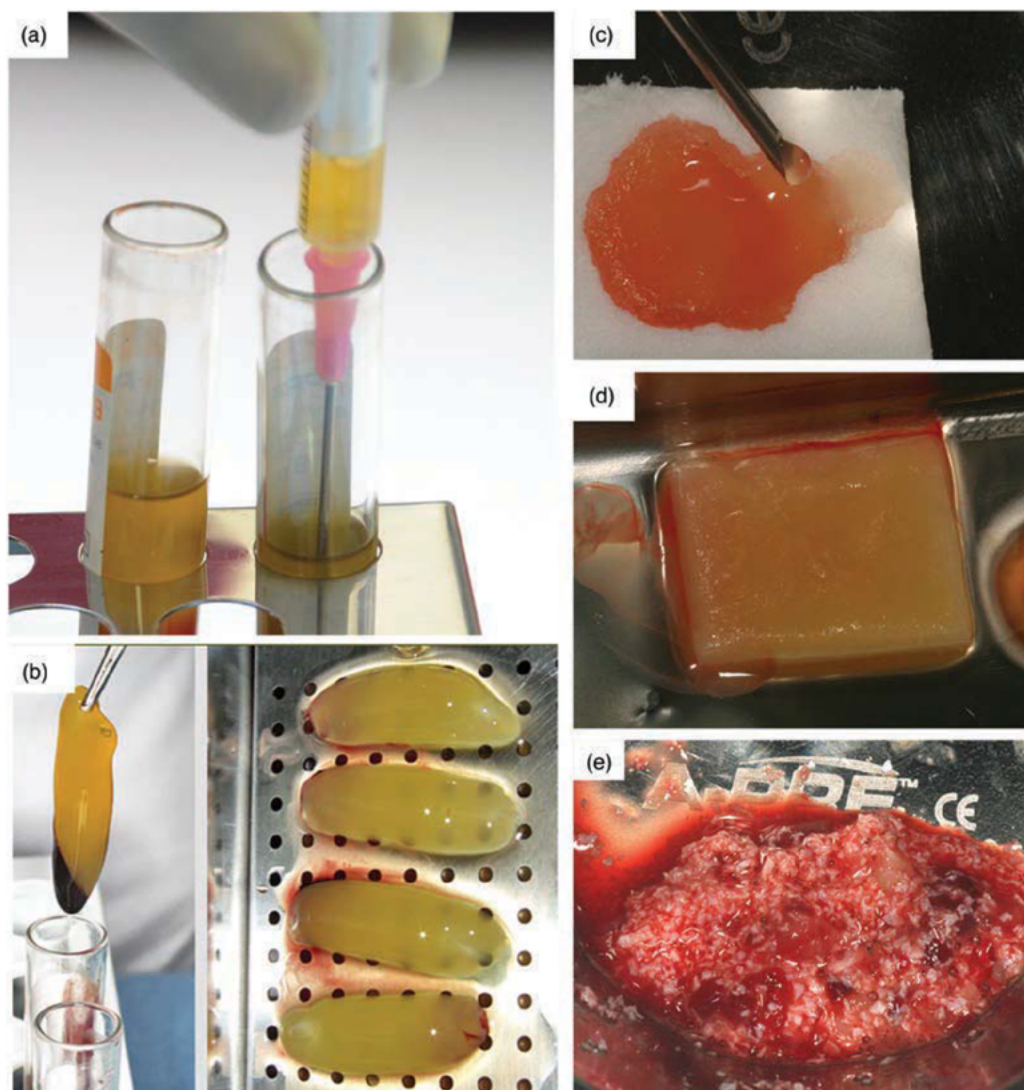


Рис. 3.5 А) Сбор инъектируемой формы PRF (i-PRF). В) Сгустки A-PRF+ после центрифугирования. С) Аппликация i-PRF на биоматериал на основе коллагена. Д) Биоматериал на основе коллагена с добавлением i-PRF. Е) Смесь A-PRF+, i-PRF и заменителя костной ткани.

Подсемейства лимфоцитов, такие как Т-лимфоциты, демонстрируют влияние на остеогенную дифференцировку человеческих мезенхимальных стромальных клеток *in vitro* [36]. Кроме того, Т-лимфоциты и В-лимфоциты участвуют в заживлении переломов, поэтому при недостатке В-лимфоцитов наблюдается ухудшение этого заживления [37–39]. Улучшенные PRF-матрицы являются простыми и доступными аутологичными биосистемами, содержащими перечисленные выше клетки, заключённые в фибриновую сеть.

Таким образом, применение A-PRF+ и i-PRF в качестве "биокатализатора" способно ускорять процесс заживления посредством снабжения поврежденного участка необходимыми для этого клетками сразу же после появления раны, что является существенной поддержкой клеткам, привлекаемых для этого самим организмом. Сочетание данных концентратов с биоматериалами является многообещающим подходом в костной и тканевой регенерации для улучшения их потенциала заживления и биологической активности.

3.5 Аспекты клинического применения тромбоцитарных концентратов

После появления PRF в 2001 г. и его модификаций (A-PRF+ и i-PRF) данные концентраты нашли свое применение в разных областях хирургии. Благодаря доступности, малоинвазивности и экономии времени значение PRF-матрицков в клинической практике продолжает расти. Особенно это касается оральной и челюстно-лицевой хирургии, где PRF получили большое распространение. Атрофия костной ткани челюсти после утраты зубов, а также последствия травм и болезней являются главными ограничивающими факторами для дентальной имплантации. Поэтому в клинической практике появилось множество решений для таких задач - в частности, направленная костная регенерация. Сейчас A-PRF+ и i-PRF, в сочетании с материалами для аугментации [41], широко используются в качестве профилактических средств для сохранения объёма костной ткани после удаления зубов [40], а также для улучшения процесса заживления и формирования костной ткани. Другими областями применения PRF-матрицков стали пародонтология и направленная регенерация мягких тканей, в особенности после появления i-PRF. Использование PRF-матрицков распространено при лечении хронического пародонтита [42] и при менеджменте десневых рецессий [43]. Кроме того, ткани, подверженные некрозу, например остеонекрозу, вызванному применением бисфосфонатов, характеризуются недостаточной васкуляризацией и снижением способности к заживлению [44]. Стандартные методы лечения в таких случаях, в основном, заключаются в хирургическом удалении пораженных участков [44]. Однако, внедрение PRF-мембран и инъекций i-PRF демонстрирует многообещающие клинические результаты [45]. В частности, при лечении хронических ран - например, при диабетической стопе или при снижении потенциала регенерации, вызванного недостатком некоторых факторов роста [46].

PRF-матрицки, в особенности те, которые производятся с применением концепции LSCC, становятся резервуаром для аутологичных воспалительных клеток, а также способны к высвобождению факторов роста в течение продолжительного времени [15]. Поэтому данные препараты нашли широкое применение в разных областях медицины. Клинические наблюдения подтвердили ускорение заживления ран при использовании PRF-матрицков. Развитие концепции i-PRF открывает новые возможности для применения тромбоцитарных концентратов в ортопедической хирургии [47], при болезнях суставов, а также в спортивной медицине [48]. Дисфункции височно-нижнечелюстного сустава зачастую сопровождаются болью. Инъекции i-PRF в ВНЧС помогли снизить болевые ощущения и улучшить результаты лечения. Таким образом, использование i-PRF для менеджмента боли может снизить необходимость в болеутоляющих препаратах, с сопутствующими их применению побочными эффектами, особенно для пациентов с хронической болью. Кроме того, i-PRF применяется в эстетической медицине для омоложения кожи как аутологичный материал, уменьшающий риск контаминации и инфицирования, с которыми может быть сопряжено использование инородных материалов. Следовательно, PRF-матрицки, как биосистемы, включающие разнообразные аутологичные составляющие, находят применение во множестве областей, что говорит об их эффективности и практичности.

3.6 Заключение

Обогащенный тромбоцитами фибрин (PRF) - полностью аутологичная биосистема на основе концентрата крови, не требующая применения антикоагулянтов. Она отличается упрощённым и доступным процессом приготовления, делающим её пригодной для повседневного клинического использования. Протокол приготовления тромбоцитарных концентратов был модифицирован посредством применения концепции LSCC, что привело к появлению таких разновидностей PRF, как A-PRF и A-PRF+, а также его инъектируемой формы - i-PRF. По сравнению с PRF, эти новые концентраты содержат значительно большее число воспалительных клеток, таких как лейкоциты и тромбоциты. Кроме того, применение концепции LSCC позволило получить PRF-матрицы с более пористой структурой, служащей резервуаром для факторов роста, ускоряющих процесс регенерации.

References

- 1 Schlee M, Rothamel D. Ridge augmentation using customized allogenic bone blocks: proof of concept and histological findings., *Implant Dent.* 2013;222:12–8. doi:10.1097/ID.0b013e3182885fa1.
- 2 Ghanaati S, Schlee M, Webber MJ, Willershausen I, Barbeck M, Balic E,

(продолжение на следующей странице)

- Görlach C, Stupp SI, Sader RA, Kirkpatrick CJ, Ghanaati S. Evaluation of the tissue reaction to a new bilayered collagen matrix in vivo and its translation to the clinic, *Biomed. Mater.* 2011;6:15010–12. doi:10.1088/1748-6041/6/1/015010.
- 3 Ghanaati S, Kovács A, Barbeck M, Lorenz J, Teiler A, Sadeghi N, Kirkpatrick CJ, Sader R. Bilayered, non-cross-linked collagen matrix for regeneration of facial defects after skin cancer removal: a new perspective for biomaterial-based tissue reconstruction., *J. Cell Commun. Signal.* 2016;10:3–15. doi:10.1007/s12079-015-0313-7.
- 4 Lorenz J, Blume M, Barbeck M, Teiler A, Kirkpatrick CJ, Sader RA, Ghanaati S. Expansion of the peri-implant attached gingiva with a three-dimensional collagen matrix in head and neck cancer patients-results from a prospective clinical and histological study., *Clin. Oral Investig.* 2016. doi:10.1007/s00784-016-1868-2.
- 5 Ghanaati S, Unger RE, Webber MJ, Barbeck M, Orth C, Kirkpatrick JA, Booms P, Motta A, Migliaresi C, Sader RA, Kirkpatrick CJ. Scaffold vascularization in vivo driven by primary human osteoblasts in concert with host inflammatory cells, *Biomaterials.* 2011;32:8150–60. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.07.041.
- 6 Unger RE, Ghanaati S, Orth C, Sartoris A, Barbeck M, Halstenberg S, Motta A, Migliaresi C, Kirkpatrick CJ. The rapid anastomosis between prevascularized networks on silk fibroin scaffolds generated in vitro with cocultures of human microvascular endothelial and osteoblast cells and the host vasculature, *Biomaterials.* 2010;31:6959–67. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.05.057.
- 7 Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andia I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields, *Biomaterials.* 2007;28:4551–60. doi:10.1016/j.biomaterials.2007.06.037.
- 8 Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration., *Immun. Ageing.* 2013;10:23. doi:10.1186/1742-4933-10-23.
- 9 Anitua E, Andia I, Sanchez M. PRGF plasma rich growth factors, *Dent. Dialogue.* 2004:1–9.
- 10 Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en paro-implantologie: le PRF, *Implantodontie.* 2001;42:55–62.
- 11 Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, Miron RJ. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF, *Clin. Oral Investig.* 2016:1–8. doi:10.1007/s00784-016-1719-1.
- 12 Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, Landes C, Sader R, Kirkpatrick C, Choukroun J. Advanced Platelet-Rich Fibrin: A New Concept for Cell-Based Tissue Engineering by Means of Inflammatory Cells, *J. Oral Implantol.* 2014;40:679–89. doi:10.1563/aaid-joi-D-14-00138.
- 13 Kubesch A, Barbeck M, Orlowska A, Booms P, Al-Maawi S, Sader RA, Kirkpatrick CJ, Choukroun J, Ghanaati S. Pre-clinical in vivo evaluation of Platelet-rich fibrin (PRF) scaffolds: G-force reduction in advanced platelet-rich fibrin (A-PRF) scaffolds increases scaffold integration and vascularization: First pre-clinical in vivo evaluation, (n.d.) *JMSM*, submitted.
- 14 El Bagdadi K, Yu X, Al-Maawi S, Dias A, Dohle E, Kubesch A, Booms P, Sader R, Kirkpatrick J, Choukroun J, Ghanaati S. Reduction of relative centrifugal forces influences the growth factor release within the solid PRF-based matrices: A proof of concept of LSCC (Low Speed Centrifugation Concept), *ETOJ.* in revision, (2016).
- 15 Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized Platelet Rich Fibrin With the Low Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility and Cellular Response., *J. Periodontol.* 2016:1–17. doi:10.1902/jop.2016.160443.

- 16 Choukroun J, Ghanaati G. Reduction of relative centrifugation force within PRF- (Platelet-Rich-Fibrin) concentrates advances patients' own inflammatory cells and platelets: First introduction of the Low Speed Centrifugation Concept, ETOJ, in revision (2016).
- 17 Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration., *Thromb. Haemost.* 2011;S13–33. doi:10.1160/THS10-11-0720.
- 18 Jenne CN, Urrutia R, Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity., *Int. J. Lab. Hematol.* 2013;35:254–61. doi:10.1111/ijlh.12084.
- 19 Soloviev DA, Hazen SL, Szpak D, Bledzka KM, Ballantyne CM, Plow EF, Pluskota E. Dual Role of the Leukocyte Integrin M 2 in Angiogenesis, *J. Immunol.* 2014; 193:4712–21. doi:10.4049/jimmunol.1400202.
- 20 Ekström K, Omar O, Granéli C, Wang X, Vazirisani F, Thomsen P. Monocyte exosomes stimulate the osteogenic gene expression of mesenchymal stem cells., *PLoS One.* 2013;8:e75227. doi:10.1371/journal.pone.0075227.
- 21 Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria., *Science.* 2004;303:1532–5. doi:10.1126/science.1092385.
- 22 Mócsai A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond., *J. Exp. Med.* 2013;210: 1283–99. doi:10.1084/jem.20122220.
- 23 Tan KW, Chong SZ, Wong FHS, Evrard M, Tan SM-L, Keeble J, Kemeny DM, Ng LG, Abastado J-P, Angeli V. Neutrophils contribute to inflammatory lymphangiogenesis by increasing VEGF-A bioavailability and secreting VEGF-D., *Blood.* 2013;122:3666–77. doi:10.1182/blood-2012-11-466532.
- 24 Bastian OW, Koenderman L, Alblas J, Leenen LPH, Blokhuis TJ. Neutrophils contribute to fracture healing by synthesizing fibronectin+ extracellular matrix rapidly after injury., *Clin. Immunol.* 2016;164:78–84. doi:10.1016/j.clim.2016.02.001.
- 25 Gurtner G, Werner S, Barrandon Y, Longaker M. Wound repair and regeneration, *Nature.* 2008;453:314–21. doi:10.1038/nature07039.
- 26 Krieger JR, Ogle ME, McFaline-Figueroa J, Segar CE, Temenoff JS, Botchwey EA. Spatially localized recruitment of anti-inflammatory monocytes by SDF-1 α -releasing hydrogels enhances microvascular network remodeling., *Biomaterials.* 2016;77:280–90. doi:10.1016/j.biomaterials.2015.10.045.
- 27 Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration., *Nature.* 2008;453:314–21. doi:10.1038/nature07039.
- 28 Leoni G, Neumann P-A, Sumagin R, Denning TL, Nusrat A. Wound repair: role of immune-epithelial interactions., *Mucosal Immunol.* 2015;8:959–68. doi:10.1038/mi.2015.63.
- 29 Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets., *Nat. Rev. Immunol.* 2017;11:723–37. doi:10.1038/nri3073.
- 30 Pirraco RP, Reis RL, Marques AP. Effect of monocytes/macrophages on the early osteogenic differentiation of hBMSCs., *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2013;7:392–400. doi:10.1002/term.535.
- 31 Omar OM, Granéli C, Ekström K, Karlsson C, Johansson A, Lausmaa J, Wexell CL, Thomsen P. The stimulation of an osteogenic response by classical monocyte activation., *Biomaterials.* 2011;32:8190–204. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.07.055.
- 32 Peng K-T, Hsieh M-Y, Lin CT, Chen C-F, Lee MS, Huang Y-Y, Chang P-J. Treatment of critically sized femoral defects with recombinant BMP-2 delivered by a modified mPEG-PLGA biodegradable thermosensitive hydrogel., *BMC*

- Musculoskelet. Disord. 2016;17:286. doi:10.1186/s12891-016-1131-7.
- 33 Kolk A, Tischer T, Koch C, Vogt S, Haller B, Smeets R, Kreutzer K, Plank C, Bissinger O. A novel nonviral gene delivery tool of BMP-2 for the reconstitution of critical-size bone defects in rats., *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2016;104:2441–55. doi:10.1002/jbm.a.35773.
 - 34 Ghanaati S. Non-cross-linked porcine-based collagen I-III membranes do not require high vascularization rates for their integration within the implantation bed: A paradigm shift, *Acta Biomater.* 2012;8:3061–72. doi:10.1016/j.actbio.2012.04.041.
 - 35 Barbeck M, Unger RE, Booms P, Dohle E, Sader RA, Kirkpatrick CJ, Ghanaati S. Monocyte preseeding leads to an increased implant bed vascularization of biphasic calcium phosphate bone substitutes via vessel maturation, *J. Biomed. Mater. Res. - Part A*. 2016;1–8. doi:10.1002/jbm.a.35834.
 - 36 Grassi F, Cattini L, Gambari L, Manferdini C, Piacentini A, Gabusi E, Facchini A, Lisignoli G. T cell subsets differently regulate osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells in vitro., *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2016;10:305–14. doi:10.1002/term.1727.
 - 37 Ono T, Okamoto K, Nakashima T, Nitta T, Hori S, Iwakura Y, Takayanagi H. IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells enhance bone regeneration, *Nat. Commun.* 2016;7. doi:10.1038/ncomms10928.
 - 38 Croes M, Cumhur Öner F, van Neerven D, Sabir E, Kruijst MC, Blokhuis TJ, Dhert WJ, Alblas J. Proinflammatory T cells and IL-17 stimulate osteoblast differentiation. 2016. doi:10.1016/j.bone.2016.01.010.
 - 39 Yang S, Ding W, Feng D, Gong H, Zhu D, Chen B, Chen J. Loss of B cell regulatory function is associated with delayed healing in patients with tibia fracture., *APMIS*. 2015;123:975–85. doi:10.1111/apm.12439.
 - 40 Yelamali T, Saikrishna D. Role of platelet rich fibrin and platelet rich plasma in wound healing of extracted third molar sockets: a comparative study., *J. Maxillofac. Oral Surg.* 2015;14:410–6. doi:10.1007/s12663-014-0638-4.
 - 41 Zhang Y, Tangl S, Huber CD, Lin Y, Qiu L, Rausch-Fan X. Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: A histological and histomorphometric study, *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* 2012;40:321–8. doi:10.1016/j.jcms.2011.04.020.
 - 42 Sharma A, Pradeep aR. Treatment of 3-Wall Intrabony Defects in Patients With Chronic Periodontitis With Autologous Platelet-Rich Fibrin: A Randomized Controlled Clinical Trial, *J. Periodontol.* 2011;82:1705–12. doi:10.1902/jop.2011.110075.
 - 43 Eren G, Atilla G. Platelet-rich fibrin in the treatment of localized gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial, *Clin. Oral Investig.* 2013;18:1941–8. doi:10.1007/s00784-013-1170-5.
 - 44 Mücke T, Krestan C, Mitchell D, Kirschke J, Wutzl A. Bisphosphonate and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review, *Semin. Musculoskelet. Radiol.* 2016;20:305–14. doi:10.1055/s-0036-1592367.
 - 45 Soydan SS, Uckan U. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: Technical report, *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2014;72:322–6. doi:10.1016/j.joms.2013.07.027.
 - 46 Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF)., *Ann. Surg.* 204 (1986) 322–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3753059> (accessed October 2, 2016).
 - 47 Nacopoulos C, Dontas I, Lelovas P, Galanos A, Vesalas AM, Raptou P, Mastoris M, Chronopoulos E, Papaioannou N. Enhancement of bone regeneration with

- the combination of platelet-rich fibrin and synthetic graft., *J. Craniofac. Surg.* 2014; 25:2164–8. doi:10.1097/SCS.0000000000001172.
- 48** Weber SC, Kauffman JL, Parise C, Weber SJ, Katz SD. Platelet-rich fibrin matrix in the management of arthroscopic repair of the rotator cuff: a prospective, randomized, double-blinded study., *Am. J. Sports Med.* 2013;41:263–70. doi:10.1177/0363546512467621.

Обзор применения обогащенного тромбоцитами фибрина в регенеративной стоматологии

Ричард Дж. Мирон, Джованни Дзукелли, Джозеф Чукрун

Краткое содержание главы

Последние несколько лет были отмечены стремительным развитием концепции обогащенного тромбоцитами фибрина (PRF). Хотя эта концепция проявилась в 2001 г., многие врачи (даже те, чья деятельность связана с высшими учебными заведениями) не использовали её до 2012-2014 гг. Поэтому для многих из них было неожиданностью, что эта относительно новая концепция может демонстрировать убедительные результаты во многих направлениях стоматологии. К настоящему моменту опубликовано более 500 работ, содержащих отчеты о применении концепции PRF *in vitro*, *in vivo* и в клинических условиях, а также о регенеративном потенциале PRF для заживления твёрдых и мягких тканей полости рта. На смену многим биоматериалам пришел этот новый, практически бесплатный и полностью натуральный продукт для регенерации тканей. Несмотря на это, наибольшее внимание уделяется все-таки возможностям применения PRF для регенерации мягких тканей, по сравнению с его влиянием на формирование костной ткани. По мере появления новых знаний о биологическом потенциале PRF разрабатывались новые хирургические протоколы, а имеющиеся модифицировались. В данной главе рассказывается об эволюции использования тромбоцитарных концентратов в регенеративной стоматологии и об их внедрении в клиническую практику по итогам их успешного применения.

Основные тезисы главы

- Применение PRF в качестве барьерных мембран
- Применение PRF для консервации альвеолы удалённого зуба на период её заживления
- Применение PRF при рецессиях пародонта
- Применение PRF в качестве единственного материала при синус-лифтинге
- Применение PRF для восстановления целостности мембраны Шнайдера
- Применение PRF для регенерации пародонта

менно из мезодермального и эктодермального слоёв. Регенерация тканей при дефектах пародонта, например, затрагивает как минерализованные ткани (цемент и альвеолярную кость), так и покрывающие их эпителий и соединительную ткань. Каждая из этих тканей имеет своё происхождение. Популяции разнотипных клеток образуют комплексную структуру, располагающуюся во внеклеточных матриксах, что значительно усложняет задачу направленной регенерации тканей [1,2].

В конце 1990х гг. был разработан ряд регенеративных стратегий, опирающихся на применение рекомбинантных факторов роста и биоактивных модификаторов. Среди них были рекомбинантные костные морфогенетические белки (BMPs) для регенерации костной ткани; тромбоцитарные факторы роста (PDGF) или производные эмалевого матрикса (EMD) для регенерации тканей пародонта. Методы регенерации разрабатывались и в области челюстно-лицевой хирургии, где изучались свойства обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP). Вскоре появилось следующее поколение тромбоцитарных концентратов с рабочим названием "обогащенный тромбоцитами фибрин" (PRF) [3].

4.1 Введение

Регенеративная терапия в стоматологии определяется как замена и/или восстановление тканей полости рта, пострадавших в результате болезни или травмы. В стоматологической практике решение этих задач сильно осложняется самой природой этих тканей, образующихся одновре-

В отличие от PRP, применение PRF не требовало добавления антикоагулянтов, бычьего тромбина или хлорида кальция после взятия крови, поэтому такого рода вещества не могли повлиять на естественное течение заживления. Фибрин формируется в процессе коагуляции, и в его матриксе оказываются многие цитокины, содержащиеся в крови, а также клетки многих типов, включая тромбоциты и лейкоциты [4–6]. Указанные свойства PRF, безусловно, интересны, но для врачей гораздо важнее потенциал его клинического использования. Поэтому в данной главе мы произведем краткий обзор появившихся к настоящему моменту публикаций, описывающих применение PRF в различных направлениях регенеративной стоматологии. Мы отдали предпочтение рандомизированным клиническим исследованиям, в которых изучался регенеративный потенциал PRF в сравнении со стандартизованными контрольными группами либо с зарекомендовавшими себя стандартными протоколами в стоматологической практике. Ниже приводится список клинических задач, при решении которых PRF применялся наиболее часто.

4.2 Менеджмент альвеолы удалённого зуба

Сегодня чаще всего PRF применяется при менеджменте альвеол удалённых зубов (рис. 4.1) [7–10]. Основным его преимуществом является полностью натуральное происхождение и возможность использования вместо заменителей костной ткани и/или барьерных мембран, без необходимости сочетания с ними. Кроме этого, PRF может использоваться в качестве барьерной мембраны при направленной костной и тканевой регенерации. Поскольку кроме него не требуется никаких других биоматериалов для консервации альвеолы, сопровождаемой отслаиванием слизисто-надкостничного лоскута, PRF может использоваться для этой цели без риска инфицирования места вмешательства, даже будучи экспонированным в полости рта на период заживления (рис. 4.1). Кроме того, поскольку PRF является полностью аутологичным продуктом, он не вызывает реакцию организма на чужеродную субстанцию и поэтому ускоряет естественный процесс заживления, не провоцируя иммунную систему. Как правило, PRF фиксируется в альвеоле обычным крестообразным швом. Первичное закрытие раны не является обязательным требованием. Было продемонстрировано, что в течение трехмесячного периода заживления фибриновый матрикс преобразуется в новую костную ткань, заполняющую альвеолу и покрытую слоем мягких

тканей [11]. Итоги одного из исследований, проведённых по принципу "splitmouth" (то есть контрольными являлись альвеолы того же человека), показали, что, благодаря присутствию в PRF-матриксе иммунных клеток (лейкоцитов), его размещение в альвеоле третьего моляра почти в 10 раз снизило в ней концентрацию микроорганизмов, вызывающих остеомиелит, по сравнению с контрольной альвеолой, заживавшей без применения PRF. Глава 5 посвящена текущим публикациям по этой теме и роли PRF в менеджменте альвеол, направленных на их заживление после удаления зубов.

4.3 Применение PRF при синус-лифтинге

Параллельно использованию для менеджмента альвеол удалённых зубов, PRF применяется для процедур синус-лифтинга (рис. 4.2 и 4.3). При этом PRF может использоваться в качестве единственного графта, может применяться для восстановления целостности мембраны Шнайдера, а также для закрытия латерального окна при открытом синус-лифтинге. Несмотря на отчеты об успешном применении PRF для этих целей [12–14], сравнительные исследования по этой теме пока малочисленны. В некоторых исследованиях такого применения PRF он комбинируется с материалом для костной аугментации - с целью сокращения времени заживления [15–18]. В главах 6 и 7 мы подробнее рассмотрим анатомию гайморовых пазух и хирургические протоколы успешного применения PRF либо самого по себе, либо в сочетании с материалами для костной аугментации.

4.4 Использование PRF для менеджмента прикорневых дефектов тканей

Одним наиболее распространённых применений PRF в стоматологии в последние годы стал менеджмент прикорневых дефектов тканей периодонта (рис. 4.4-4.6). Поскольку было выяснено, что PRF более эффективен для регенерации мягких тканей, ряд клинических исследований был посвящён его использованию в хирургии периодонта и менеджменте мукогингивальных дефектов. Более дюжины рандомизированных клинических исследований было посвящено изучению потенциала PRF в менеджменте мягких тканей при дефектах I и II класса по Миллеру [19–31].

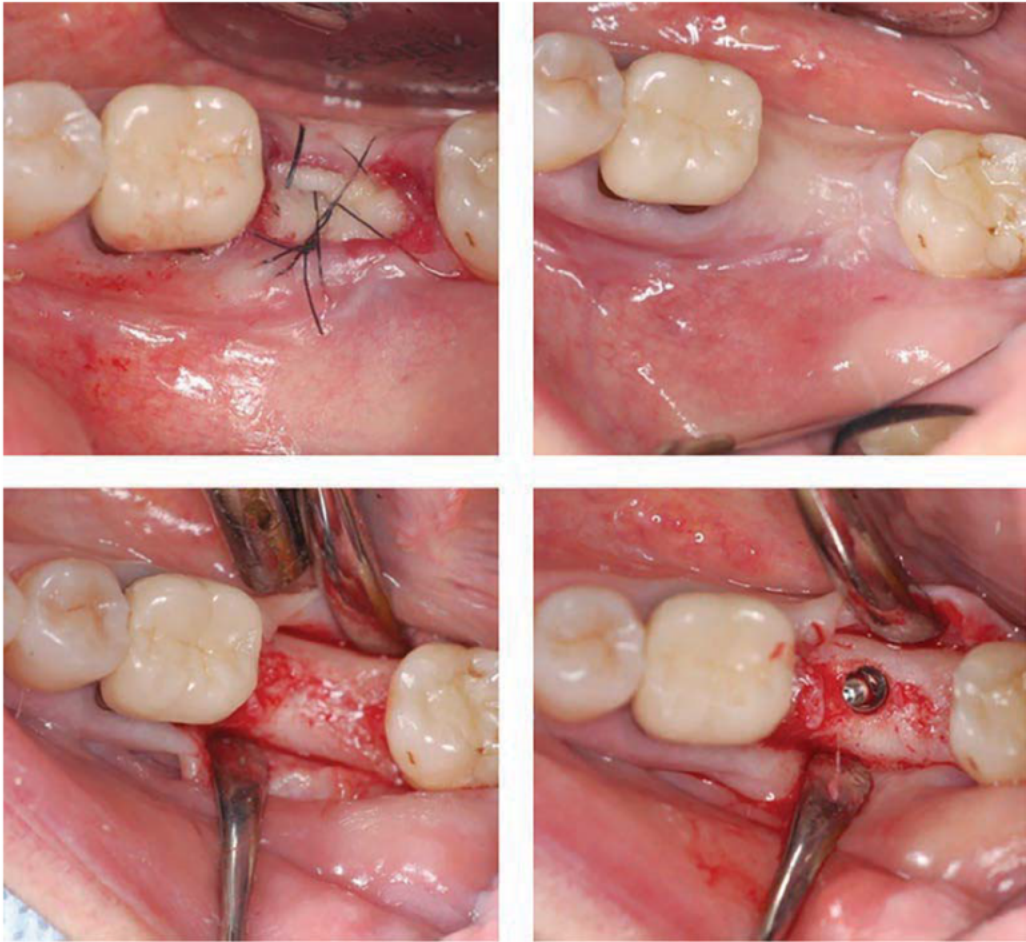


Рис. 4.1 Заживление альвеолы удалённого зуба с применением PRF в качестве единственного материала для аугментации. PRF размещён над альвеолой и зафиксирован матрасным швом. Спустя 3 месяца заживления видно полное зарастание альвеолы костной тканью, что создает адекватные условия для установки имплантата.

Известно, что PRF, с доказанной эффективностью, может использоваться вместо соединительнотканых аутотрансплантатов (CTG) для коррекции дефектов I и II класса по Миллеру при толстом фенотипе десны, и его применение улучшает васкуляризацию, ускоряет заживление и облегчает его протекание. Два отчёта демонстрируют успехи применения PRF для менеджмента боли [25,26], а также его потенциал в аспекте улучшения эпителиализации мест взятия небных соединительнотканых аутотрансплантатов [32]. Тем не менее, одним из ограничений использования PRF является недостаточная стабильность кератинизированной десны по итогам заживления, по сравнению с применением CTG [33]. Поэтому всё ещё есть необходи-

мость в использовании CTG (отдельно либо в сочетании с (PRF) для пациентов с тонким фенотипом десны или при десневых рецессиях III класса по Миллеру, когда дефект простирается за пределы слизистой-десневого соединения. Несмотря на это, при правильном отборе пациентов, менеджмент десневых дефектов первого и второго класса при помощи PRF демонстрирует эффективность не меньшую, чем CTG или ксенографты на основе коллагена (рис. 4.7-4.9). PRF способен улучшить заживление и ускорить реваскуляризацию тканей на площади, сравнимой с таковой при применении CTG - без необходимости

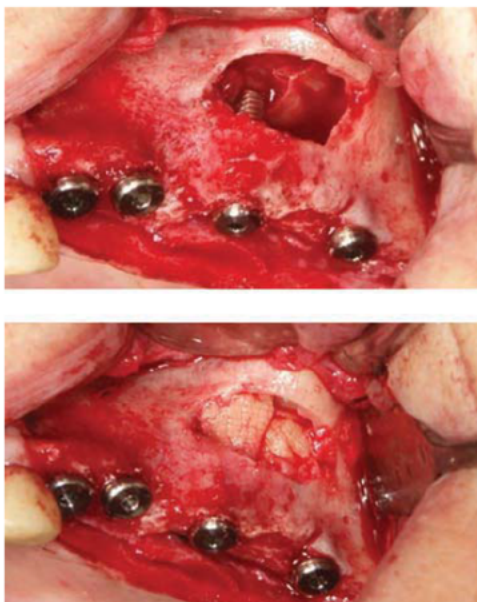


Рис. 4.2 Открытый синус-лифтинг с использованием PRF в качестве единственного материала для аугментации. После установки имплантата в гайморову пазуху помещается PRF. Клинический случай представлен Д-ром Аленом Симонпьер.

использования свободного нёбного аутотрансплантата либо применения инородной коллагеновой мембраны. В Главе 8 приведены примеры рандомизированных клинических исследований, посвящённых этой теме, а также модифицированных хирургических техник для коррекции десневых рецессий.

4.5 Применение PRF для регенерации тканей пародонта

Еще одной быстро развивающейся областью исследований является применение PRF для лечения рецессии пародонта. Поскольку PRF может служить в качестве безопасного, натурального и дешёвого средства для заживления тканей, многие исследователи и врачи частных практик предпринимали попытки его использования для менеджмента рецессии пародонта. Имеется ряд рандомизированных клинических исследований, сравнивающих использование PRF с открытым кюретажем пародонтальных карманов (с отслаиванием десневого лоскута) и с другими стандартными средствами, например с применением производных эмалевого матрикса (EMD) [34–44]. В указанных отчётах сообщается о значительном уменьшении глубины пародонтальных карма-

нов, а также об уменьшении видимой и скрытой рецессии (CAL) после применения PRF. Похожие положительные результаты были получены при лечении фуркационных дефектов класса II [45–47]. Собранные данные о клинических исследованиях демонстрируют, что применение PRF, как самого по себе, так и в сочетании с другими биоматериалами, такими как костные графты, показывает превосходные результаты по сравнению с открытым кюретажем пародонтальных карманов либо с материалами для костной аугментации, когда каждое из этих средств применяется само по себе. В Главе 9 приводятся итоги работ по этой теме, а также указывается на необходимость гистологического исследования процессов регенерации периодонта у людей.

4.6 Использование PRF для регенерации мягких тканей в области расположения дентальных имплантатов

Также растёт доля исследований, посвящённых применению PRF в имплантологии – как для улучшения остеоинтеграции, так и в качестве недорогого биоматериала, способствующего заживлению мягких тканей вокруг установленных имплантатов. В то время, как такое применение PRF становится всё популярнее, пока что трудно найти упоминания о нем в специальной литературе, и его долгосрочные результаты редко подвергаются изучению. В Главе 10 рассматривается потенциал будущих исследований и концепции клинического использования PRF для остеоинтеграции дентальных имплантатов и/или аугментации мягких тканей вокруг них.

4.7 Применение PRF при направленной костной регенерации

PRF нередко используется в процедурах аугментации кости. Наблюдения показывают, что это способствует улучшению васкуляризации, а также сообщает дополнительную стабильность материалам для аугментации костной ткани. Несмотря на это, проведенных исследований потенциала костной регенерации PRF для всё ещё недостаточно, и необходимо дальнейшее его изучение. В Главе 11 приводится обзор применения PRF для направленной костной регенерации.

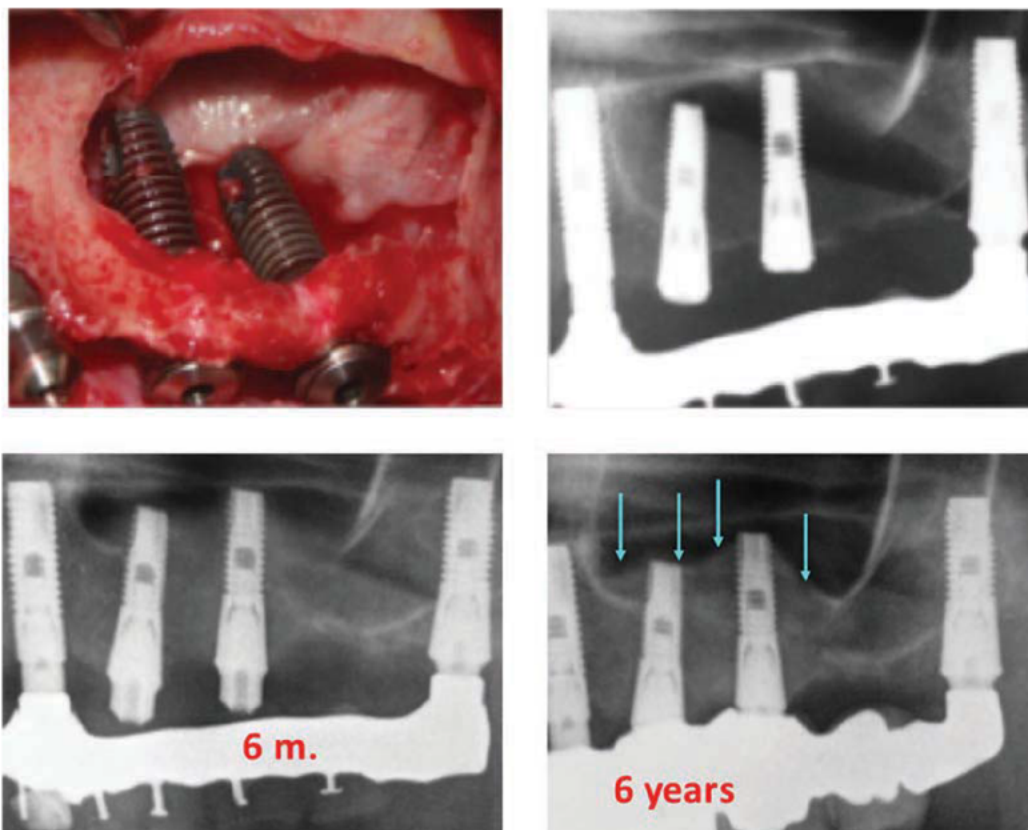


Рис. 4.3 Процедура синус-лифтинга с использованием PRF в качестве единственного материала для аугментации. Итоги радиографии в день операции, а также через 6 месяцев и 6 лет. Обратите внимание на значительный объем образовавшейся костной ткани. Клинический случай представлен Д-ром Аленом Симонпьер.

4.8 Использование PRF в других областях стоматологии и медицины

В последних главах этой книги рассматривается применение PRF в некоторых других областях медицины, где его использование редко подвергается исследованиям. Например, использование инъектируемой формы PRF второго поколения, без антикоагулянтов, при остеоартрозе коленного сустава. Помимо этого, такая форма PRF применяется в эстетической медицине при коррекции дефектов лица - так же, как до неё применялась PRP (Глава 13). Кроме того, использование концепции тромбоцитарных концентратов изучается в некоторых других областях, например в терапии нарушений функционирования ВНС, регенера-

ции пульпы, лечении челюстного остеонекроза, а также в ортопедии. Данные аспекты применения PRF кратко рассмотрены в Главах 14 и 15.



Рис. 4.4 Коррекция десневой рецессии с использованием PRF в качестве единственного материала для аугментации. Обратите внимание на эстетические результаты лечения, а также на улучшение кровоснабжения. Клинический случай предоставлен д-ром Александром Аамиром Ааламом.



Рис. 4.5 Менеджмент множественной десневой рецессии смежных зубов в эстетической зоне с использованием PRF в качестве единственного материала для аугментации. Обратите внимание на эстетические результаты лечения и существенное улучшение десневого перекрытия шеек зубов. Клинический случай предоставлен д-ром Александром Аамиром Ааламом.

Рис. 4.6 Лечение множественной десневой рецессии смежных зубов в эстетической зоне с использованием PRF в качестве единственного материала для аугментации. Обратите внимание на эстетические результаты лечения и существенное увеличение десневого перекрытия шеек зубов. Клинический случай предоставлен д-ром Александром Аамиром Ааламом.



Рис. 4.7 Множественная десневая рецессия верхних зубов от клыка до моляра. а) Фронтальный вид, b-d) Боковые виды. Клинический случай предоставлен д-ром Джованни Дзукелли.

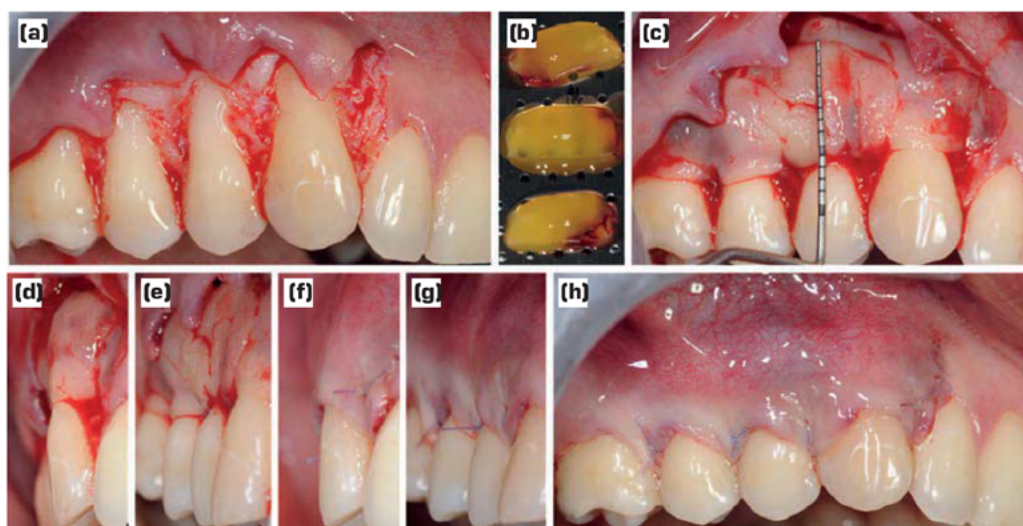


Рис. 4.8 Хирургическая техника: а) Остлаивание десневого лоскута - полнослойного у мукогингивального соединения и расщепленного у десневого края, б) Подготовленный А-PRF, с) Аппликация А-PRF-матрикса на все зубы, подверженные рецессии. Матрикс накладывается в несколько слоев. d, e) Боковой вид демонстрирует совокупную толщину использованного А-PRF. f, g) Боковой вид показывает коронарное смещение десневого лоскута, который полностью закрывает А-PRF. h) Фронтальный вид, демонстрирующий перекрытие десневым лоскутом всех участков рецессий, с запасом. Клинический случай предоставлен д-ром Джованни Дзукелли.



Рис. 4.9 Шестимесячные итоги заживления. а) Наблюдается полное перекрытие шеек зубов десной и увеличение объёма кератинизированной ткани на всех участках, где была рецессия, b-d) Боковой вид демонстрирует увеличение толщины десны всех зубов, где наблюдалась её рецессия. Клинический случай предоставлен д-ром Джованни Дзукелли.

4.9 Заключение

PRF получил широкое распространение в стоматологической практике и применяется во множестве процедур для улучшения регенерации и заживления тканей полости рта. Первое время он использовался в качестве матричной биосистемы - как сам по себе, так и в сочетании с другими биоматериалами. Ранние попытки применения PRF в стоматологии были как удачными, так и неудачными. С тех пор объем данных о регенеративном потенциале PRF и о его воздействии на различные ткани полости рта значительно увеличился. В следующих главах будут приведены примеры специфического использования PRF во многих стоматологических процедурах и, что более важно, будут рассмотрены клинические исследования, легшие в основу рекомендаций клинического применения PRF в стоматологии.

Список литературы

- 1 Dangaria SJ, Ito Y, Walker C, Druzinsky R, Luan X, Diekwisch TG. Extracellular matrix-mediated differentiation of periodontal progenitor cells. *Differentiation; research in biological diversity*. 2009;78(2-3):79–90.
- 2 Hollander A, Macchiarini P, Gordijn B, Birchall M. The first stem cell-based tissue-engineered organ replacement: implications for regenerative medicine and society. *Regenerative medicine*. 2009; 4(2):147–8.
- 3 Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie*. 2001;42(55):e62.
- 4 Kang YH, Jeon SH, Park JY, Chung JH, Choung YH, Choung HW, et al. Platelet-rich fibrin is a Bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration. *Tissue engineering Part A*. 2011;17(3-4):349–59.
- 5 He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2009;108(5): 707–13.
- 6 Dohan Ehrenfest DM, Diss A, Odin G, Doglioli P, Hippolyte MP, Charrier JB. In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2009;108(3): 341–52.
- 7 Girish Rao S, Bhat P, Nagesh KS, Rao GH, Mirle B, Kharbhari L, et al. Bone regeneration in extraction sockets with autologous platelet rich fibrin gel. *Journal of maxillofacial and oral surgery*. 2013; 12(1):11–6.
- 8 Suttapreyasri S, Leepong N. Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. *The Journal of craniofacial surgery*. 2013;24(4):1088–94.

- 9 Hoaglin DR, Lines GK. Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *International journal of dentistry*. 2013;2013:875380.
- 10 Hauser F, Gaydarov N, Badoud I, Vazquez L, Bernard JP, Ammann P. Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study. *Implant dentistry*. 2013;22(3):295–303.
- 11 Temmerman A, Vandessel J, Castro A, Jacobs R, Teughels W, Pinto N, et al. The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2016.
- 12 Tajima N, Ohba S, Sawase T, Asahina I. Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2013;28(1):77–83.
- 13 Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Dohan Ehrenfest DM. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol*. 2009;80(12):2056–64.
- 14 Simonpieri A, Choukroun J, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. *Implant dentistry*. 2011;20(1):2–12.
- 15 Inchingolo F, Tatullo M, Marrelli M, Inchingolo AM, Scacco S, Inchingolo AD, et al. Trial with Platelet-Rich Fibrin and Bio-Oss used as grafting materials in the treatment of the severe maxillary bone atrophy: clinical and radiological evaluations. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2010;14(12):1075–84.
- 16 Tatullo M, Marrelli M, Cassetta M, Pacifici A, Stefanelli LV, Scacco S, et al. Platelet Rich Fibrin (P.R.F) in reconstructive surgery of atrophied maxillary bones: clinical and histological evaluations. *International journal of medical sciences*. 2012;9(10):872–80.
- 17 Zhang Y, Tangl S, Huber CD, Lin Y, Qiu L, Rausch-Fan X. Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: a histological and histomorphometric study. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2012;40(4):321–8.
- 18 Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006;101(3):299–303.
- 19 Agarwal SK, Jhingran R, Bains VK, Srivastava R, Madan R, Rizvi I. Patient-centered evaluation of microsurgical management of gingival recession using coronally advanced flap with platelet-rich fibrin or amnion membrane: A comparative analysis. *European journal of dentistry*. 2016;10(1):121–33.
- 20 Aleksic Z, Jankovic S, Dimitrijevic B, Divnic-Resnik T, Milinkovic I, Lekovic V. [The use of platelet-rich fibrin membrane in gingival recession treatment]. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2010;138(1-2):11–8.
- 21 Aroca S, Keglevich T, Barbieri B, Gera I, Etienne D. Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent

- multiple gingival recessions: a 6-month study. *Journal of periodontology*. 2009;80(2):244–52.
- 22 Dogan SB, Dede FO, Balli U, Atalay EN, Durmuslar MC. Concentrated growth factor in the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2015;42(9):868–75.
- 23 Eren G, Atilla G. Platelet-rich fibrin in the treatment of localized gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Clinical oral investigations*. 2014;18(8): 1941–8.
- 24 Gupta S, Banthia R, Singh P, Banthia P, Raje S, Aggarwal N. Clinical evaluation and comparison of the efficacy of coronally advanced flap alone and in combination with platelet rich fibrin membrane in the treatment of Miller Class I and II gingival recessions. *Contemporary clinical dentistry*. 2015;6(2):153–60.
- 25 Jankovic S, Aleksic Z, Klokkevold P, Lekovic V, Dimitrijevic B, Kenney EB, et al. Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2012;32(2):e41–50.
- 26 Jankovic S, Aleksic Z, Milinkovic I, Dimitrijevic B. The coronally advanced flap in combination with platelet-rich fibrin (PRF) and enamel matrix derivative in the treatment of gingival recession: a comparative study. *The European journal of esthetic dentistry : official journal of the European Academy of Esthetic Dentistry*. 2010;5(3):260–73.
- 27 Keceli HG, Kamak G, Erdemir EO, Evginer MS, Dolgun A. The Adjunctive Effect of Platelet-Rich Fibrin to Connective Tissue Graft in the Treatment of Buccal Recession Defects: Results of a Randomized, Parallel-Group Controlled Trial. *Journal of periodontology*. 2015;86(11):1221–30.
- 28 Padma R, Shilpa A, Kumar PA, Nagasri M, Kumar C, Sreedhar A. A split mouth randomized controlled study to evaluate the adjunctive effect of platelet-rich fibrin to coronally advanced flap in Miller's class-I and II recession defects. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2013;17(5):631–6.
- 29 Rajaram V, Thyegarajan R, Balachandran A, Aari G, Kanakamedala A. Platelet Rich Fibrin in double lateral sliding bridge flap procedure for gingival recession coverage: An original study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2015;19(6):665–70.
- 30 Thamaraiselvan M, Elavarasu S, Thangakumaran S, Gadagi JS, Arthie T. Comparative clinical evaluation of coronally advanced flap with or without platelet rich fibrin membrane in the treatment of isolated gingival recession. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2015;19(1):66–71.
- 31 Tunalıota M, Ozdemir H, Arabacıota T, Gurbuzer B, Pikdoken L, Firatlı E. Clinical evaluation of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of multiple adjacent gingival recession defects: a 12-month study. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2015;35(1):105–14.
- 32 Femminella B, Iaconi MC, Di Tullio M, Romano L, Sinjari B, D'Arcangelo C, et al. Clinical Comparison of Platelet-Rich Fibrin and a Gelatin Sponge in the Management of Palatal Wounds After Epithelialized Free Gingival Graft Harvest: A Randomized Clinical Trial. *Journal of periodontology*. 2016;87(2):103–13.
- 33 Moraschini V, Barboza Edos S. Use of Platelet-Rich Fibrin Membrane in the Treatment of Gingival Recession: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of periodontology*. 2016;87(3): 281–90.
- 34 Agarwal A, Gupta ND, Jain A. Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of human intrabony periodontal defects: a randomized split mouth clinical trail. *Acta odontologica Scandinavica*. 2016;74(1):36–43.
- 35 Ajwani H, Shetty S, Gopalakrishnan D, Kathariya R, Kulloli A, Dolas RS, et al.

- Comparative evaluation of platelet-rich fibrin biomaterial and open flap debridement in the treatment of two and three wall intrabony defects. *Journal of international oral health : JIOH*. 2015; 7(4):32–7.
- 36 Elgendy EA, Abo Shady TE. Clinical and radiographic evaluation of nanocrystalline hydroxyapatite with or without platelet-rich fibrin membrane in the treatment of periodontal intrabony defects. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2015;19(1):61–5.
- 37 Joseph VR, Sam G, Amol NV. Clinical evaluation of autologous platelet rich fibrin in horizontal alveolar bony defects. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2014;8(11):Zc43–7.
- 38 Panda S, Sankari M, Satpathy A, Jayakumar D, Mozzati M, Mortellaro C, et al. Adjunctive Effect of Autologus Platelet-Rich Fibrin to Barrier Membrane in the Treatment of Periodontal Intrabony Defects. *The Journal of craniofacial surgery*. 2016;27(3):691–6.
- 39 Pradeep AR, Nagpal K, Karvekar S, Patnaik K, Naik SB, Guruprasad CN. Platelet-rich fibrin with 1% metformin for the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontology*. 2015;86(6):729–37.
- 40 Pradeep AR, Rao NS, Agarwal E, Bajaj P, Kumari M, Naik SB. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2012;83(12): 1499–507.
- 41 Shah M, Patel J, Dave D, Shah S. Comparative evaluation of platelet-rich fibrin with demineralized freeze-dried bone allograft in periodontal intrabony defects: A randomized controlled clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2015;19(1):56–60.
- 42 Thorat M, Pradeep AR, Pallavi B. Clinical effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011;38(10):925–32.
- 43 Pradeep AR, Bajaj P, Rao NS, Agarwal E, Naik SB. Platelet-Rich Fibrin Combined With a Porous Hydroxyapatite Graft for the Treatment of Three-Wall Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2012.
- 44 Sharma A, Pradeep AR. Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontology*. 2011;82(12):1705–12.
- 45 Sharma A, Pradeep AR. Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized clinical trial. *Journal of periodontology*. 2011;82(10):1396–403.
- 46 Bajaj P, Pradeep AR, Agarwal E, Rao NS, Naik SB, Priyanka N, et al. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontal research*. 2013.
- 47 Pradeep AR, Karvekar S, Nagpal K, Patnaik K, Raju A, Singh P. Rosuvastatin 1.2 mg In Situ Gel Combined With 1:1 Mixture of Autologous Platelet-Rich Fibrin and Porous Hydroxyapatite Bone Graft in Surgical Treatment of Mandibular Class II Furcation Defects: A Randomized Clinical Control Trial. *Journal of periodontology*. 2016;87(1):5–13.

Однако, несмотря на общеизвестность факта, что консервация альвеол может нивелировать указанные изменения, к настоящему времени ни один из имеющихся протоколов лечения не способен предсказуемо и систематически предотвращать эти изменения [4]. Кроме того, в отсутствие постоянного и достаточного кровоснабжения костная ткань просто не может существовать [5]. Рутинно используемые материалы для костной аугментации могут частично помочь в решении данной проблемы, однако уменьшение горизонтальных и вертикальных размеров альвеолярной кости на 0,5-1 мм все же происходит - как правило, с буккальной стороны альвеолы [4]. Причиной этого является значительное нарушение кровоснабжения кости в результате разрушения периодонтальной связки - структуры, на 90% ответственной за кровоснабжение костной ткани альвеолярного отростка [6].

Тромбоцитарные концентраты имеют долгую историю, и их появлению предшествовало много исследований. Как уже было сказано в Главе 1, их первое использование датируется 1980-90ми гг., когда в регенеративной стоматологии была применена обогащенная тромбоцитами плазма (PRP), способная высвобождать супрафизиологические дозы содержащихся в крови факторов роста, способствующих заживлению ран. Однако ранние концентраты содержали антикоагулянты, что являлось их основным недостатком. Антикоагулянты препятствовали свертыванию крови и формированию фибринового сгустка, и применение таких концентратов при консервации лунок удалённых зубов было ограничено.

Позднее были получены тромбоцитарные концентраты следующего поколения (PRF), которые рассматривались в качестве средства предотвращения морфологических изменений альвеолярной кости после экстракции зуба [7]. PRF обладает свойствами, более подходящими для ускоренной регенерации тканей - в частности, для заживления альвеолы удалённого зуба - из-за способности формировать фибриновый сгусток [7]. Большинство врачей впервые столкнулось с PRF именно в качестве средства для заживления лунок удалённых зубов. В этой главе мы постараемся свести воедино данные, опубликованные по этой теме в специальной литературе. Сначала мы расскажем о биологических основах феномена убыли костной ткани после удаления зубов, приведя результаты исследований, проведённых на животных и людях. Затем мы сделаем обзор имеющихся на сегодняшний день методов решения данной проблемы. В заключение мы подведём итог клинических исследований, в которых PRF изучался как средство для консервации альвеол удалённых зубов.

5.2 Естественные изменения в костной морфологии альвеолярного отростка после удаления зубов

После удаления зуба изменения конфигурации окружающей его костной ткани неизбежны. Данное явление подтолкнуло специалистов к разработке и испытаниям целого ряда биоматериалов, призванных минимизировать указанные изменения. Как уже было сказано в вводной части главы, более 50 лет назад д-р Джонсон начал свои исследования изменений, происходящих в альвеолярной кости после удаления зубов [3]. Несмотря на то, что полученные им данные были скудными, они положили начало множеству исследований в данном направлении в последующие десятилетия - с целью выяснения причин и механизмов указанных изменений. Возможно самое упоминаемое доклиническое исследование ремоделирования кости альвеолярного отростка было предпринято Auraju и Lindhe в 2005 г. Его главным достоинством является проведение гистологических анализов тканей после удаления зубов у животных, а не только проверка глубины альвеол путем зондирования или измерение толщины их стенок калипером [8]. В опытах на собаке было уверенно продемонстрировано, что в течение 8 дней после экстракции зуба убыль костной ткани имеет выраженный характер (рис. 5.1). В течение двух недель после удаления зуба на буккальной поверхности альвеолы наблюдалось большое количество лакун с расположенными в них остеокластами, резорбирующими костную ткань (рис. 5.2) [8]. Данное исследование впервые задокументировало результаты гистологического анализа явлений, следующих за потерей зуба. Проведение аналогичных исследований на людях не представляется возможным, так как для анализа брались блоки альвеолярной кости. В результате исследования было выяснено, что, по итогам восьми недель заживления, происходит значительная убыль костной ткани - в особенности это наблюдается на тонких буккальных стенках альвеол (рис. 5.3) [8]. Авторы делают вывод, что процесс резорбции стенок с внутренней и наружной стороны альвеолы состоит из двух пересекающихся этапов:

1. "Пучковая кость и шарпеевы волокна резорбируются и замещаются ретикулофиброзной костью".
2. "Резорбция распространяется от внешней поверхности обеих стенок внутрь альвеолы".

Гипотеза, пытающаяся объяснить такую быструю резорбцию буккальной стенки, базируется, в основном, на том факте, что эта стенка состоит



Рис. 5.1 Вид экспериментальных зон немедленно после удаления третьего и четвёртого нижних премоляров и после наложения швов на десну (верхние снимки слева). Обратите внимание, что щечно-язычный размер лунки четвёртого премоляра больше, чем третьего (снимок внизу слева). Гистологический анализ сагиттального разреза зуба до его удаления. Видно, что со стороны языка поверхность кости ближе к цементно-эмалевой границе (показано стрелками), чем с щечной стороны. Стрелками показан апикальный уровень соединительного эпителия (aJE). BB - щечная стенка альвеолы; LB - язычная стенка альвеолы; CEJ - цементно-эмалевая граница. Препарат окрашен толуидиновым синим. Исходное увеличение - 16х. Приведено по Araujo et al. 2005 [36]. Воспроизводится с разрешения John Wiley & Sons.

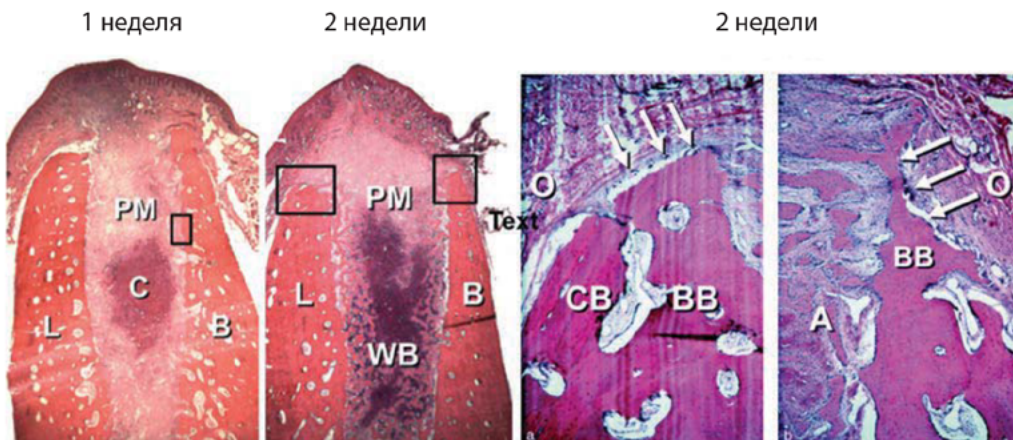


Рис. 5.2 А) Результаты анализа места удаления зуба после одной и двух недель заживления. Обратите внимание на большое количество грануляционной ткани и на остатки кровяного сгустка в центральной области лунки. BC - кровяной сгусток; B - щечная сторона; L - язычная сторона; PM - грануляционная ткань. Строение язычной (a) и щечной (b) стенок альвеолы. Щечная стенка содержит исключительно пучковую кость, в то время как язычная состоит как из пучковой кости, так и из компактного слоя. Обратите внимание на присутствие остеокластов в компактном слое обеих стенок (показаны стрелками). А - внутренняя поверхность костной стенки; BB - пучковая кость; CB - компактный слой; О - внешняя поверхность костной стенки. Препарат окрашен гематоксилином и эозином. Оригинальное увеличение - 50х. Приведено по Araujo et al. 2005 [36]. Воспроизводится с разрешения John Wiley & Sons.

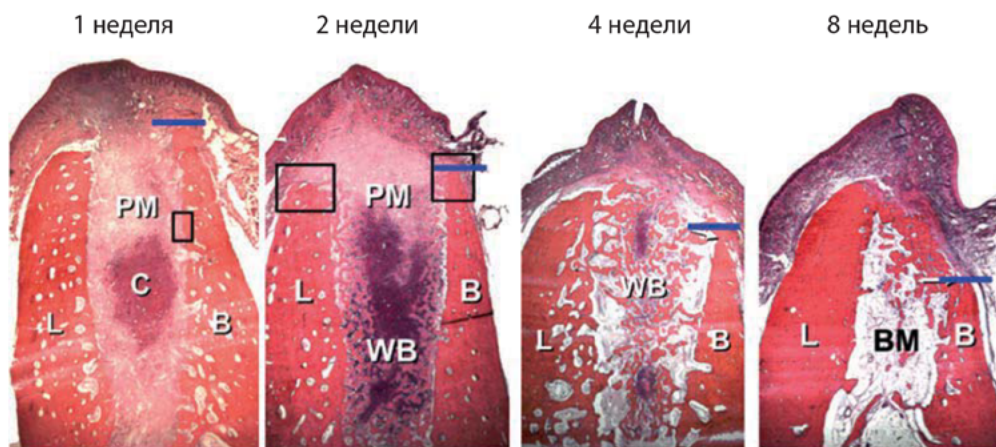


Рис. 5.3 Результаты анализа места удаления зубов через один, два, четыре и восемь недель заживления. Видна грануляционная ткань и остатки кровяного сгустка по центру альвеолы. BC - кровяной сгусток; В - щечная сторона; L - язычная сторона; PM - грануляционная ткань. Препарат окрашен гематоксилином и эозином; оригинальное увеличение - 16х. Синие линии обозначают вертикальную убыль буккальной стенки альвеолы. Приведено по Araujo et al. 2005 [36]. Воспроизводится с разрешения John Wiley & Sons.

почти исключительно из пучковой кости, и поэтому её ремоделирование носит характер значительной вертикальной убыли кортикальной пластинки [8].

В 2004 г. Scala с сотрудниками провели похожее исследование, изучив характер заживления альвеол у обезьян [9]. Использование приматов в качестве подопытных животных имело целью получение более значимых результатов в аспекте изучения свойств тканей человеческого организма. В этих опытах было выяснено, что половина объёма пучковой кости альвеолы резорбируется в течение 30 дней, а через 90 дней её остаётся менее 10% [9]. Интересно, что достижения конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) сделали возможной визуализацию скелетных трансформаций путем наложения рентгеновских снимков, сделанных на разных этапах заживления (рис. 5.4). Применяя этот метод, Chappuis et al. исследовали изменения в конфигурации альвеол в течение 8 недель после удаления зуба, что соответствует отсроченной имплантации в её раннем варианте [10].

В исследовании ставились следующие задачи: 1) Определение толщины и объёма буккальных стенок альвеол - в особенности в эстетической зоне;

2) Определение морфологических изменений альвеолярной кости в вертикальном и горизонтальном аспектах по завершении восьминедельного периода заживления (рис. 5.5).

Было обнаружено, что по истечении этого периода средняя вертикальная убыль кости в местах удаления зубов составила 5,2 мм [10]. То есть изменения были в 2,5-3 раза более выраженными, чем в опытах Araujo и Lindhe.

Причинами этого, предположительно, был более молодой возраст животных и лучшая способность их тканей к регенерации. Как бы то ни было, налицо факт значительной убыли объёма костной ткани по итогам восьмимесячного периода заживления (рис. 5.6), требующей регенерации перед установкой имплантатов.

5.3 Традиционные техники аугментации альвеол и сохранения объёма костной ткани

Более десяти последних лет многие исследования были сосредоточены на минимизации морфологических изменений кости после удаления зубов путем применения различных биоматериалов, включая барьерные мембраны [11–14], материалы для аугментации костной ткани [12,14–16], средства терапии факторами роста [17–20] и проч. Наиболее часто применялись материалы для аугментации костной ткани, подразделяемые на четыре категории: аутогенную кость, аллогraftы, ксенографты и различные синтетические аллопласты (рис. 5.7 и 5.8). Для предотвращения попадания мягких тканей в зону заживления альвеолы часто применялись барьерные мембраны, способствующие формированию новой костной ткани (рис. 5.9) [21]. Несмотря на многочисленные попытки предотвращения изменений в объёме костной ткани после удаления зубов, до настоящего времени не выработано ни одного метода, позволяющего гарантированно избежать этих изменений [4,22–26]. Ряд систематических обзоров показал, что, несмотря на выбор техники

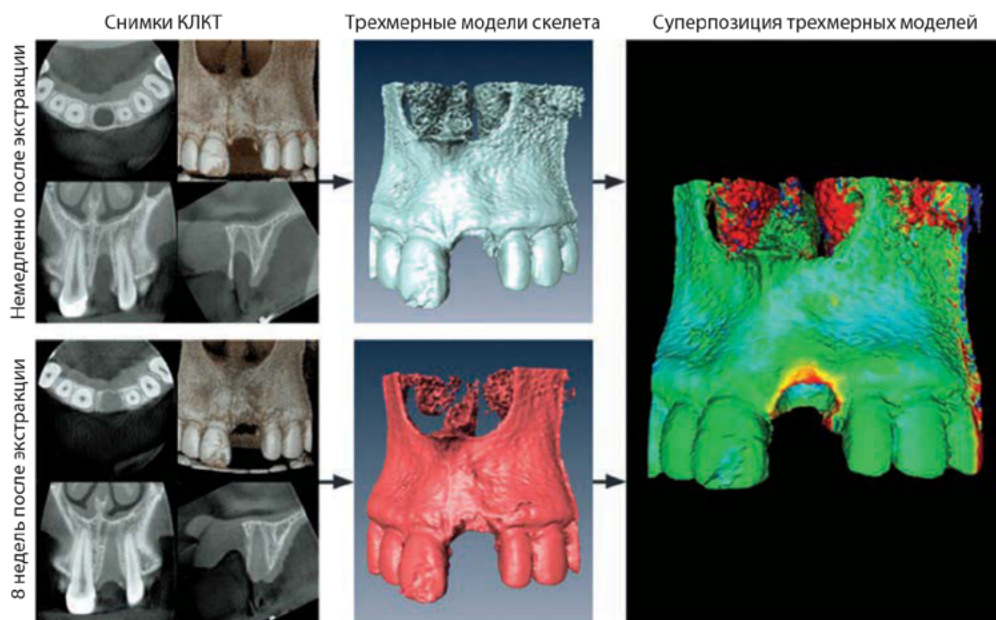


Рис. 5.4 Результаты радиографического исследования (КЛКТ). Изображения альвеолы удаленного зуба в формате DICOM - сразу после экстракции и по прошествии восьми недель - преобразованы в две трехмерные модели скелета челюсти с помощью специального программного обеспечения. Далее производилось наложение этих двух моделей друг на друга с использованием анатомических ориентиров. Разница в объёме между моделями (расположение зон резорбции) обозначена на правом снимке красным цветом. Источник: Chappuis et al. 2013 [10]. Воспроизводится с разрешения SAGE Publications.

консервации альвеолы, следует ожидать убыли кости от 0,5 до 1 мм. Кроме того, в последнее десятилетие изучались последствия отслаивания десневого лоскута, если оно производилось при удалении зуба. Поскольку периодонтальная связка (главный источник кровоснабжения альвеолярного отростка) при удалении зуба разрушается, большой интерес вызвали последствия отслаивания слизисто-надкостничного лоскута [27]. Сейчас рекомендуется как можно менее травматичное удаление зубов - без отслаивания десневого лоскута. В последнее время данная концепция привела к появлению многих хирургических техник и инструментов.

Недавно Morjaria et al. предприняли систематизированный обзор рандомизированных контролируемых исследований заживления костной ткани после утраты зубов, как с применением вспомогательных средств, так и без них [4]. Из найденных 2861 кратких отчётов об исследованиях были отобраны 42 публикации, и из них взяты данные о морфологических изменениях, изученных с использованием контрольных групп (в которых не применялись дополнительные средства) и групп, где применялась аугментация и/или барьерные мембраны. В итоге было выяснено, что данных об эффективности различных средств сохранения объёма альвеолярной кости не так уж много,

однако результаты в случае применения таких средств всегда оказывались лучше, чем в контрольных группах. В частности, авторы обнаружили, что эти средства уменьшали морфологические изменения альвеолярного отростка после удаления зубов, однако были неспособны полностью предотвратить резорбцию [4]. Отталкиваясь от этих данных, MacBeth et al. опубликовали в 2016 г. похожую статью, в которой исследуются две указанных проблемы [28]. Сначала они изучили эффективность средств консервации альвеолярной кости в плане сохранения её объёмных и линейных параметров, толщины кератинизированной ткани, гистологических характеристик, а также влияния на организм пациента, по сравнению с естественным заживлением альвеол (то есть без применения каких-либо дополнительных средств). Затем они исследовали эффект, оказываемый на итоги морфологических изменений в альвеолярной кости тремя средствами: 1) направленной костной регенерацией, 2) аугментацией костной ткани и 3) «герметизацией» лунок удаленных зубов [28]. Было выяснено, что консервация альвеолярной кости существенно предотвращает уменьшение ее вертикальных размеров после удаления зуба, по сравнению с контрольными группами, в которых заживление проходило само по себе. Уменьшение

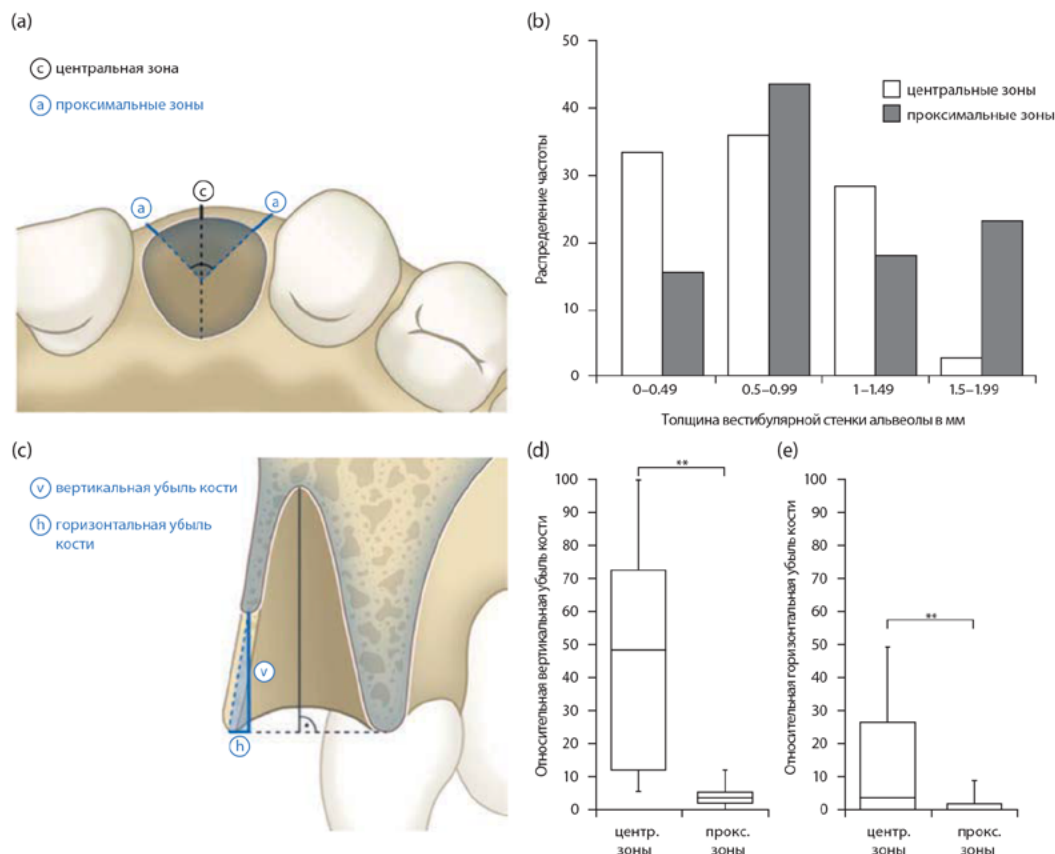


Рис. 5.5 Базовые измерения и убыль костной ткани спустя 8 недель заживления. (А) Анализ был предпринят в центральных (с) и проксимальных зонах альвеол (а), образующих секторы в 45° по обеим сторонам от центральной оси зуба. (В) Статистические данные толщин вестибулярной стенки альвеол в центральной и проксимальных зонах по результатам разных исследований. (С) Для стандартизации измерений был выбран ориентир - горизонтальная линия, соединяющая вершины краёв вестибулярной и небной стенок альвеолы (h). Смещения точек, обозначающих эти вершины, относительно горизонтали и вертикали описывают рассматриваемые величины вертикальной и горизонтальной убыли кости соответственно. (D) Относительная вертикальная убыль кости в центральной и проксимальных зонах. (Е) Относительная горизонтальная убыль кости в центральной и проксимальных зонах. ** $p < 0.0001$. Источник: Chappuis et al. 2013 [10]. Воспроизводится с разрешения SAGE Publications.

горизонтальных размеров альвеолярной кости, однако, различалось от случая к случаю. Однозначных преимуществ какого-либо из средств в плане сохранения геометрических размеров кости, объёма кератинизированной ткани, формирования новой костной ткани и осложнений для организма пациента выявлено не было [28]. Таким образом, из всей массы исследований пока можно выделить два ключевых наблюдения:

1. На сегодняшний день не существует готовых методов полного предотвращения морфологических изменений альвеолярного отростка после удаления зубов. Резорбция пучковой кости происходит независимо от применяемой техники презервации объёма кости.
2. Не существует идеального или предпочтительного способа сохранения объёма альвеолярной кости, вне зависимости от используемых материалов для направленной костной регенерации, заполнения или герметизации альвеол, как по отдельности, так и в сочетании друг с другом.

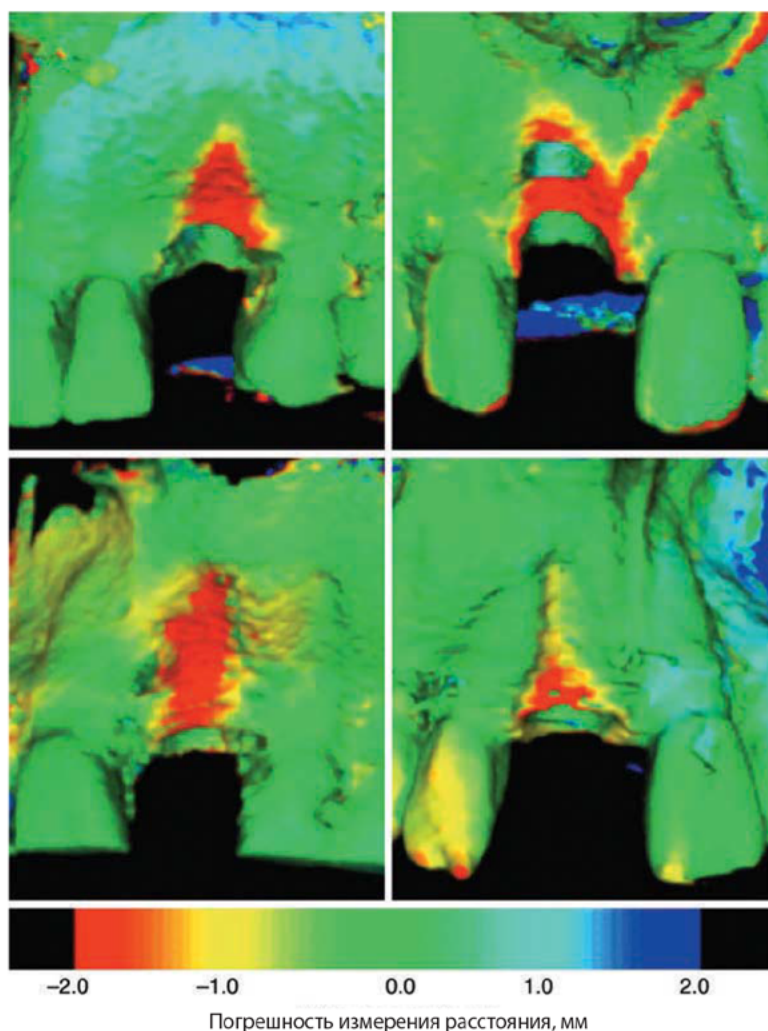


Рис. 5.6 Характер костной резорбции для фенотипа, отличающегося тонкими вестибулярными стенками альвеол, демонстрирует еще большее их истончение (≤ 1 мм) и прогрессирующую резорбцию по итогам восьмимесячного периода заживления. Источник: Chappuis et al. 2013 [10]. Воспроизводится с разрешения SAGE Publications.

5.4 Имплантация, одномоментная с удалением зубов

В качестве логичной альтернативной стратегии была выбрана одномоментная имплантация в альвеолы удалённых зубов - то есть до момента, когда кость начала резорбировать. Гипотетически это должно было способствовать сохранению объёма кости вокруг имплантатов, однако отчёты об исследованиях показывают, что таким способом предотвратить резорбцию буккальной стенки альвеолы не получается (рис. 5.10). В другом исследовании, ставшем классическим, в котором изучалась установка имплантатов

собакам породы бигль, было обнаружено, что горизонтальная резорбция буккальных стенок альвеол может достигать 56% [29]. В связи с этим использовались разные варианты установки и размеров имплантатов: например, они ставились со смещением в вестибулярную сторону. В то время, как степень приживаемости имплантатов остаётся высокой (в диапазоне 90-95%) [30–35], оголение тела имплантата вследствие десневой рецессии является наиболее часто встречающейся проблемой (примерно в 40% случаев имплантации) [36–38]. В настоящее время выработан ряд критериев, определяющих эстетические результаты имплантации. Эти критерии включают



Рис. 5.7 Классификация материалов для аугментации костной ткани, используемых в стоматологии. По д-ру Симону Йенсену. Конгресс по остеологии в Монако, 2011.

толщину костных стенок альвеолы, фенотип десны, а также тип, размер и расположение имплантатов в альвеолах удалённых зубов [39, 40]. Как правило, в первую очередь ожидается вертикальная резорбция более тонкой буккальной стенки альвеолы [1, 2]. Недавний систематизированный обзор показал, что после имплантации, одномоментной с удалением зуба, наблюдается уменьшение резорбции буккальной стенки альвеолы в горизонтальном и вертикальном аспектах на 0,5-1 мм по итогам периода от 4 до 12 месяцев с момента установки имплантата [41]. Важно помнить, что, как уже было сказано, толщина буккальных стенок альвеол, находящихся в эстетической зоне, в 69% случаев оказывается не более 1 мм [10], что, в большинстве случаев, повышает вероятность появления десневых рецессий.

5.5 Обзор применения PRF для консервации альвеол удалённых зубов

5.5.1 Аугментация и презервация объёма альвеолярной кости с помощью PRF

Как уже было сказано, альвеолярная кость находится в зависимости от присутствия зуба и окружающих его структур и, после его экстракции, претерпевает быстрое ремоделирование вследствие разрушения периодонтальной связки. Интересно, что в последние годы биоматериалы для менеджмента и заживления альвеол после удаления зубов всё чаще становятся предметом исследований. Была высказана гипотеза, что в случаях, в которых обычно использовались костные производные и другие биоматериалы, презервация объёма альвеолярного отростка может быть достигнута с помощью PRF. За этой гипотезой стояла идея, что содержащиеся в PRF стимуляторы ангиогенеза, провоспалительные цитокины и факторы роста могут способствовать заживлению альвеол.

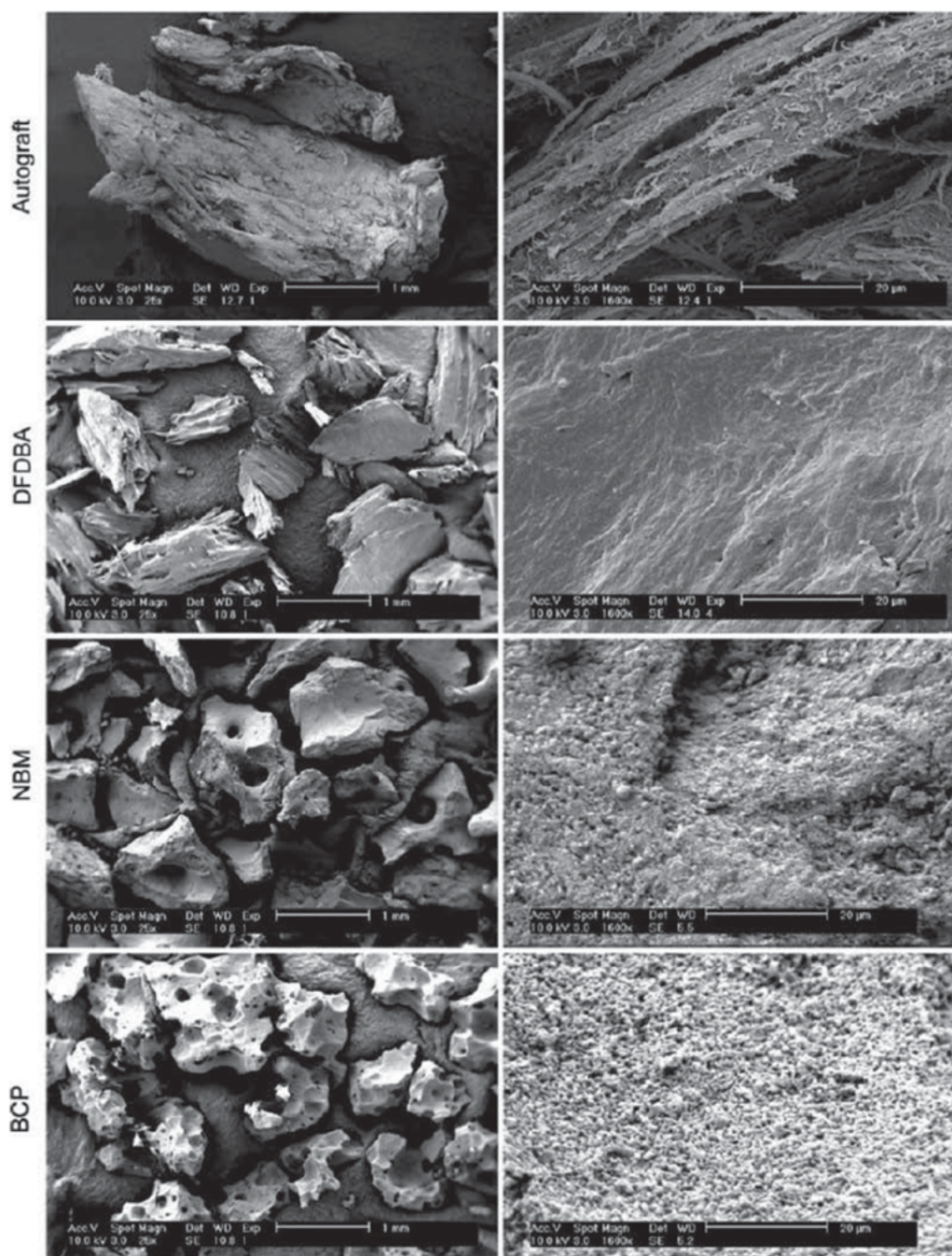


Рис. 5.8: Снимки четырёх наиболее часто используемых материалов для аугментации костной ткани, полученные методом электронной микроскопии: измельчённая аутогенная кость; деминерализованный сублимированный костный аллогraft (DFDBA); ксенографт, полученный из костной ткани крупного рогатого скота (NBM); синтетический двухфазный фосфат кальция (BCP). Источник: Miron et al. 2016 [54]. Воспроизводится с разрешения Mary Ann Liebert, Inc.

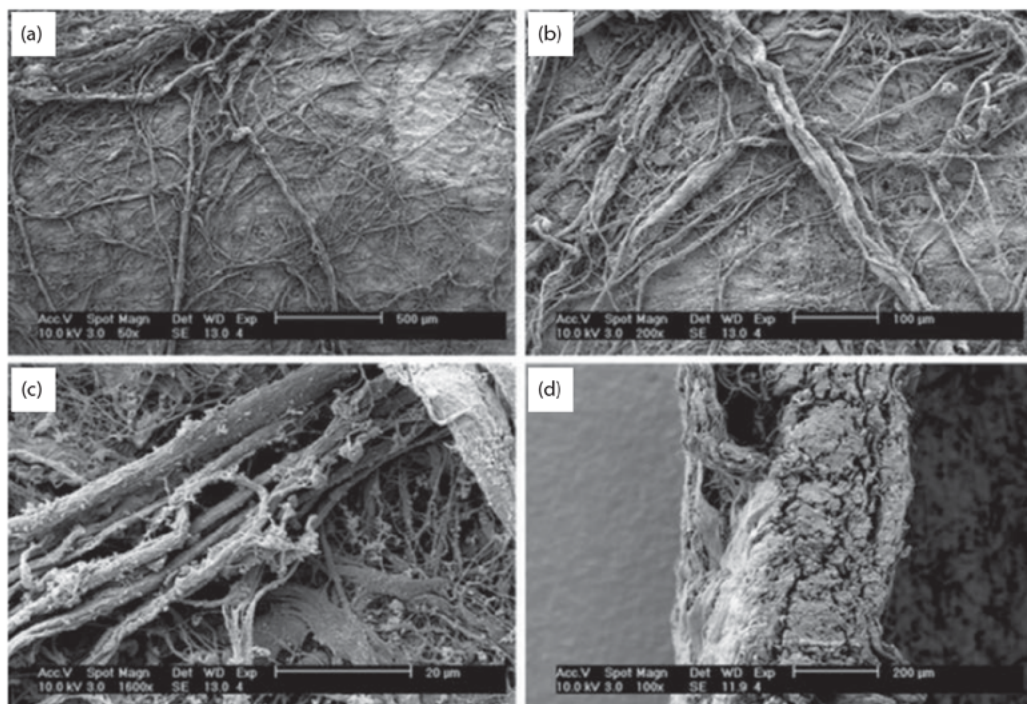


Рис. 5.9 Снимки поверхности коллагеновой барьерной мембраны, полученные методом электронной микроскопии (SEM). а, б: На поверхности мембраны множество переплетающихся разнонаправленных коллагеновых волокон разной толщины (увеличение: а=50х, б=200х). с: На снимках SEM высокого разрешения видны коллагеновые волокна толщиной от 1 до 5 мкм (увеличение 1600х). d: Снимок поперечного сечения коллагеновой мембраны толщиной ок. 300 мкм (увеличение 100х). Источник: Miron et al. 2013 [21]. Воспроизводится с разрешения Springer-Verlag.

Специальная литература изобилует отчётами, отстаивающими необходимость аугментации альвеол удаляемых зубов ксенографтами, аллогraftами, аутографтами и аллопластами немедленно после экстракции зуба, а также герметизацию альвеол свободными соединительнотканными аутоотрансплантатами или барьерными мембранами. И хотя данные этих отчетов сильно разнятся, все они говорят в пользу аугментации как средства презервации объема альвеолярной кости. Систематизированные обзоры методов такой презервации показывают, что, вне зависимости от используемых средств и хирургических техник, все они способны уменьшать убыль костной ткани после экстракции зубов. Предстояло выяснить, можно ли получить похожие результаты, используя для этой цели PRF.

В табл. 5.1 перечислены исследования, проведенные к настоящему времени и оценивающие морфологические изменения альвеолярной кости после удаления зубов и применения PRF, по сравнению с контрольными группами либо группами, в которых использовался материал для костной аугментации. Несмотря на обилие отчётов об исследованиях и накопленный с 2006 г. клини-

ческий опыт использования PRF для консервации альвеол удалённых зубов, сравнительный анализ применения PRF при лечении людей проводился лишь несколько раз. Hauser с сотрудниками были одними из первых, кто продемонстрировал способность PRF индуцировать формирование костной ткани в альвеолах, по сравнению с контрольными образцами [43]. Исследования методом компьютерной микротомографии продемонстрировали улучшение процесса заживления и микроархитектуры костной ткани в PRF-группе. Кроме того, PRF оказал существенное влияние на качество костной ткани и сохранение ширины альвеолярного отростка. Интересно также другое наблюдение этого же исследования: отслаивание десневого лоскута при проведении экстракции зуба сводит на нет положительный эффект от применения PRF [43]. По этой причине данная техника крайне нежелательна при рутинных экстракциях.

В исследовании Girish Rao et al. принимали участие 22 пациента, которым требовалась двухсторонняя трансальвеолярная экстракция третьих моляров [44]. На одной стороне челюсти,

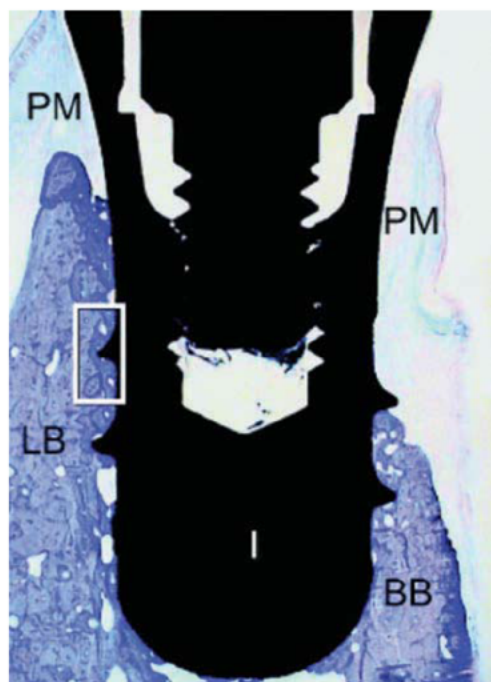


Рис. 5.10 Сagitтальный разрез зажившей альвеолы с имплантатом, установленным одномоментно с удалением зуба, спустя три месяца заживления. Обратите внимание на уровень поверхности кортикальной пластинки с щечной и язычной стороны альвеолы. BB - буккальная стенка альвеолы; I - имплантат; LB - язычная стенка альвеолы; PM - десна вокруг имплантата. Окраска препарата: толуидиновый синий. Оригинальное увеличение: 16х. Источник: Araujo et al. 2005 [36]. Воспроизводится с разрешения John Wiley & Sons.

выбранной случайно, для консервации альвеол удаленных зубов был использован PRF, а альвеолы удаленных зубов с другой стороны челюсти выступали к качеству контрольной группы. Контроль заживления производился на следующий день после операции и спустя неделю, месяц, три и шесть месяцев. Процесс регенерации костной ткани контролировался посредством проведения последовательных радиографий (RVG) в день операции (отправная контрольная точка), а также через 1, 3 и 6 месяцев. В PRF-группе была зарегистрирована большая плотность костной ткани, по сравнению с контрольной группой, по итогам всех контрольных периодов, однако эти различия не имели статистической значимости и могли быть обусловлены индивидуальными особенностями пациентов [44].

Другое сравнительное исследование было проведено Hoaglin и Lines, которые изучали степень инфицирования "сухих" альвеол удален-

ных третьих моляров, для которых применялась или не применялась консервация с помощью PRF [45]. Данное исследование продемонстрировало, что PRF способен эффективно противостоять инфицированию альвеол удаленных зубов. Подробнее об этом - далее в этой главе. В исследовании, проведенном Suttapresyari и Leerong по принципу "splitmouth", изучалось влияние PRF на заживление альвеол, на его ранних стадиях, а также на сохранение объема и формы альвеолярной кости по итогам 20 симметричных экстракций премоляров [46]. Оценка протекания процесса заживления, изменений морфологии альвеолярного отростка, а также резорбции кортикальной пластинки была произведена с использованием гипсовых моделей и периапикальной радиографии в момент проведения экстракции, а также спустя 1, 2, 4, 6 и 8 недель. В PRF-группе наблюдалось более раннее окончательное сближение краев десны альвеол удаленных зубов в первые 4 недели заживления, однако различия в горизонтальной резорбции альвеолярной кости между опытной и контрольной группами были небольшими. Радиография продемонстрировала краевую убыль альвеолярной кости мезиальнее и дистальнее альвеол удаленных зубов, равную 0,7 и 1,23 мм в PRF-группе, а в контрольной группе - 1,33 и 1,14 мм. Авторы сделали вывод, что, несмотря на ускоренное заживление в PRF-группе, по сравнению с контрольной группой, значимых различий между ними выявлено не было - возможно, из-за малой величины выборки [46].

В клиническом исследовании, проведенном Das с сотрудниками, сравнивалась аугментация альвеолы однокорневого зуба бета-трикальцийфосфат-коллагеном (β -TCP-Cl) и консервация с помощью PRF [47]. Хотя оба эти материала довольно быстро замещаются биологическими тканями, гистологический анализ выявил большую минерализацию и более структурированное созревание с минимальными медуллярными полостями в случае применения β -TCP-Cl, по сравнению с PRF [47]. В отчете указывается, что обе группы продемонстрировали сравнимую способность к минимизации морфологических изменений альвеолярного отростка, в особенности его вестибулярного аспекта (1,5 мм убыли в PRF-группе и 0,99 мм в группе β -TCP-Cl). Совсем недавно Andwandter, в рамках несравнительного исследования на людях, изучил заживление лунок удаленных зубов, применив индивидуальный акриловый шаблон и измерив геометрические параметры снимков альвеолярного отростка, полученных методом КЛКТ - сразу после экстракции и спустя 4 месяца после неё [48]. Авторы сообщают, что средняя горизонтальная резорбция составила $1,18 \pm 2,4$ мм на уровне кортикальной пластинки, а также $1,25 \pm 2,0$ мм и $0,83 \pm 2,0$ мм на 2 и 4 мм апикальнее неё, соответственно. Средняя вертикальная убыль костной ткани

Таблица 5.1 Исследования, в которых для консервации лунок удаленных зубов использовался PRF

Автор	Описание дефекта	Число участников	Период заживления	Заживление по группам	Изменения геометрических и прочих параметров	Величина Р
Hauser (2013)	Заживление альвеол после удаления премоляров	23	8 недель	Контроль PRF PRF + лоскутная техника	-3,68 -0,48 -3,7	0,05
Girish Rao (2013)	Заживление альвеол после удаления третьих моляров	44	1, 3, 6 месяцев	Контроль PRF	979 ед. 1115 ед.	н/д
Noaglin (2013)	Остеомиелит после удаления третьих моляров	200	7-10 дней	Контроль PRF	9,9% (инфицирование) 1% (инфицирование)	0,05
Suttapreyasri (2013)	Заживление альвеол после удаления премоляров	20	0-8 недель	Кровяной ступок PRF	1,33 мм 0,7 мм	н/д
Das (2016)	Заживление альвеол после удаления зубов	30	6 месяцев	β-TCP PRF	н/д н/д	о различиях между группами не сообщается
Temmerman (2016)	Заживление альвеол после удаления однокорневых верхних и нижних зубов	22	3 месяца	Контроль PRF	-51,92% -22,84%	0,05

буккальных стенок оказалась в районе $0,44 \pm 3,5$ мм. Кроме того, радиографический анализ выявил среднюю вертикальную убыль кортикальной пластинки альвеолярного отростка в $0,27 \pm 2,5$ с буккальной стороны и в $0,03 \pm 1,6$ мм - с оральной. Ширина альвеолярного отростка уменьшилась на $1,33 \pm 1,43$ мм [48]. Данные, приведённые в указанных исследованиях, согласуются с информацией в систематизированных отчётах, в которых говорится о средней убыли толщины буккальной стенки альвеолы в районе 0,5-1 мм, при условии использования материалов для костной аугментации. В своём рандомизированном контролируемом клиническом исследовании Temmerman et al. изучили влияние PRF, как материала для заполнения лунки удалённого зуба, на презервацию объёма альвеолярной кости [49]. 22 пациентам, которым предстояло удаление верхних или нижних зубов с обеих сторон - симметрично или почти симметрично - была проведена КЛКТ непосредственно перед экстракцией зубов, а также по прошествии трехмесячного периода заживления [49]. После этого была вычислена разница в средней ширине альвеолярного отростка до и после заживления - на трех уровнях ниже поверхности кортикальной пластинки, как с щечной, так и с язычной стороны: на глубине 1 мм (этот результат выступал в качестве главной переменной исследования), 3 мм и 5 мм (рис. 5.11). Было обнаружено, что средняя величина вертикальной убыли буккальной стенки альвеолы была $1,5$ мм ($\pm 1,3$ мм) для контрольных альвеол и $0,5$ мм ($\pm 2,3$ мм) для тестовых альвеол ($p < 0,005$). С буккальной стороны тестовых альвеол, на указанных глубинах, наблюдалась убыль кости $2,1$ ($\pm 2,5$) мм, $0,3$ ($\pm 0,3$) мм, $0,1$ ($\pm 0,0$) мм, а у контрольных альвеол - $0,6$ ($\pm 2,2$) ($p < 0,005$), $0,1$ мм ($\pm 0,3$) и $0,0$ ($\pm 0,1$) мм (рис. 5.12). Существенные различия в общей ширине альвеолярного отростка ($p < 0,005$) между тестовой (-22,84%) и контрольной (-51,92%) группами наблюдались на глубине 1 мм. Были также обнаружены значительные различия в структуре тканей, заполнявших альвеолу по итогам заживления, а именно в видимом количестве минерализованной костной: 94,7% в тестовой группе и 63,3% в контрольной [49].

5.5.2 Профилактика постэкстракционных болей и инфекций

Терапевтический эффект от применения PRF при удалении зубов, кроме прочего, выражается в уменьшении послеоперационных болей - например, когда PRF используется для заполнения альвеол удалённых третьих моляров [50]. Экстракция этих зубов, как правило, сопровождается болями, вызванными иссечением десны, травмой и растяжением. Изменение таких параметров, как боль, необходимость в обезболивающих, а также тризм и степень отёка были исследованы по итогам применения PRF. Эти параметры оценивались в первые сутки после удаления зубов, а также спустя 2, 3 и 7 дней [50]. В PRF-группах авторы отметили значительное уменьшение боли в первый, второй и третий день, а также количества анальгетиков, принятых на второй и третий день после операции. Наблюдения, сделанные в данном исследовании, свидетельствуют о том, что: 1) Применение PRF позволяет снизить послеоперационные болевые ощущения - главным образом благодаря ускорению заживления мягких тканей и противодействию инфекциям (из-за присутствия в PRF лейкоцитов) и 2) Применение PRF уменьшает необходимость в обезболивающих [50].

Интересно, что и в другом исследовании использование PRF рекомендуется для профилактики послеоперационных инфекций альвеол удаляемых третьих моляров. Предпосылкой для данной рекомендации является способность PRF к местному концентрированному высвобождению лейкоцитов, способных участвовать в иммунной реакции, противодействующей активности патогенных микроорганизмов. Сведений об этих свойствах PRF пока не так много, хотя в одном из ретроспективных отчётов сравнивается удаление 200 нижних третьих моляров с применением и без применения PRF. В итоге было выявлено лишь два случая локального остеоита, несмотря на применение PRF, по сравнению с 19 случаями в контрольной группе (1% против 9,5%) [45]. Вероятных причин возникновения локального остеоита множество, и они не до конца изучены, и авторы указывают на тот факт, что в контрольной группе потребовались дополнительные 6,5 часов клинических процедур для борьбы с местными инфек-

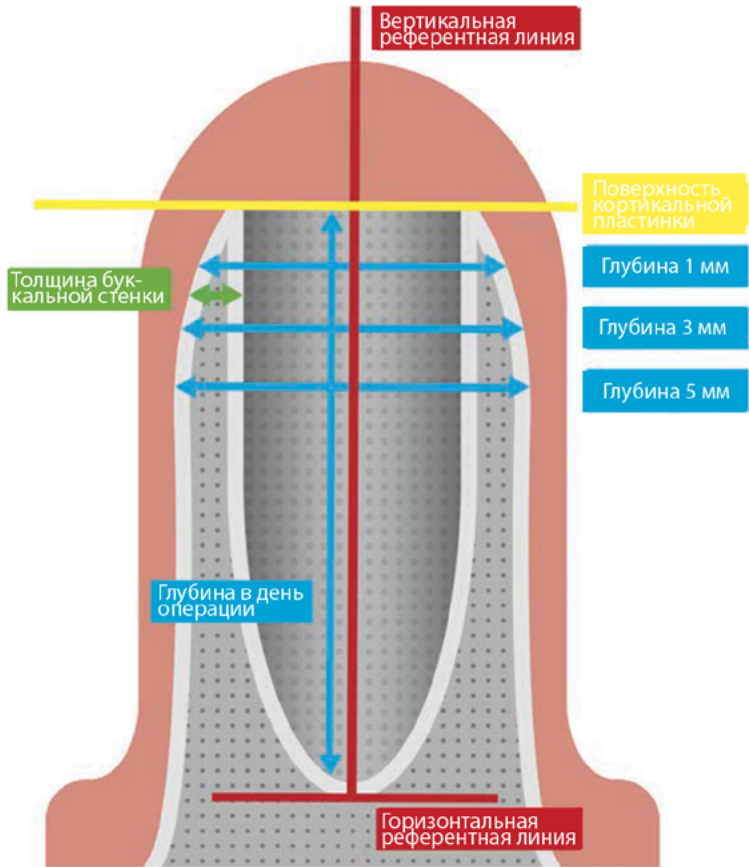


Рис. 5.11 Схематичное изображение поперечного разреза тестовых и контрольных альвеол удалённых зубов. Голубые горизонтальные стрелки обозначают ширину альвеолярного отростка на контрольной глубине 1, 3 и 5 мм, по отношению к поверхности кортикальной пластинки. Толщина буккальной стенки измерена на глубине 1 мм. Собственная глубина альвеолы обозначена вертикальной голубой стрелкой. Источник: Temmerman et al. 2016 [49]. Воспроизводится с разрешения John Wiley & Sons.

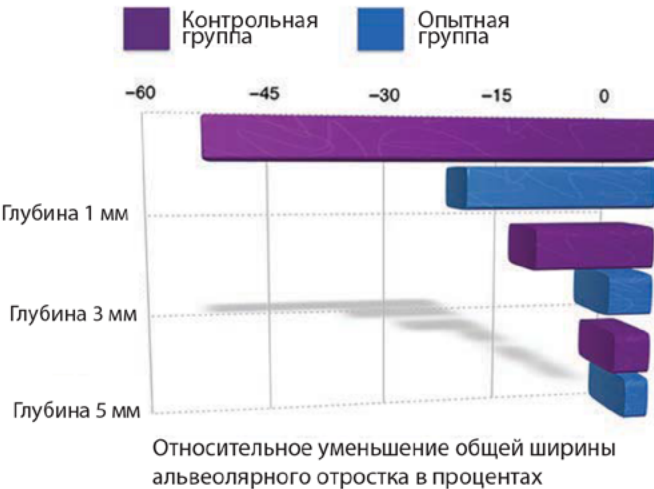


Рис. 5.12 Относительная разница изменений высоты и ширины альвеолярного отростка между контрольной (незаполненные альвеолы) и тестовой (альвеолы заполнены PRF) группой по прошествии трех месяцев заживления, измеренная по снимкам КЛКТ и выраженная в процентах. Источник: Temmerman et al. 2016 [49]. Воспроизводится с разрешения John Wiley & Sons.

циями альвеол, в том числе хирургических, что понесло за собой дополнительные расходы. Авторы продемонстрировали, что в качестве средства для предотвращения местного остеита может выступать дешёвый аутогенный резорбируемый биоматериал - PRF, ускоряющий заживление альвеол удаляемых третьих моляров и способствующий сохранению целостности кровяного сгустка, образующегося после экстракции, а также значительно сокращающий время, затрачиваемое на клинические процедуры, проводимые для борьбы с постэкстракционными инфекциями [45]. В другом рандомизированном исследовании, проведённом по принципу "splitmouth", сравнивали итоги PRF-менеджмента альвеол 78 удалённых нижних третьих моляров с результатами заживления такого же количества контрольных альвеол [51]. Общее количество случаев остеита в этом исследовании было больше, чем в упомянутом нами ранее, однако вновь был сделан вывод, что менеджмент лунок с применением PRF способен снизить риск осложнений примерно наполовину (9% в PRF-группе по сравнению с 20,5% в контрольной группе).

5.5.2.1 Итоги гистологических исследований

Опыты на собаках: В 2014 г. Hatakeyama с сотрудниками создали искусственные дегисценции на четырёх участках нижних челюстей в области премоляров после удаления зубов у 12 собак породы бигль [52]. Был изучен эффект от применения трех разных тромбоцитарных концентратов, включая PRF, по сравнению с заживлением альвеол в контрольной группе. Авторы оценили ряд параметров, проведя, в частности, гистологический анализ блочных образцов костной ткани заживших альвеол. В отчёте о данном исследовании содержится масса подробной информации, и, вкратце, её суть в следующем:

- На раннем этапе заживления (до 4 недель) в контрольной группе, в той или иной степени, наблюдалось формирование новой костной ткани, по сравнению с контрольной группой;
- Спустя более длительный период заживления (8 недель) формирование костной ткани наблюдалось во всех группах, и её минерализация в PRF-группе была более выражена, а кортикальная пластинка была более тонкой, по сравнению с контрольной группой.

Основываясь на этих данных, можно сделать вывод, что для созревания новой минерализованной костной ткани требуется, как минимум, 8 недель. Поэтому в клинической практике, перед проведением дальнейших хирургических манипуляций над альвеолой, для которой произ-

водилась аугментация с применением PRF, рекомендуется период заживления от 3 до 4 месяцев, как описано в таблице 5.1.

Исследования с участием людей: Данные гистологических анализов тканей заживших человеческих альвеол немногочисленны. Anwandter с сотрудниками в своём отчёте представили один гистологический образец, однако данные всех образцов приведены не были. В настоящее время известны лишь три исследования, где для сравнительной гистоморфометрии альвеолярной кости, при заживлении которой применялся или не применялся PRF, производились костные трепан-биопсии. В одном из этих исследований приводятся результаты биопсии, сделанной на очень позднем этапе заживления - через 6 месяцев после экстракции, и поэтому она здесь не рассматривается [47]. В 2013 г. Hauser с сотрудниками, одновременно с остеотомией для установки имплантатов, произвели trephined биопсии костной ткани альвеол, для заживления которой применялся (опытная группа) или не применялся PRF (контрольная группа). Образцы были исследованы при помощи компьютерной микротомографии, и в PRF-группе была отмечена более высокая плотность костной ткани, большее число трабекул, которые располагались ближе друг к другу. Эти результаты подтвердили положительное влияние PRF на заживление костной ткани, её микроархитектуру и интристическое качество, а также на сохранение ширины альвеолярного отростка [43].

В 2016 г. Du Toit с сотрудниками провели рандомизированное исследование по принципу splitmouth, в котором сравнивались результаты заживления альвеол после удаления однокорневых верхних зубов, с применением или без применения PRF. Во время имплантации были сделаны трепан-биопсии костной ткани заживших альвеол по прошествии периода в 90 дней (рис. 5.13 и 5.14) [53]. Недекальцинированные срезы тканей, полученных в результате этих биопсий, были сфотографированы с высоким разрешением, и параметры каждого специфического участка среза были измерены в компьютерной программе (рис. 5.15). Данная программа вычисляет общую площадь костной ткани образца; площадь, занимаемую образовавшимися остеоидами, новой минерализованной тканью и фиброваскулярной тканью (рис. 5.16). Всего было произведено 8 костных биопсий пациентов. В итоге было выявлено рост образования остеоидов в PRF-группе на $9,9 \pm 5,9\%$, по сравнению с контрольной группой, где этот результат был $4\% \pm 2,1\%$. Однако, из-за небольшой выборки образцов, полученный результат не может считаться статически значимым ($p=0,089$) (рис. 5.17) [53].



Рис. 5.13 Образец костной ткани 2×7 мм, полученный посредством трепан-биопсии костной ткани альвеолы, для заживления которой применялся PRF. Образец взят по прошествии 90дневного периода заживления. Источник: Du Toit et al. 2016 [53]. Воспроизводится с разрешения Quintessence Publishing Co., Inc.

5.6 Обсуждение и будущие исследования

О регенеративном потенциале PRF для клинического применения в различных областях стоматологии говорится во множестве материалов, опубликованных в последние пару десятилетий, и исследования в этом направлении будут продолжаться. Однако, к настоящему времени проведено лишь несколько рандомизированных исследований заживления альвеол удалённых зубов, в которых присутствуют данные гистологических анализов человеческих тканей. Необходимы дополнительные исследования заживления как твёрдых, так и мягких тканей.

Из-за значительных различий между пациентами, следует учитывать, что в разных клинических случаях альвеолярная кость может резорбироваться по-разному. Причиной этого могут быть генетические предпосылки, при этом сам PRF может вносить неодинаковый вклад в консервацию альвеолы - в зависимости от расположения удалённого зуба и особенностей пациента. Например, Charpuis et al. убедительно показали, что толщина вестибулярных стенок альвеол в эстетической зоне является определяющим фактором резорбции после удаления зубов [10].

Одним из потенциальных преимуществ аугментации альвеол при помощи PRF является улучшение заживления мягких тканей [54]. Хотя ни в одном из исследований до настоящего момента не оценивалось качество такого заживления после удаления зубов, из клинических наблюдений можно сделать вывод, что применение PRF способствует этому процессу. Отсюда следует, что пациентам, принимающим бисфосфонаты или противорезорбтивные препараты в течение нескольких лет и подверженным, по этой причине, повышенному риску развития остеонекроза челюсти, можно рекомендовать рутинное использование PRF после экстракции зубов. PRF лёгок в применении, имеет полностью аутологичное происхождение и поэтому совершенно безопасен и биосовместим; не вызывает иммунной реакции, и во множестве рандомизированных клинических исследований показал свою способность минимизировать морфологические изменения альвеолярного отростка, происходящие после удаления зуба. Эффект от использования PRF сходен по своему характеру с эффектом от применения материалов для аугментации костной ткани, но стоимость PRF гораздо меньше. Кроме прочего, анализ болевых ощущений и воспаления по итогам применения PRF после экстракции зубов продемонстрировал значительное уменьшение данных проявлений в первые два-три дня после операции и, как

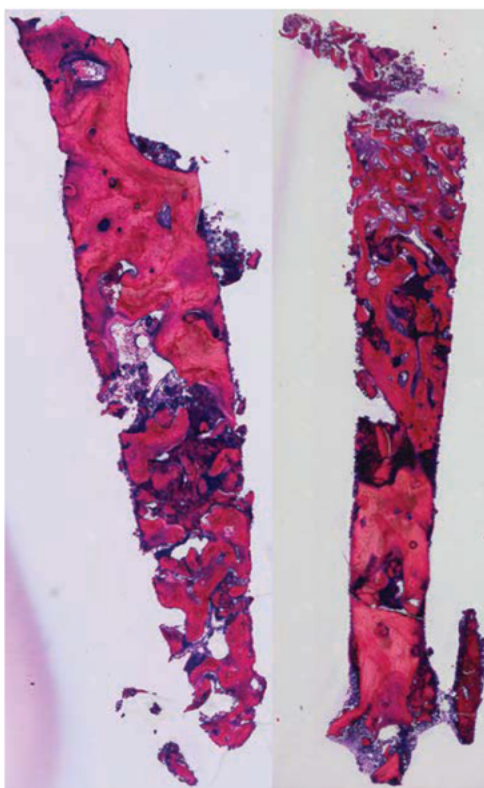


Рис. 5.14 Два недекальцинированных среза человеческой кости, взятой из заживших альвеол, получивших PRF-заполнение после экстракции зубов, по прошествии 90-дневного периода заживления. Окраска препарата: метиленовый синий, фуксин основной. Увеличение - 10х. Источник: Du Toit et al. 2016 [53]. Воспроизводится с разрешения Quintessence Publishing Co., Inc.

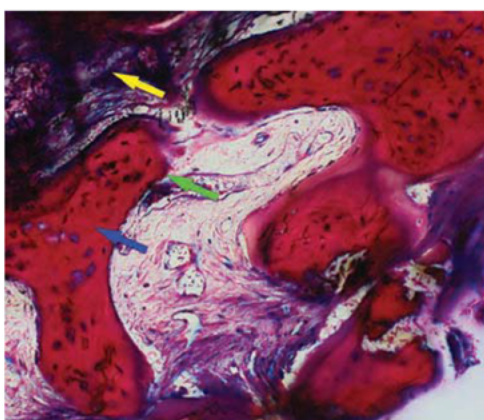


Рис. 5.15 Срез человеческой кости, взятой из зажившей альвеолы, получившей PRF-заполнение после экстракции зуба, спустя 90 дней заживления, при большом увеличении. Видна новообразованная минерализованная кость (синяя стрелка), остеоид на периферии (зелёная стрелка) и фиброваскулярная ткань (жёлтая стрелка).

следствие, меньшую потребность в обезболивающих [50]. Исследования показали, что PRF способен бороться с инфекциями лунок удалённых зубов, что особенно актуально при экстракции нижних третьих моляров - удаётся добиваться снижения такого инфицирования в 9,5 раз [45]. Все это говорит о пользе PRF в качестве средства презервации объёма альвеолярной кости, хотя выработанные на сегодняшний день рекомендации, в каких случаях PRF следует применять в качестве единственного средства, а в каких - в сочетании с материалами для костной аугментации, все ещё подлежат уточнению. Следует заметить, что несмотря на использование разнообразных средств, постэкстракционные изменения объёма альвеолярной кости все ещё не удаётся предотвратить полностью. Кроме того, анализ экономической эффективности применения PRF способствовал бы более широкому внедрению его в клиническую практику, наравне с более распространёнными и дорогими материалами для костной аугментации и/или барьерными мембранами. К тому же, PRF обладает антибактериальными свойствами, благодаря содержанию в нем лейкоцитов, и уменьшает постэкстракционную боль. Необходимы дальнейшие исследования в рамках концепции низкоскоростного центрифугирования - для выяснения влияния возможного повышения концентрации лейкоцитов и факторов роста в фибриновом матриксе на клиническую эффективность тромбоцитарных концентратов.

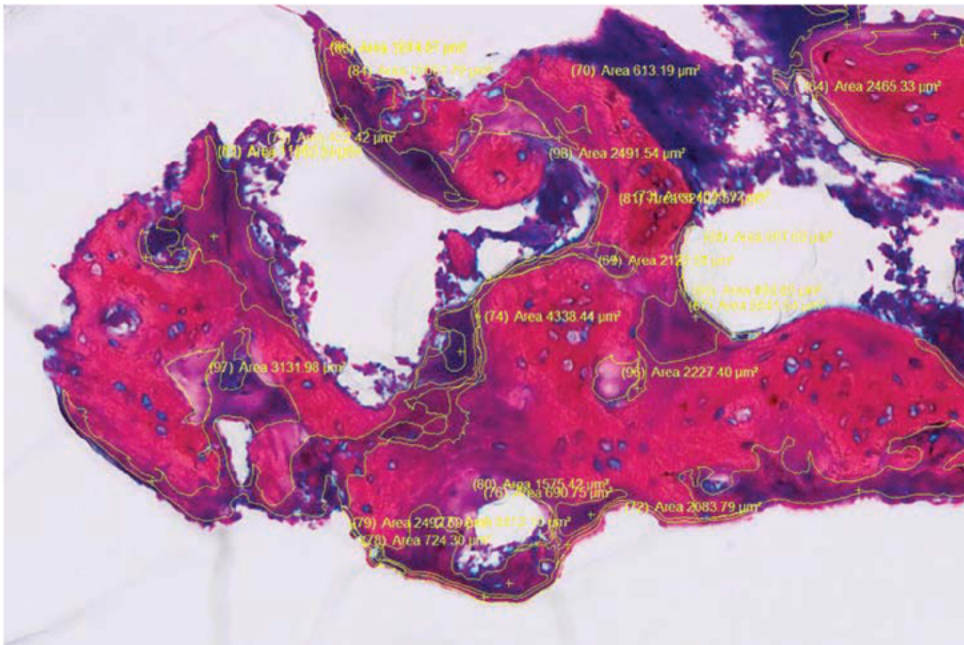


Рис. 5.16 Определение отдельных составляющих костной ткани при помощи программного обеспечения Stream Essentials (Olympus) в ручном режиме.

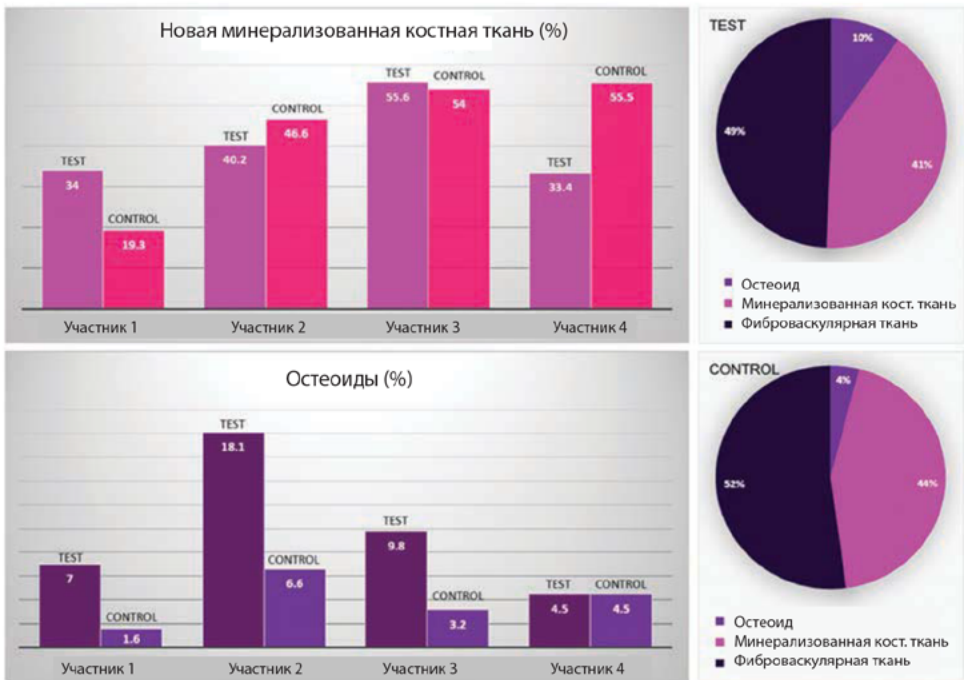


Рис. 5.17 Графическое изображение сравнительного гистологического анализа костного биоптата заживших альвеол, для заполнения которых использовался PRF, с тканями контрольных альвеол на предмет концентрации в образцах минерализованной ткани и остеоидов. Источник: Du Toit et al. 2016 [53]. Воспроизводится с разрешения Quintessence Publishing Co., Inc.

Список литературы

- 1 Schropp L, Kostopoulos L, Wenzel A. Bone healing following immediate versus delayed placement of titanium implants into extraction sockets: a prospective clinical study. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2003;18(2):189–99.
- 2 Botticelli D, Persson LG, Lindhe J, Berglundh T. Bone tissue formation adjacent to implants placed in fresh extraction sockets: an experimental study in dogs. *Clinical oral implants research*. 2006;17(4):351–8.
- 3 Johnson K. A study of the dimensional changes occurring in the maxilla after tooth extraction.—Part I. Normal healing. *Australian Dental Journal*. 1963;8(5): 428–33.
- 4 Morjaria KR, Wilson R, Palmer RM. Bone healing after tooth extraction with or without an intervention: a systematic review of randomized controlled trials. *Clinical implant dentistry and related research*. 2014;16(1):1–20.
- 5 Mammoto A, Connor KM, Mammoto T, Yung CW, Huh D, Aderman CM, et al. A mechanosensitive transcriptional mechanism that controls angiogenesis. *Nature*. 2009;457(7233):1103–8.
- 6 Mörmann W, Ciancio SG. Blood supply of human gingiva following periodontal surgery: a fluorescein angiographic study. *Journal of periodontology*. 1977;48(11): 681–92.
- 7 Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie*. 2001;42(55):e62.
- 8 Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32(2): 212–8.
- 9 Scala A, Lang NP, Schweikert MT, Oliveira JA, Rangel-Garcia I, Botticelli D. Sequential healing of open extraction sockets. An experimental study in monkeys. *Clinical oral implants research*. 2014;25(3):288–95.
- 10 Chappuis V, Engel O, Reyes M, Shahim K, Nolte LP, Buser D. Ridge alterations post-extraction in the esthetic zone: a 3D analysis with CBCT. *Journal of dental research*. 2013;92(12 Suppl):195s–201s.
- 11 Brkovic BM, Prasad HS, Konandreas G, Milan R, Antunovic D, Sandor GK, et al. Simple preservation of a maxillary extraction socket using beta-tricalcium phosphate with type I collagen: preliminary clinical and histomorphometric observations. *Journal (Canadian Dental Association)*. 2008;74(6):523–8.
- 12 Brkovic BM, Prasad HS, Rohrer MD, Konandreas G, Agrogiannis G, Antunovic D, et al. Beta-tricalcium phosphate/type I collagen cones with or without a barrier membrane in human extraction socket healing: clinical, histologic, histomorphometric, and immunohistochemical evaluation. *Clinical oral investigations*. 2012;16(2):581–90.
- 13 Mardas N, Chadha V, Donos N. Alveolar ridge preservation with guided bone regeneration and a synthetic bone substitute or a bovine-derived xenograft: a randomized, controlled clinical trial.

- Clinical oral implants research. 2010; 21(7):688–98.
- 14 Wallace S. Histomorphometric and 3D Cone-Beam Computerized Tomographic Evaluation of Socket Preservation in Molar Extraction Sites Using Human Particulate Mineralized Cancellous Allograft Bone With a Porcine Collagen Xenograft Barrier: A Case Series. *The Journal of oral implantology*. 2015;41(3):291–7.
- 15 Bayat M, Momen Heravi F, Mahmoudi M, Bahrami N. Bone Reconstruction following Application of Bone Matrix Gelatin to Alveolar Defects: A Randomized Clinical Trial. *International journal of organ transplantation medicine*. 2015;6(4): 176–81.
- 16 Mardas N, D’Aiuto F, Mezzomo L, Arzoumanidi M, Donos N. Radiographic alveolar bone changes following ridge preservation with two different biomaterials. *Clinical oral implants research*. 2011;22(4):416–23.
- 17 Coomes AM, Mealey BL, Huynh-Ba G, Barboza-Arguello C, Moore WS, Cochran DL. Buccal bone formation after flapless extraction: a randomized, controlled clinical trial comparing recombinant human bone morphogenetic protein 2/absorbable collagen carrier and collagen sponge alone. *Journal of periodontology*. 2014;85(4):525–35.
- 18 Fiorellini JP, Howell TH, Cochran D, Malmquist J, Lilly LC, Spagnoli D, et al. Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. *Journal of periodontology*. 2005;76(4):605–13.
- 19 Misch CM. The use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 for the repair of extraction socket defects: a technical modification and case series report. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2010;25(6):1246–52.
- 20 Wallace SC, Pikos MA, Prasad H. De novo bone regeneration in human extraction sites using recombinant human bone morphogenetic protein-2/ACS: a clinical, histomorphometric, densitometric, and 3-dimensional cone-beam computerized tomographic scan evaluation. *Implant dentistry*. 2014;23(2):132–7.
- 21 Miron RJ, Saulacic N, Buser D, Iizuka T, Sculean A. Osteoblast proliferation and differentiation on a barrier membrane in combination with BMP2 and TGFbeta1. *Clinical oral investigations*. 2013;17(3): 981–8.
- 22 De Risi V, Clementini M, Vittorini G, Mannocci A, De Sanctis M. Alveolar ridge preservation techniques: a systematic review and meta-analysis of histological and histomorphometrical data. *Clinical oral implants research*. 2015;26(1):50–68.
- 23 Jambhekar S, Kern F, Bidra AS. Clinical and histologic outcomes of socket grafting after flapless tooth extraction: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *J Prosthet Dent*. 2015;113(5):371–82.
- 24 Moraschini V, Barboza ED. Quality assessment of systematic reviews on alveolar socket preservation. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2016.
- 25 Spagnoli D, Choi C. Extraction socket grafting and buccal wall regeneration with recombinant human bone morphogenetic protein-2 and acellular collagen sponge. *Atlas of the oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. 2013;21(2): 175–83.
- 26 Tan WL, Wong TL, Wong MC, Lang NP. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clinical oral implants research*. 2012;23 Suppl 5:1–21.
- 27 Kotsakis G, Chrepa V, Marcou N, Prasad H, Hinrichs J. Flapless alveolar ridge preservation utilizing the “socket-plug” technique: clinical technique and review of the literature. *The Journal of oral implantology*. 2014;40(6):690–8.
- 28 MacBeth N, Trullenque-Eriksson A, Donos N, Mardas N. Hard and soft tissue changes following alveolar ridge preservation: a systematic review. *Clinical oral implants research*. 2016.

- 29 Botticelli D, Berglundh T, Lindhe J. Hard-tissue alterations following immediate implant placement in extraction sites. *J Clin Periodontol*. 2004;31(10):820–8.
- 30 Hammerle CH, Chen ST, Wilson TG, Jr. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding the placement of implants in extraction sockets. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2004;19 Suppl: 26–8.
- 31 Quirynen M, Van Assche N, Botticelli D, Berglundh T. How does the timing of implant placement to extraction affect outcome? *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2007;22 Suppl:203–23.
- 32 Schwartz-Arad D, Chaushu G. Placement of implants into fresh extraction sites: 4 to 7 years retrospective evaluation of 95 immediate implants. *Journal of periodontology*. 1997;68(11):1110–6.
- 33 Huys LW. Replacement therapy and the immediate post-extraction dental implant. *Implant dentistry*. 2001;10(2):93–102.
- 34 Polizzi G, Grunder U, Goene R, Hatano N, Henry P, Jackson WJ, et al. Immediate and delayed implant placement into extraction sockets: a 5-year report. *Clinical implant dentistry and related research*. 2000; 2(2):93–9.
- 35 Becker W, Dahlin C, Lekholm U, Bergstrom C, van Steenberghe D, Higuchi K, et al. Five-year evaluation of implants placed at extraction and with dehiscences and fenestration defects augmented with ePTFE membranes: results from a prospective multicenter study. *Clinical implant dentistry and related research*. 1999;1(1):27–32.
- 36 Araujo MG, Sukekava F, Wennstrom JL, Lindhe J. Ridge alterations following implant placement in fresh extraction sockets: an experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*. 2005;32(6):645–52.
- 37 Botticelli D, Renzi A, Lindhe J, Berglundh T. Implants in fresh extraction sockets: a prospective 5-year follow-up clinical study. *Clinical oral implants research*. 2008; 19(12):1226–32.
- 38 Kan JY, Rungcharassaeng K, Sclar A, Lozada JL. Effects of the facial osseous defect morphology on gingival dynamics after immediate tooth replacement and guided bone regeneration: 1-year results. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2007;65(7 Suppl 1):13–9.
- 39 Chen ST, Beagle J, Jensen SS, Chiapasco M, Darby I. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding surgical techniques. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2009;24 Suppl:272–8.
- 40 Chen ST, Darby IB, Reynolds EC, Clement JG. Immediate implant placement postextraction without flap elevation. *Journal of periodontology*. 2009;80(1): 163–72.
- 41 Lee CT, Chiu TS, Chuang SK, Tarnow D, Stoupel J. Alterations of the bone dimension following immediate implant placement into extraction socket: systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*. 2014; 41(9):914–26.
- 42 Iocca O, Farcomeni A, Pardinias-Lopez S, Talib HS. Alveolar Ridge Preservation after tooth extraction: a Bayesian Network meta-analysis of grafting materials efficacy on prevention of bone height and width reduction. *Journal of clinical periodontology*. 2016.
- 43 Hauser F, Gaydarov N, Badoud I, Vazquez L, Bernard JP, Ammann P. Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study. *Implant dentistry*. 2013;22(3): 295–303.
- 44 Girish Rao S, Bhat P, Nagesh KS, Rao GH, Mirle B, Kharbhari L, et al. Bone regeneration in extraction sockets with autologous platelet rich fibrin gel. *Journal of maxillofacial and oral surgery*. 2013; 12(1):11–6.

- 45 Hoaglin DR, Lines GK. Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *International journal of dentistry*. 2013;2013:875380.
- 46 Suttapreyasri S, Leepong N. Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. *The Journal of craniofacial surgery*. 2013;24(4):1088–94.
- 47 Das S, Jhingran R, Bains VK, Madan R, Srivastava R, Rizvi I. Socket preservation by beta-tri-calcium phosphate with collagen compared to platelet-rich fibrin: A clinico-radiographic study. *European journal of dentistry*. 2016;10(2):264–76.
- 48 Anwandter A, Bohmann S, Nally M, Castro AB, Quirynen M, Pinto N. Dimensional changes of the post extraction alveolar ridge, preserved with Leukocyte- and Platelet Rich Fibrin: A clinical pilot study. *Journal of dentistry*. 2016;52:23–9.
- 49 Temmerman A, Vandessel J, Castro A, Jacobs R, Teughels W, Pinto N, et al. The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2016;43(11):990–9.
- 50 Bilginaylar K, Uyanik LO. Evaluation of the effects of platelet-rich fibrin and piezosurgery on outcomes after removal of impacted mandibular third molars. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2016;54(6):629–33.
- 51 Eshghpour M, Dastmalchi P, Nekooei AH, Nejat A. Effect of platelet-rich fibrin on frequency of alveolar osteitis following mandibular third molar surgery: a double-blinded randomized clinical trial. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2014;72(8):1463–7.
- 52 Hatakeyama I, Marukawa E, Takahashi Y, Omura K. Effects of platelet-poor plasma, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin on healing of extraction sockets with buccal dehiscence in dogs. *Tissue engineering Part A*. 2014;20(3-4):874–82.
- 53 Du Toit J, Siebold A, Dreyer A, Gluckman H, Choukroun Platelet-Rich Fibrin as an Autogenous Graft Biomaterial in Preimplant Surgery: Results of a Preliminary Randomized, Human Histomorphometric, Split-Mouth Study. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2016;36 Suppl: s75–86.
- 54 Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue engineering Part B, Reviews*. 2016.

Поднятие дна верхнечелюстных пазух при костной атрофии дистальных отделов верхней челюсти: анатомия, принципы, техники выполнения, результаты и осложнения

Альберто Монхе, Хом-Лей Ванг, Ричард Мирон

Краткое содержание главы

С тех пор, как была выполнена первая операция по поднятию дна верхнечелюстной пазухи (процедура синус-лифтинга), прошло более 30 лет. Хотя хирургические техники и инструменты с тех пор стали совершеннее, а выбор биоматериалов для костной аугментации расширился, проведение синус-лифтинга всё ещё сопряжено со множеством потенциальных рисков и осложнений. Поэтому необходимо, чтобы практикующий врач имел представление об анатомических особенностях и возможных аномалиях строения верхнечелюстных (гайморовых) пазух. В данной главе рассматриваются анатомические и топографические характеристики верхнечелюстных пазух, а также особенности их кровоснабжения. Кроме того, приводится статистика перфораций мембраны Шнайдера различными хирургическими инструментами, обсуждаются риски острых и хронических инфекций, а также других осложнений после проведения синус-лифтинга.

Основные тезисы главы

- Хирургические техники аугментации дна гайморовых пазух
- Анатомические особенности гайморовых пазух
- Топография, размеры и особенности кровоснабжения гайморовых пазух
- Статистика перфораций мембраны Шнайдера различными хирургическими инструментами
- Риск острых и хронических инфекций
- Послеоперационные осложнения синус-лифтинга

или болезней пародонта [1]. Известно, что высота альвеолярного отростка верхней челюсти после утраты зубов уменьшается, а дно гайморовой пазухи опускается - это происходит из-за специфической ориентации корней боковых верхних зубов, в то время как резорбция альвеолярного отростка нижней челюсти делает его более плоским и широким [2]. Известно также, что после утраты зубов контуры альвеолярного гребня верхней челюсти смещаются в направлении нёба, от чего особенно страдают области моляров и премоляров, где наблюдается более выраженная и скоротечная резорбция, чем на нижней челюсти [3]. Недавние исследования показали, что, вследствие ремоделирования костной ткани после удаления зуба, может быть утрачена половина соответствующего объёма альвеолярного отростка [4]. Кроме того, пневматизация гайморовых пазух (в данном случае - увеличение объёма в направлении их дна) является неизбежным следствием утраты зубов и старения организма [5]. Всё это привело к необходимости внедрения в рутинную клиническую практику процедуры синус-лифтинга (MSFE), с целью получения возможности дентальной реабилитации дистальных отделов верхней челюсти.

6.1 Введение

Дентальная реабилитация дистальных отделов верхней челюсти зачастую является непростой задачей - из-за специфического, "центростремительного" (то есть, как со стороны альвеолярного отростка, так и со стороны дна гайморовой пазухи) характера резорбции альвеолярной кости после удаления зубов вследствие травмы

6.2 Анатомические особенности верхнечелюстных пазух

Для более ясного понимания причин возможных осложнений хирургических манипуляций на гайморовых пазухах и вариантов их менеджмента необходимо знание анатомии этих структур. Сегодня, благодаря достижениям трёхмерной радиографии и появлению, в частности, конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ), процесс выяснения анатомических особенностей упростился (рис. 6.1) [6].

Тем не менее, для безопасного выполнения синус-лифтинга хирургу необходимо иметь представление о типичном анатомическом строении верхнечелюстных пазух.

6.2.1 Развитие верхнечелюстных пазух в эмбриональный период

Из всех придаточных носовых пазух гайморовы пазухи развиваются первыми и продолжают непрерывно увеличиваться в размерах на протяжении всего периода сменного прикуса. Объём каждой пазухи при рождении - 6-8 см³; в период

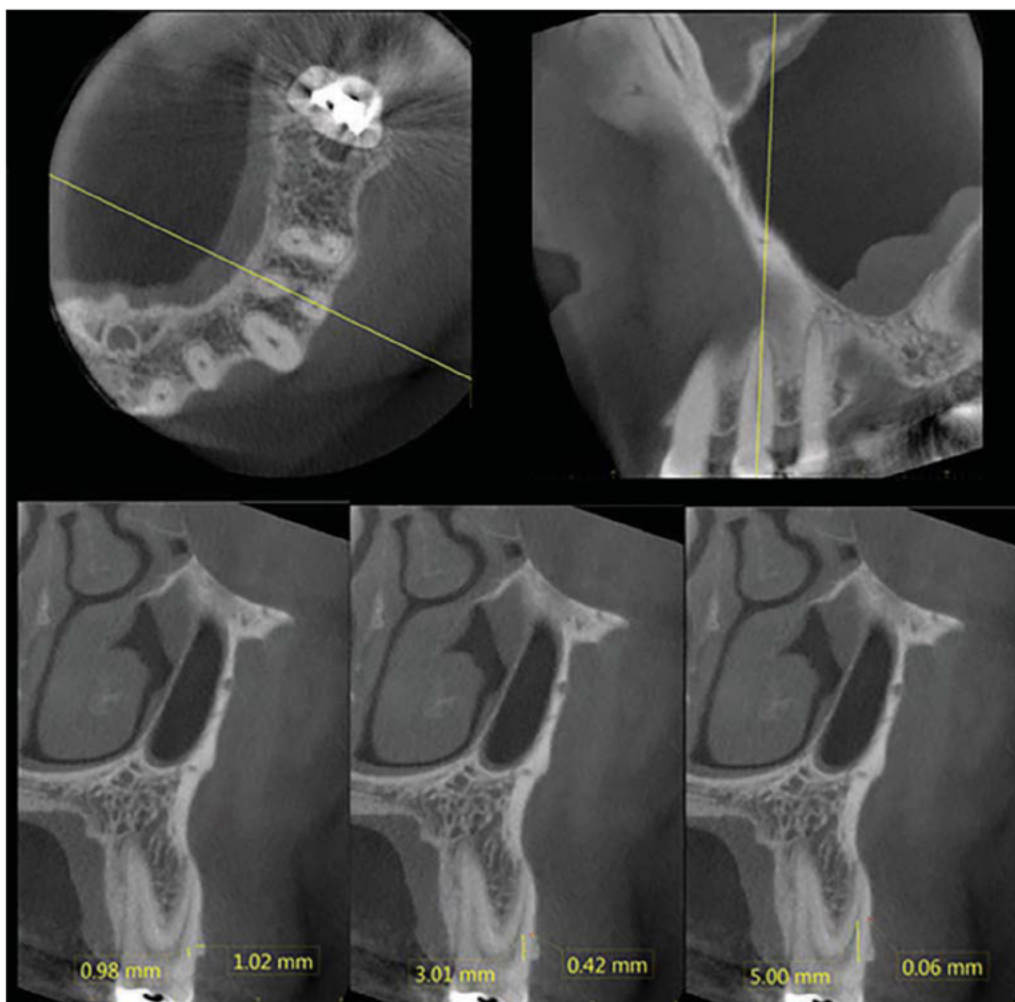


Рис. 6.1 Пример возможностей КЛКТ: снимки интактного двухкорневого зуба без аномалий. Здесь идеальным анатомическим ориентиром является плоскость, проведённая через верхушки корней в сторону коронковой части зуба (верхние изображения). Увеличенные сечения зуба в щечно-язычном направлении и пример измерений, сделанных с отступами 1, 3 и 5 мм от поверхности кортикальной пластинки, перпендикулярно расположению периодонтальной связки (нижние изображения).

молочных зубов она расширяется вбок, в направлении подглазничного канала (к четырём годам), а также в направлении верхнечелюстной кости (к девяти годам). Когда зубы меняются на постоянные, происходит дальнейшая пневматизация (увеличение объёма) гайморовых пазух со смещением их дна на 4-5 мм ниже дна полости носа [7]. Пневматизация может продолжаться вплоть до второго десятилетия жизни для женщин и до третьего десятилетия для мужчин [8]

6.2.2 Размеры верхнечелюстных пазух

Форма гайморовых пазух напоминает четырехгранную пирамиду, с основанием (соответствующим медиальной стенке пазухи), одновременно являющимся латеральной стенкой полости носа, и вершиной, расположенной на боковой поверхности скулового отростка верхней челюсти (рис 6.2) [9]. Высота пазухи лежит в пределах от 36 до 45 мм, а ширина - от 25 до 35 мм [10]. Средний объём пазух составляет 15 859 мм³ для женщин и 24 043 мм³ для мужчин [8]. В более поздних исследованиях с применением КЛКТ было обнаружено, что ширина гайморовых пазух в области моляров больше, чем в области премоляров [11], и что пазухи имеют более острый угол небной бухты в области премоляров, чем в области моляров [12]. Кроме того, было выявлено, что, благодаря скуловому выступу, чем выше боковая стенка пазухи, тем мощнее её костная структура [13].

На размеры гайморовых пазух могут влиять разные факторы. Например, возраст, рост и вес

человека положительно коррелируют с их объёмом [14]. В связи с этим было продемонстрировано, что средний объём гайморовых пазух у мужчин в 1,5 раза больше, чем у женщин [8]. К тому же, искривление носовой перегородки и дистанция скуловых контрфорсов также могут влиять на размеры гайморовых пазух [14,15]. Кроме того, была обнаружена положительная корреляция между остаточной высотой альвеолярного отростка, шириной гайморовой пазухи и толщиной её латеральной стенки [13].

6.2.3 Кровоснабжение верхнечелюстных пазух

В молодом возрасте верхняя челюсть имеет разветвленную сеть кровеносных сосудов, однако с годами их число сокращается [16]. Кровь в эти сосуды поступает, в основном, из трех больших сосудов: подглазничной артерии (IOA), боковой носовой ветви клиновидно-нёбной артерии и задней верхней альвеолярной артерии (PSAA) (рис. 6.3, 6.4 и 6.5) [17]. Последняя имеет средний диаметр от 1,3 до 2 мм и проходит каудально, по выпуклой поверхности бугра верхнечелюстной кости и в непосредственной близости от надкостницы [18]. Было обнаружено, что участок артерии, проходящий внутри кости, может иметь анастомозы, однако их можно обнаружить только с помощью КЛКТ, да и то лишь примерно в половине (53%) случаев [19]. IOA имеет примерно такой же диаметр и часто ответвляется от верхнечелюстной артерии приблизительно на том же уровне, что и PSAA. Она входит в гайморову пазуху через нижнюю

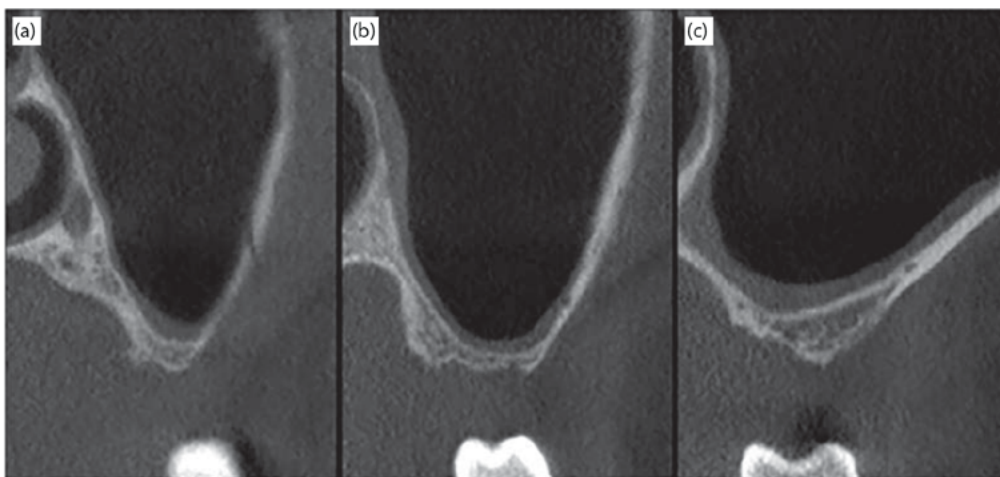


Рис. 6.2 Снимки КЛКТ характерных образцов гайморовых пазух, принадлежащих в узкому (а), нормальному (b) и широкому (с) типу. Источник: Teng et al. 2016 [9]. Воспроизводится с разрешения John Wiley & Sons.

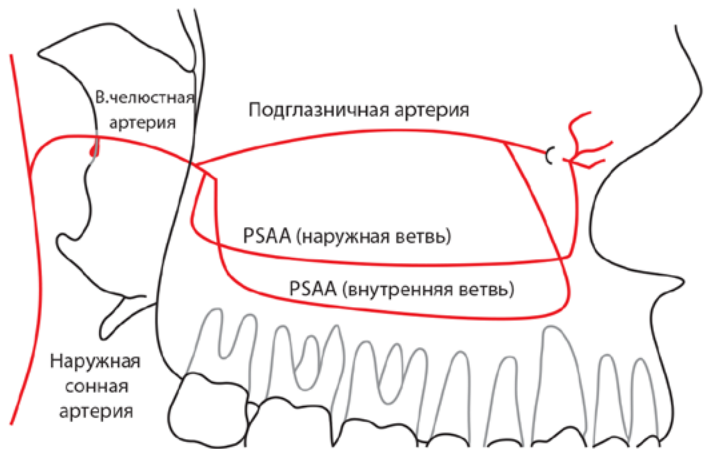


Рис. 6.3 Схематическое изображение анастомоза PSAA и подглазничной артерии на латеральной стенке гайморовой пазухи. Источник: Danesh-Sani et al. 2016 [17]. Воспроизводится с разрешения John Wiley & Sons.

глазничную щель, проходит сквозь подглазничный канал и имеет переднюю и заднюю ветви [18]. Ряд таких анастомозов, совместно с участками зубных ветвей PSAA, проходящими внутри гайморовой пазухи, питают кровью мембрану Шнайдера с щечной стороны спереди назад [18].

6.2.4 Внутренняя оболочка верхнечелюстных пазух

Гайморовы пазухи выстланы респираторной слизистой оболочкой, состоящей из поверхностного псевдостратифицированного (то есть, по факту, образованного одним слоем клеток) мерцательного цилиндрического эпителия и, собственно, мембраны (базового слоя), которую он покрывает.

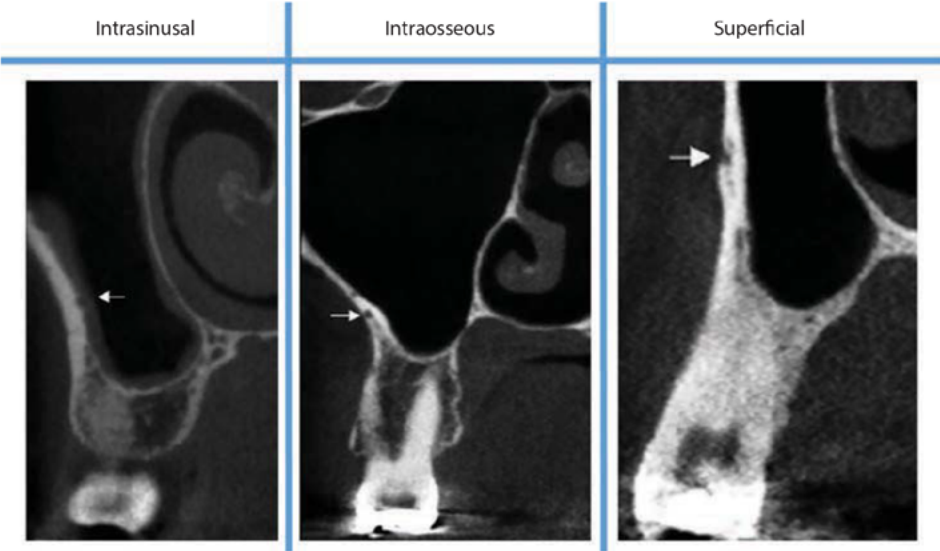


Рис. 6.4 Поперечный разрез гайморовой пазухи, полученный средствами КЛКТ и демонстрирующий PSAA, проходящую под мембраной Шнайдера (intrasinusal), внутри кости (intraosseous) и по поверхности латеральной стенки гайморовой пазухи (superficial). Источник: Danesh-Sani et al. 2016 [17]. Воспроизводится с разрешения John Wiley & Sons.



Рис. 6.5 Экспозиция участка задней верхней альвеолярной артерии при проведении процедуры синус-лифтинга (фото предоставлено проф. Пабло Галиндо-Морено).

вает (рис. 6.6) [20,21]. Эта мембрана тоньше, чем мембрана полости носа, и имеет единственный слой эпителия, покрывающий собственную пластинку (*lamina propria*), состоящую из поверхностного слоя рыхлой соединительной ткани поверх более плотного слоя [22]. Слизисто-надкостничный слой расположен между глубоким слоем собственной пластинки и надкостницей [22]. Мембрана Шнайдера содержит базальные и бокаловидные клетки, а также клетки мерцательного эпителия [23]. Базальные клетки могут дифференцироваться в клетки мерцательного эпителия и бокаловидные клетки [24], которые выделяют муцин, и образующаяся слизь перемещается ресничками мерцающего эпителия против сил гравитации к соустьям, соединяющим гайморовы пазухи с пазухами носа [25]. В собственной пластинке, помимо клеток соединительной ткани, присутствуют пучки коллагеновых волокон, а также эластические волокна. Недавние исследования показали, что средняя

толщина нормальной мембраны Шнайдера составляет 1 мм [21]; однако её оценка средствами КЛКТ может привести к ошибке в большую сторону в 2,5-2,6 раза [21,26]. Важно отметить также, что такие факторы, как курение, десневой фенотип и болезни пародонта могут влиять на толщину мембраны Шнайдера [27,28]. Повреждение мембраны может стать причиной послеоперационных инфекционных осложнений. В исследовании *in vitro* было выяснено, что разрыв мембраны происходит при среднем прилагаемом усилии в $7,3 \text{ Н/мм}^2$ [29]. Кроме того, было продемонстрировано, что мембрана может выдержать растяжение в одном направлении на 132,6% от своего первоначального размера, а в двух направлениях - на 124,7% [29]. Средний модуль упругости мембраны равен $0,058 \text{ ГПа}$. Как показывают исследования, толщина мембраны имеет важное клиническое значение. Было также высказано предположение, что более толстые мембраны менее подвержены повреждениям при получении доступа к ним, их отслаиванию и поднятию, способны лучше выдерживать растяжение и, как следствие, позволяют получать большее подлежащее пространство для размещения графтов [30]. Клинические исследования показали, что перфорация мембраны при открытом синус-лифтинге менее вероятна при её толщине 1-1,5 мм, а при закрытом синус-лифтинге - при толщине 2 мм [31,32].

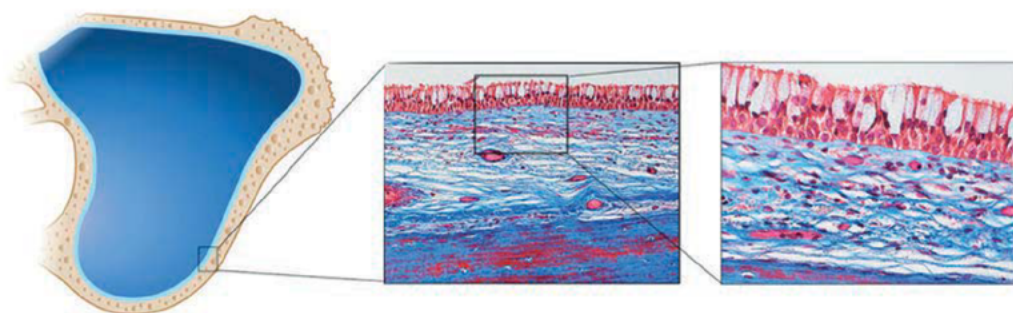


Рис. 6.6 Схематическое изображение верхнечелюстной пазухи и гистологический срез слизистой оболочки мембраны Шнайдера при увеличении 20х и 40х. Окраска препарата - трихром по Массону. Источник: Monje et al. 2016 [21]. Воспроизводится с разрешения Американской академии пародонтологии.

6.2.5 Дополнительные костные структуры верхнечелюстных пазух

Другой важной для нас анатомической структурой верхнечелюстной пазухи являются её неполные костные перегородки (полные перегородки встречаются очень редко), поскольку их присутствие может привлечь за собой перфорацию мембраны при её отслаивании. Первичные перегородки такого рода появляются в период эмбрионального развития, а вторичные - в результате ремоделирования кости после экстракции зуба [33,34]. Как сообщается, такие перегородки встречается в 28,4% клинических случаев (в 24,5% случаев - с одной стороны и в 17,2% случаев - с двух), и их высота варьирует от 3,55 до 9,2 мм [35]. Наиболее частая ориентация перегородок - медиолатеральная. Перегородки обычно выше в своей средней части. Типичное место их расположения - область первых моляров [36].

6.3 Биологические принципы, лежащие в основе процедуры синус-лифтинга

Синус-лифтинг изначально был описан как процедура использования аутогенного костного мозга с целью формирования новой костной ткани в области дна гайморовых пазух для достижения стабильности размещаемых в нем имплантатов [37]. Последние достижения в разработке биоматериалов, а также в изучении биологии костных структур обогатили возможности регенеративной стоматологии и, в частности, синус-лифтинга. В настоящее время доступно множество методов получения прочной биологической структуры в области дна верхнечелюстных пазух, свойства которой не уступают свойствам нативной костной ткани, и которая способна выдерживать окклюзионные нагрузки, приходящиеся на верхние боковые зубы. С точки зрения процесса регенерации протекание ангиогенеза в формирующихся тканях в области дна гайморовых пазух не играет большой роли - из-за большого количества кровеносных сосудов, располагающихся в этой зоне. В этом смысле источником кислорода и питательных веществ для структуры, получаемой в процессе аугментации, а также для роста и дифференцировки клеток, выступает сама мембрана Шнайдера и ткани стенок гайморовой пазухи [38,39]. В процесс регенерации костной ткани вовлечено множество факторов роста, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), некоторые подсемейства β -трансформирующего фактора

роста (TGF β), транскрипционные факторы, индуцируемые гипоксией (HIF), ангиопротейны (Ang-1), фактор роста гепатоцитов (HGF), морфогенетический костный белок (BMP), тромбоцитарные факторы роста (PDGF), инсулиноподобные факторы роста (IGF-1, IGF-2), а также факторы роста нервов (нейтрофины, NGF) [40–42]. К тому же, стабильность кровяного сгустка при операциях на гайморовых пазухах выше - из-за закрытости данных структур.

Кроме того, мембрана Шнайдера, как оказалось, сама обладает регенеративным потенциалом, благодаря присутствию в ней мезенхимальных клеток-предшественников, которые способны производить щелочную фосфатазу, BMP-2, остеопонин, остеоонектин, остеокальцин и минерализовать окружающий их внеклеточный матрикс [43]. Хотя число таких клеток-предшественников невелико, их присутствие может способствовать: (1) формированию новой костной ткани даже в отсутствие графтов, если процедура синус-лифтинга не сопровождалась их применением [44] и (2) увеличению объёма образующейся костной ткани при перфорации мембраны Шнайдера [45]. Следует заметить, что, в отличие от результатов направленной костной регенерации, использование барьерных мембран при открытом синус-лифтинге не приводит ни к улучшению характеристик образующихся тканей, ни к лучшей выживаемости имплантатов [46].

Синус-лифтинг подразумевает наличие пространства для формирования новых тканей, для создания которого требуется аккуратное отслоение мембраны Шнайдера и её поднятие. Как показывает практика, данная процедура оказывается более сложной и рискованной при наличии высокой перегородки гайморовой пазухи либо при острых углах небной бухты [12] (рис. 6.7).

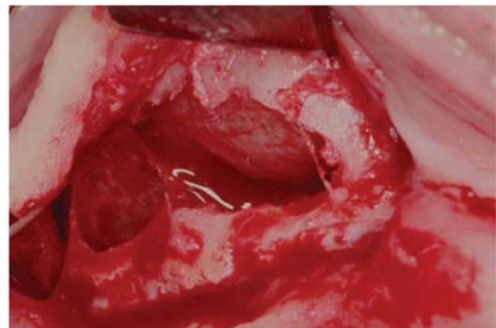


Рис. 6.7 Присутствие высокой первичной перегородки верхнечелюстной пазух повышает вероятность перфорации мембраны Шнайдера (иллюстрация предоставлена проф. Пабло Галиндо-Морено).

В идеале, поднятие мембраны должно сопровождаться её свободным растяжением - во избежание разрыва. Только так можно получить необходимое пространство для размещения графта и формирования новых тканей.

6.4 Хирургические техники выполнения синус-лифтинга

С тех пор, как был описан протокол аугментации дна гайморовой пазухи для получения необходимой толщины кости в дистальных отделах верхней челюсти с атрофией костной ткани, созданный на основе подхода Caldwell-Luc, в специальной литературе было опубликовано множество его модификаций. Процедура открытого синус-лифтинга была предложена Тейтумом на Алабамской конференции по имплантологии и позднее опубликована Бойном и Джеймсом [37,48]. В общих чертах, она заключается в остеотомии (антростомии) внешней боковой стенки гайморовой пазухи с помощью круглой фрезы для получения доступа к мембране и размещения под ней аутологич-

ного костного материала (рис. 6.8). Позднее, с целью минимизации инвазивности данной процедуры, уменьшения болезненности и дискомфорта пациентов Саммерс предложил производить доступ к мембране с окклюзионной стороны альвеолярного отростка [49]. Было заявлено, что посредством набора остеотомов можно провести процедуру, восстанавливающую вертикальные и горизонтальные размеры атрофированного участка верхней челюсти с целью получения первичной стабильности имплантата, а также сокращения сроков и упрощения лечения. Следует подчеркнуть, что фактором выбора той или иной процедуры синус-лифтинга, как правило, выступает остаточная высота альвеолярного отростка [50].

К настоящему времени оба варианта синус-лифтинга имеют множество модификаций. В основном, благодаря достижениям в разработке биоматериалов. Кроме того, довольно быстро выяснилось, что при использовании в процедуре открытого синус-лифтинга ротационного бора (вместо остеотомов) для получения доступа к мембране вероятность её перфорации оказывается в пределах от нуля до 58,3%, со средним

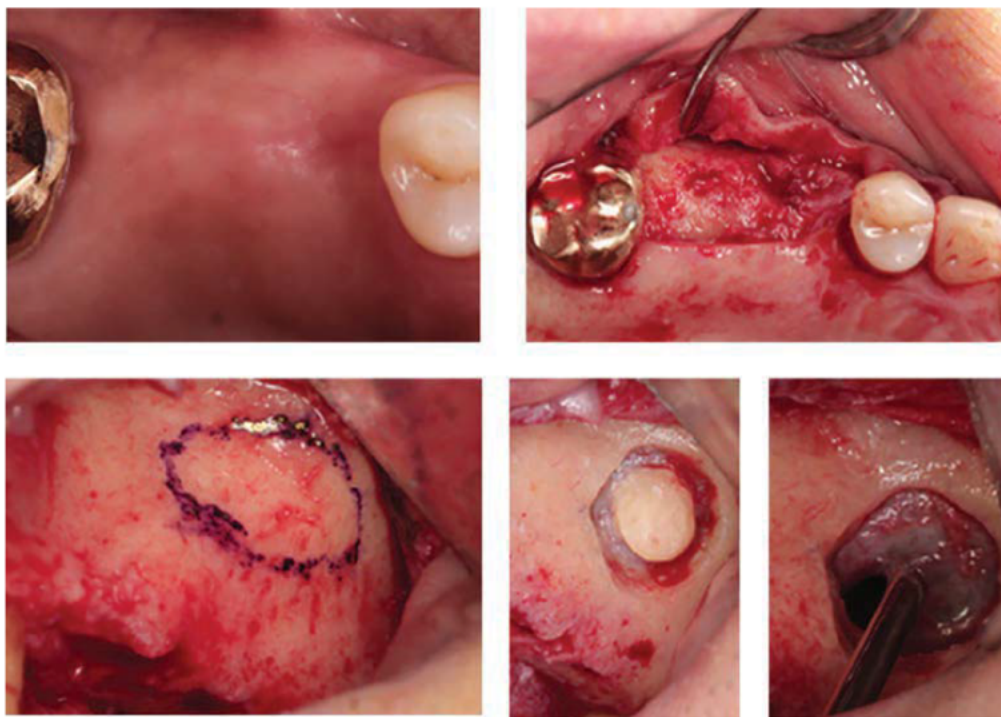


Рис. 6.8 Процедура открытого синус-лифтинга в условиях умеренно пневматизированной гайморовой пазухи, когда возможно достижение первичной стабильности имплантата (клинический случай представлен д-ром Альберто Монхе).

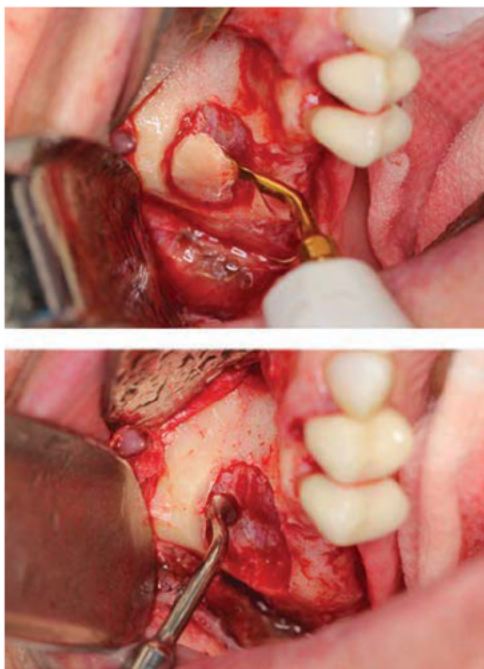


Рис. 6.9 Применение пьезоэлектрических хирургических инструментов уменьшает вероятность осложнений при проведении процедур открытого синус-лифтинга (изображения предоставлены д-ром Майклом А. Пикосом)

значением 19,5% [51]. С другой стороны, применение современных инструментов - в частности, пьезоэлектрических ультразвуковых скальпелей, по статистике, снижают вероятность перфорации мембраны Шнайдера до 7% (рис. 6.9) [52,53]. Например, одно из исследований, проведенное по принципу байесовой сети, продемонстрировало, что при минимально-инвазивном подходе с использованием пьезоэлектрических инструментов вероятность перфорации мембраны составляет всего 6% [54]. Для ультразвуковых инструментов, приводимых в движение сжатым воздухом, эта вероятность составляет 7,5% [55]. Указанные результаты не являются сюрпризом, поскольку одним из основных преимуществ таких инструментов является щадящее воздействие на мягкие ткани; отсутствие обильного кровотечения благодаря возможности сохранения целостности артерий, а также лучший обзор операционного поля [56]. Помимо этого, для повышения эффективности проведения процедуры синус-лифтинга были разработаны специальные фрезы, которые делают необходимое отверстие для доступа к мембране за один проход. В одном из недавних отчетов было

показано, что применение таких фрез значительно сокращает время операции (11,1 против 15,1 мин.), а также уменьшает вероятность перфорации мембраны (8% против 32%), по сравнению с традиционными ротационными инструментами (борами) [56]. В другом исследовании было выяснено, что вероятность перфорации мембраны Шнайдера может быть сведена к нулю при использовании такой фрезы в качестве единственного инструмента, если толщина боковой стенки гайморовой пазухи не превышает 1,25 мм [57]. Другим преимуществом данной техники является небольшой диаметр отверстия в боковой стенке пазухи для доступа к мембране, а также минимизация иссечения мягких тканей и уменьшение размеров отслаиваемого десневого лоскута [58]. Данная техника нашла применение и при закрытом синус-лифтинге - для атравматичного поднятия мембраны Шнайдера (рис. 6.10) [59]. Эффективность данного метода для поднятия мембраны и получения необходимого пространства для костной аугментации оказалась сравнимой с таковой при использовании остеотомов, и к тому же с меньшим риском осложнений [60]. Несмотря на это, указанная техника имеет один существенный недостаток: если перфорация мембраны всё-таки происходит, это событие нельзя контролировать, а принятие соответствующих мер затруднено - из-за ограниченной видимости через небольшое отверстие антростомии. Так что, несмотря на многообещающие результаты применения данной техники, она больше подходит для случаев, где риск осложнений при проведении синус-лифтинга минимален (например, при отсутствии внутренних перегородок пазухи или других анатомических препятствий).

Не так давно была предложена классификация, содержащая три основных категории, и призванная предотвратить осложнения проведения синус-лифтинга, связанные с присутствием, ориентацией и количеством перегородок верхнечелюстных пазух. Данная классификация рекомендует применение техники "wall-off/wall-gone" при высоте перегородки до 6 мм, однако если эта высота более 6 мм, становится довольно сложно обойти перегородку при доступе к ней лишь с одной стороны и, поэтому, необходима организация двухстороннего доступа - для минимизации вероятности перфорации мембраны Шнайдера [61].

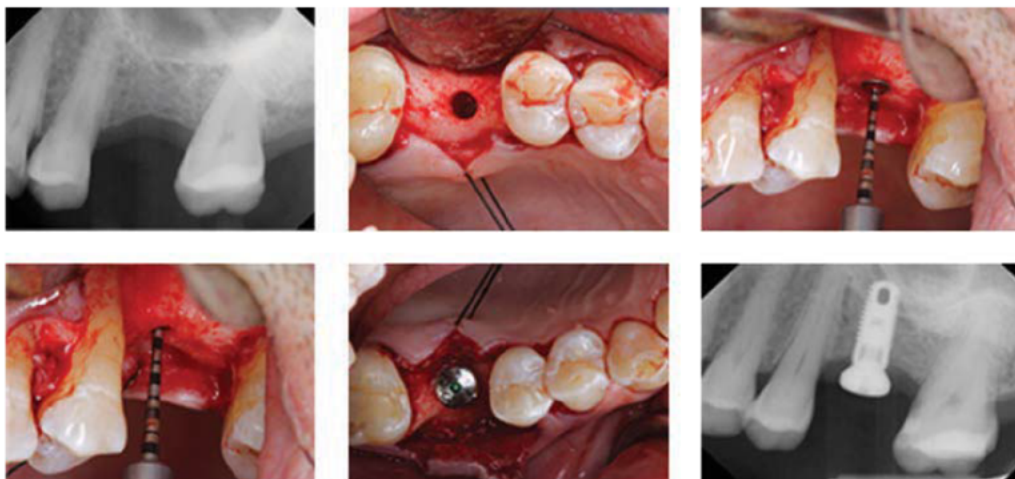


Рис. 6.10 Выполнение процедуры закрытого синус-лифтинга при небольшой степени пневматизации верхнечелюстной пазухи (клинический случай представлен д-ром Альберто Монхе).

6.5 Оценка результатов применения процедур синус-лифтинга

Процедуры поднятия дна верхнечелюстных пазух доказали свою эффективность при аугментации костной ткани, необходимой для реабилитации дистальных отделов альвеолярного отростка верхней челюсти средствами дентальной имплантации, а также для нормальной долгосрочной эксплуатации имплантатов. Как показывает практика, если заживление тканей после синус-лифтинга было беспроблемным, успех процедуры гарантирован. Поэтому на долговременную стабильность тканей, окружающих имплантат, влияет, скорее, ряд других факторов, на которые можно или нельзя повлиять (например, курение, состояние окклюзии, гигиена полости рта, инфекции и т.д.) [62]. Появляются всё новые отчёты о клинических испытаниях новых биоматериалов, применяемых при имплантациях, сопровождающихся процедурами синус-лифтинга, а также систематизированные обзоры, обобщающие накопленный опыт в данной области. Данные научных исследований показывают, что в начале 2000х гг. доля выживаемости имплантатов была в среднем 91,8% [63], в то время как более поздние отчёты говорят о её увеличении до 97,2% [64,65]. Обзор проведённых исследований выживаемости имплантатов позволил выделить две группы результатов: при остаточной высоте альвеолярного отростка верхней челюсти менее 5 мм средняя выживаемость имплантатов составляет 96% (80%–100%), а при её высоте более 4 мм – 99% (97%–100%) [66].

Выживаемость имплантатов после проведения закрытого синус-лифтинга составляет ок. 96% и выше, если остаточная высота альвеолярного отростка до вмешательства составляла 5 мм, и только 85,7%, когда она была менее 4 мм [67]. Что касается состояния кости вокруг имплантатов, то ретроспективное клиническое исследование показало, что после реабилитации альвеолярного отростка верхней челюсти с применением двухстороннего синус-лифтинга, в последующие 15 лет выживаемость имплантатов оказалась на уровне 100%, а убыль костной ткани на границе с имплантатами – всего 1,4 мм [68]. То есть результаты применения такой стратегии реабилитации можно отнести к предсказуемым. Тем не менее, альтернативные варианты лечения – например, установка коротких или наклонных имплантатов могут лучше восприниматься пациентами, поскольку их использование реже приводит к осложнениям, а сами процедуры занимают меньше времени.

6.6 Операционные и послеоперационные осложнения синус-лифтинга

Чтобы избежать возможных осложнений, врач должен знать анатомические особенности верхнечелюстных пазух, о которых говорилось выше (табл. 6.1). Далее приводится список наиболее частых осложнений, связанных с выполнением процедуры синус-лифтинга:

Таблица 6.1 Осложнения синус-лифтинга

Факторы риска	Вид осложнения	Уровень риска	Метод диагностики	Клинические рекомендации
Присутствие перегородки гайморовой пазухи	Перфорация мембраны Шнайдера	+++	КЛКТ	- Расширить окно доступа к мембране для лучшей видимости и удобства манипуляций с ней - Создание второго доступа для обхода перегородки
Утолщение мембраны Шнайдера	Перфорация мембраны Шнайдера	+	КЛКТ	Осторожность при манипуляциях с мембраной Шнайдера
Задняя верхняя альвеолярная артерия	Кровотечение	++	КЛКТ	- Применение ультразвуковых инструментов или скребков для доступа к мембране - В случае перфорации крупного сосуда необходимо быстрое наложение швов или применение коагулянтов
Остроугольная небная бухта	Перфорация мембраны Шнайдера	++	КЛКТ	Осторожность при манипуляциях с мембраной Шнайдера
Острая или хроническая инфекция	Перфорация мембраны Шнайдера	++	КЛКТ	- Применение антибиотиков широкого спектра действия - Обращение к отоларингологу, если инфекция сохраняется
Недостаточная плотность альвеолярной кости	Неудачная имплантация/ миграция имплантата в гайморову пазуху	++	Прроверка усилия вкручивания/стабильности имплантата	- Достижение требуемой первичной стабильности имплантата - Осуществлять нагрузку имплантата в соответствии со значениями ISQ - При ISQ<60 применить проткол с отсроченной нагрузкой и заживлением имплантата под десной
Недостаток остаточной высоты альвеолярного отростка	Неудачная имплантация/ миграция имплантата в гайморову пазуху	++	КЛКТ	При остаточной высоте < 5 мм не рекомендуется установка имплантата, одномоментная с синус-лифтингом
Курение	Перфорация мембраны Шнайдера/скорое отторжение имплантата	+++	Мотивация к отказу от курения	Отказ от курения. Консультирование до проведения процедуры
Недостаточный контроль за образованием зубного камня	Послеоперационные инфекции	++	Определение индекса зубного камня	Перед началом лечения индекса зубного камня должен быть не более 15-20%
Инфекция соседнего зуба	Послеоперационное заражение гайморовой пазухи	++	КЛКТ	Источники инфекции должны быть устранены до начала процедуры синус-лифтинга

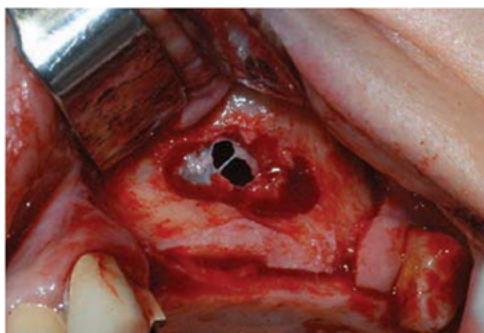


Рис. 6.11 Перфорация мембраны Шнайдера среднего размера (5-10 мм) (иллюстрация клинического случая предоставлена проф. Пабло Галиндо-Морено).

- Перфорация мембраны Шнайдера
- Острые и хронические инфекции
- Кровотечения
- Образование ороантрального соустья/свища между гайморовой пазухой и полостью рта
- Изменение голоса

6.6.1 Перфорация мембраны Шнайдера

Перфорация мембраны - наиболее часто встречающееся осложнение при проведении синус-лифтинга. Однако в последние годы удалось существенно уменьшить вероятность этого события до 7%, благодаря применению пьезоэлектрических инструментов, и до 12,5% - при использовании специальных фрез.

Было выяснено, что наличие ряда анатомических особенностей верхнечелюстных пазух, например, перегородок, в сочетании с недостаточным опытом врача, повышает вероятность перфорации мембраны (рис. 6.11). Хотя не было доказано, что толщина мембраны оказывает существенное влияние на вероятность её перфорации, однако было высказано предположение, что слишком тонкие или очень толстые мембраны более подвержены разрывам - по причине недостатка эластичности (Monje et al., 2016a).

Важно заметить, что перфорация мембраны может приводить к послеоперационным инфекциям, ставя под угрозу стабильность и приживаемость графта и/или имплантата. Кроме того, при попадании графта за пределы мембраны возможен облитерация соустья гайморовой пазухи, чреватая нарушением оттока из неё слизи и возникновением реакции организма на инородную субстанцию.

Все это указывает на важность менеджмента перфораций мембраны для успеха регенеративной терапии. Хотя единого мнения на этот счёт

нет, менеджмент небольших разрывов мембраны (менее 5 мм) возможен "на месте". Края разрыва могут соединяться сами собой после прекращения действия на мембрану растягивающего усилия. Разрыв также может быть закрыт биоразлагаемой искусственной мембраной (например, коллагеновой). В связи с этим, взоры специалистов обращены в сторону PRF - аутологичного материала, способного прийти на замену аллогенным и ксеногенным барьерным мембранам (более подробно об этом - в следующей главе). К тому же, применение PRF может способствовать ангиогенезу тканей, образующихся после проведения аугментации и имплантации дна верхнечелюстных пазух. Мнения по поводу менеджмента разрывов от 5 до 10 мм ещё больше расходятся, по причине его сложности [69]. Как и в предыдущем случае, рекомендуется применение аутогенных или гетерогенных мембран, но большего размера. Однако, если разрыв мембраны велик, успешный исход операции оказывается под угрозой, поэтому считается целесообразным прекратить процедуру и вернуться к ней месяца через три, после заживления мембраны [70]. Тем временем врач может разобраться в причинах произошедшей перфорации, чтобы предотвратить её при следующей операции.

6.6.2 Острые и хронические инфекции после синус-лифтинга

Как уже было сказано, перфорация мембраны Шнайдера может привести к послеоперационным инфекциям. Это может произойти из-за ретроградного инфицирования биоматериала или смещения графта в пространстве под мембраной. Для менеджмента такого состояния врач должен выяснить, является ли инфекция острой или хронической. Как правило, острые инфекции продолжаются около 4 недель, а хронические могут длиться до 12 недель. Однако и для тех, и для других характерны одни и те же симптомы: нагноение, заложенность носа, ощущение давления в области лица и потеря обоняния. Острый синусит сопровождается затруднением носового дыхания, а хронический - утолщением мембраны Шнайдера и гистологически подтверждаемым повреждением эпителия, характеризующимся дисфункцией ресничек, их исчезновением и эрозией слизистой [71,72].

Заболевания придаточных пазух носа нередки, а их воспаление - одно из самых частых патологических состояний, связанных с ними [25]. В ряде исследований отмечается, что у 40% пациентов, которым требовалось проведение синус-лифтинга, наблюдалась та или иная патология придаточ-

ных пазух. В других отчётах говорится, что среди пациентов, которым проводилась дентальная имплантация, заболевания придаточных пазух встречались в 45,1% случаев [73,74]. Утолщение слизистой (>5 мм) отмечалось у 56,5% пациентов, полипы - у 28,2%, а полное или частичное рентгенографическое затемнение пазух - в 15,4% случаев [74]. Другими словами, после синус-лифтинга должно пройти какое-то время, прежде чем можно будет более-менее точно отделить его осложнения от тех состояний, которые могли предшествовать операции.

Этиология хронического синусита многофакторна. К этим факторам, среди прочего, можно отнести анатомические дефекты и аномалии в развитии пазух, а также бактериальные и вирусные инфекции [75]. В связи с этим, для выявления патологий и/или причин воспалительной реакции, больше подходит КЛКТ, чем двухмерные радиографические методы.

Для лечения инфекций пазух, как правило, применяются антибиотики широкого спектра действия. Если они оказываются неэффективны, то биоматериал, использованный для аугментации, должен быть удалён, а процедура синус-лифтинга проведена вновь, спустя шесть месяцев после излечения. Следует также рассмотреть возможность обращения к отоларингологу, с целью принятия мер по восстановлению проходимости соустьев и баланса микрофлоры пазух.

6.6.3 Кровотечения при проведении синус-лифтинга

Обильное кровотечение может быть следствием повреждения двойного анастомоза PSAA либо комплекса артерий базового слоя мембраны Шнайдера. Поэтому остеотомия для доступа к мембране должна производиться с учётом возможной близости анастомозов PSAA и IOA. Вероятность их повреждения достигает 47%, по результатам радиографических исследований и данных аутопсий [76,77]. Указанные анастомозы, как правило, располагаются на 18-19 мм выше поверхности альвеолярного гребня, хотя примерно в 20% случаев это расстояние может быть 16 мм - особенно при значительной атрофии дистальных отделов альвеолярной кости. Данный факт также указывает на необходимость предоперационной диагностики с использованием трёхмерных радиографических средств. В 95,7% случаев диаметр крупных артерий гайморовой пазухи составляет менее 2 мм, а в 4,3% - от 2 до 3 мм. При повреждении таких артерий и обильном кровотечении применяют гемостатические средства [77]. Если нарушена целостность артерии диаметром больше 3 мм, необходимо провести её облитерацию путём наложения швов.

Поскольку такое осложнение операции может оказаться серьёзным, в особенности при выполнении её врачом, не имеющим достаточного опыта, ему следует заранее изучить меры, предпринимаемые в подобных случаях. Кроме того, рекомендуется проведение КЛКТ перед каждой процедурой синус-лифтинга - для лучшего понимания расположения кровеносных сосудов в месте будущей операции и предотвращения возможных осложнений её проведения. Помимо этого, предпочтительно использование ультразвуковых (например, пьезоэлектрических) хирургических инструментов - во избежание повреждения артериального комплекса.

6.6.4 Миграция имплантатов в придаточные пазухи носа

Осложнение в виде миграции имплантатов в верхнечелюстные пазухи и пазухи решетчатой кости встречается нечасто [78,79]. Имеется ряд теорий, объясняющих это явление. В качестве причин указывается, например, изменение давления в полости носа и придаточных пазухах; аутоиммунная реакция на имплантат или неадекватная окклюзионная нагрузка, приводящая к нарушению остеоинтеграции имплантата и его перемещению в объём придаточной пазухи. Одно из исследований показало, что в 73,3% случаев, в которых имплантация в дистальных отделах верхней челюсти проводилась без костной аугментации, наблюдалась миграция имплантатов. Кроме того, было выявлено, что при небольшой остаточной высоте альвеолярного отростка (5 - 6,9 мм) цилиндрические и тонкие имплантаты имели большую склонность к миграции в верхнечелюстную пазуху [80]. В данной связи следует отметить, что чем выше первичная стабильность имплантата, установленного в дистальном отделе верхней челюсти с атрофией альвеолярного отростка, достигнутая применением специальной последовательности сверления, тем лучше результаты процедуры в целом, поскольку кость в этом месте имеет меньшую плотность и требует специфических протоколов остеотомии ложа под имплантат [81,82].

6.7 Заключение

Несмотря на то, что процедура поднятия дна верхнечелюстной пазухи была предметом активного изучения на протяжении последних трех десятилетий, врач, готовящийся к её проведению, должен иметь представление об анатомических особенностях, рисках и осложнениях, с которыми ему, вероятно, придётся иметь дело. Внедрение в операционную практику новых инструментов, особенно пьезоэлектрических, позволило существенно сократить число случаев перфорации мембраны Шнайдера и повысить качество хирургических манипуляций. Тем не менее, врач, выполняющий синус-лифтинг, должен быть готов к возможным осложнениям операции, среди которых перфорации мембраны Шнайдера, острые и хронические инфекции, кровотечения, образование ороантрального соустья/свища между гайморовой пазухой и полостью рта, миграция имплантата в придаточную пазуху, а также возможное изменение голоса пациента. В данной главе мы постарались

подчеркнуть важность использования трёхмерной радиографической диагностики (КЛКТ) в качестве средства минимизации рисков осложнений, улучшения качества лечения и повышения удовлетворённости пациента его результатами. Успехи радиологии, совершенствование хирургических техник и инструментов, а также появление новых биоматериалов диктует практикующим специалистам необходимость быть в курсе достижений в данной области - с целью увеличения доли успешных операций и уменьшения частоты осложнений, связанных с проведением синус-лифтинга.

Список литературы

- 1 Petrokovski J, Massler M. Alveolar ridge resorption following tooth extraction. J Prosthet Dent. 1967;17(1):21–7.
- 2 Swenson HM, Hudson JR. Roentgenographic examination of edentulous patients. The Journal of prosthetic dentistry. 1967;18(4):304–7.
- 3 Petrokovski J, Massler M. Alveolar ridge resorption following tooth extraction. The Journal of prosthetic dentistry. 1967;17(1): 21–7.
- 4 Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. The International journal of periodontics & restorative dentistry. 2003;23(4):313–23.
- 5 van den Bergh JP, ten Bruggenkate CM, Disch FJ, Tuinzing DB. Anatomical aspects of sinus floor elevations. Clin Oral Implants Res. 2000;11(3):256–65.
- 6 Temple KE, Schoolfield J, Noujeim ME, Huynh-Ba G, Lasho DJ, Mealey BL. A cone beam computed tomography (CBCT) study of buccal plate thickness of the maxillary and mandibular posterior dentition. Clinical oral implants research. 2016;27(9):1072–8.
- 7 Scuderi AJ, Harnsberger HR, Boyer RS. Pneumatization of the paranasal sinuses: normal features of importance to the accurate interpretation of CT scans and MR images. AJR American journal of roentgenology. 1993;160(5):1101–4.
- 8 Jun BC, Song SW, Park CS, Lee DH, Cho KJ, Cho JH. The analysis of maxillary sinus aeration according to aging process; volume assessment by 3-dimensional reconstruction by high-resolution CT scanning. Otolaryngology–head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2005;132(3):429–34.
- 9 Teng M, Cheng Q, Liao J, Zhang X, Mo A, Liang X. Sinus Width Analysis and New Classification with Clinical Implications for Augmentation. Clinical implant

- dentistry and related research. 2016;18(1): 89–96.
- 10 van den Bergh JP, ten Bruggenkate CM, Disch FJ, Tuinzing DB. Anatomical aspects of sinus floor elevations. *Clinical oral implants research*. 2000;11(3):256–65.
- 11 Chan HL, Suarez F, Monje A, Benavides E, Wang HL. Evaluation of maxillary sinus width on cone-beam computed tomography for sinus augmentation and new sinus classification based on sinus width. *Clinical oral implants research*. 2014;25(6):647–52.
- 12 Chan HL, Monje A, Suarez F, Benavides E, Wang HL. Palatonasal recess on medial wall of the maxillary sinus and clinical implications for sinus augmentation via lateral window approach. *Journal of periodontology*. 2013;84(8):1087–93.
- 13 Monje A, Catena A, Monje F, Gonzalez-Garcia R, Galindo-Moreno P, Suarez F, et al. Maxillary sinus lateral wall thickness and morphologic patterns in the atrophic posterior maxilla. *Journal of periodontology*. 2014;85(5):676–82.
- 14 Arij Y, Kuroki T, Moriguchi S, Arij E, Kanda S. Age changes in the volume of the human maxillary sinus: a study using computed tomography. *Dento maxillo facial radiology*. 1994;23(3):163–8.
- 15 Gencer ZK, Ozkiris M, Okur A, Karacavus S, Saydam L. The possible associations of septal deviation on mastoid pneumatization and chronic otitis. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2013;34(6):1052–7.
- 16 Soikkonen K, Wolf J, Hietanen J, Mattila K. Three main arteries of the face and their tortuosity. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 1991;29(6):395–8.
- 17 Danesh-Sani SA, Movahed A, ElChaar ES, Chong Chan K, Amintavakoli N. Radiographic Evaluation of Maxillary Sinus Lateral Wall and Posterior Superior Alveolar Artery Anatomy: A Cone-Beam Computed Tomographic Study. *Clinical implant dentistry and related research*. 2016.
- 18 Solar P, Geyerhofer U, Traxler H, Windisch A, Ulm C, Watzek G. Blood supply to the maxillary sinus relevant to sinus floor elevation procedures. *Clinical oral implants research*. 1999;10(1):34–44.
- 19 Elian N, Wallace S, Cho SC, Jalbout ZN, Froum S. Distribution of the maxillary artery as it relates to sinus floor augmentation. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2005;20(5): 784–7.
- 20 Rehl RM, Balla AA, Cabay RJ, Hearp ML, Pytynia KB, Joe SA. Mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2007;21(6):651–7.
- 21 Monje A, Diaz KT, Aranda L, Insua A, Garcia-Nogales A, Wang HL. Schneiderian Membrane Thickness and Clinical Implications for Sinus Augmentation: A Systematic Review and Meta-Regression Analyses. *Journal of periodontology*. 2016;87(8):888–99.
- 22 Stierna P, Carlsoo B. Histopathological observations in chronic maxillary sinusitis. *Acta oto-laryngologica*. 1990;110(5-6): 450–8.
- 23 Mogensen C, Tos M. Quantitative histology of the maxillary sinus. *Rhinology*. 1977;15(3):129–40.
- 24 Oughlis S, Lessim S, Changotade S, Bollotte F, Poirier F, Helary G, et al. Development of proteomic tools to study protein adsorption on a biomaterial, titanium grafted with poly(sodium styrene sulfonate). *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2011;879(31):3681–7.
- 25 Bell GW, Joshi BB, Macleod RI. Maxillary sinus disease: diagnosis and treatment. *British dental journal*. 2011;210(3): 113–8.
- 26 Insua A, Monje A, Chan HL, Zimmo N, Shaikh L, Wang HL. Accuracy of Schneiderian membrane thickness: a cone-beam computed tomography analysis with histological validation. *Clinical oral implants research*. 2016.

- 27 Aimetti M, Massei G, Morra M, Cardesi E, Romano F. Correlation between gingival phenotype and Schneiderian membrane thickness. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2008;23(6): 1128–32.
- 28 Yilmaz HG, Tozum TF. Are gingival phenotype, residual ridge height, and membrane thickness critical for the perforation of maxillary sinus? *Journal of periodontology*. 2012;83(4):420–5.
- 29 Pommer B, Unger E, Suto D, Hack N, Watzek G. Mechanical properties of the Schneiderian membrane in vitro. *Clinical oral implants research*. 2009;20(6):633–7.
- 30 Garcia-Denche JT, Wu X, Martinez PP, Eimar H, Ikbali DJ, Hernandez G, et al. Membranes over the lateral window in sinus augmentation procedures: a two-arm and split-mouth randomized clinical trials. *Journal of clinical periodontology*. 2013; 40(11):1043–51.
- 31 Lin YH, Yang YC, Wen SC, Wang HL. The influence of sinus membrane thickness upon membrane perforation during lateral window sinus augmentation. *Clinical oral implants research*. 2015.
- 32 Wen SC, Lin YH, Yang YC, Wang HL. The influence of sinus membrane thickness upon membrane perforation during transcrestal sinus lift procedure. *Clinical oral implants research*. 2015;26(10): 1158–64.
- 33 Krennmair G, Ulm C, Lugmayr H. Maxillary sinus septa: incidence, morphology and clinical implications. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 1997;25(5):261–5.
- 34 Lugmayr H, Krennmair G, Holzer H. [The morphology and incidence of maxillary sinus septa]. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 1996;165(5):452–4.
- 35 Kim MJ, Jung UW, Kim CS, Kim KD, Choi SH, Kim CK, et al. Maxillary sinus septa: prevalence, height, location, and morphology. A reformatted computed tomography scan analysis. *Journal of periodontology*. 2006;77(5):903–8.
- 36 Pommer B, Ulm C, Lorenzoni M, Palmer R, Watzek G, Zechner W. Prevalence, location and morphology of maxillary sinus septa: systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*. 2012;39(8):769–73.
- 37 Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *Journal of oral surgery*. 1980;38(8):613–6.
- 38 King TW, Brey EM, Youssef AA, Johnston C, Patrick CW, Jr. Quantification of vascular density using a semiautomated technique for immunostained specimens. *Anal Quant Cytol Histol*. 2002;24(1):39–48.
- 39 Buser D, Dula K, Belser U, Hirt HP, Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. 1. Surgical procedure in the maxilla. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 1993;13(1):29–45.
- 40 Madeddu P. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for tissue regeneration. *Experimental physiology*. 2005;90(3): 315–26.
- 41 Miron RJ, Zhang YF. Osteoinduction: a review of old concepts with new standards. *Journal of dental research*. 2012;91(8): 736–44.
- 42 Saghiri MA, Asatourian A, Garcia-Godoy F, Sheibani N. The role of angiogenesis in implant dentistry part II: The effect of bone-grafting and barrier membrane materials on angiogenesis. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*. 2016;21(4): e526–37.
- 43 Srouji S, Kizhner T, Ben David D, Riminucci M, Bianco P, Livne E. The Schneiderian membrane contains osteoprogenitor cells: in vivo and in vitro study. *Calcified tissue international*. 2009; 84(2):138–45.
- 44 Thor A, Sennerby L, Hirsch JM, Rasmusson L. Bone formation at the maxillary sinus floor following simultaneous elevation of the mucosal lining and implant installation without graft material: an evaluation of

- 20 patients treated with 44 Astra Tech implants. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2007;65(7 Suppl 1):64–72.
- 45 Froum SJ, Khouly I, Favero G, Cho SC. Effect of maxillary sinus membrane perforation on vital bone formation and implant survival: a retrospective study. *Journal of periodontology*. 2013;84(8):1094–9.
- 46 Suarez-Lopez Del Amo F, Ortega-Oller I, Catena A, Monje A, Khoshkam V, Torrecillas-Martinez L, et al. Effect of barrier membranes on the outcomes of maxillary sinus floor augmentation: a meta-analysis of histomorphometric outcomes. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2015;30(3):607–18.
- 47 von Arx T, Fodich I, Bornstein MM, Jensen SS. Perforation of the sinus membrane during sinus floor elevation: a retrospective study of frequency and possible risk factors. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2014;29(3):718–26.
- 48 Tatum H, Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dental clinics of North America*. 1986;30(2):207–29.
- 49 Summers RB. A new concept in maxillary implant surgery: the osteotome technique. *Compendium*. 1994;15(2):152, 4-6, 8 passim; quiz 62.
- 50 Wang HL, Katranji A. ABC sinus augmentation classification. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2008;28(4):383–9.
- 51 Pjetursson BE, Tan WC, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(8 Suppl):216–40.
- 52 Rickert D, Vissink A, Slater JJ, Meijer HJ, Raghoobar GM. Comparison between conventional and piezoelectric surgical tools for maxillary sinus floor elevation. A randomized controlled clinical trial. *Clinical implant dentistry and related research*. 2013;15(2):297–302.
- 53 Wallace SS, Mazor Z, Froum SJ, Cho SC, Tarnow DP. Schneiderian membrane perforation rate during sinus elevation using piezosurgery: clinical results of 100 consecutive cases. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2007;27(5):413–9.
- 54 Merli M, Moscatelli M, Mariotti G, Pagliaro U, Bernardelli F, Nieri M. A minimally invasive technique for lateral maxillary sinus floor elevation: a Bayesian network study. *Clinical oral implants research*. 2014.
- 55 Weitz DS, Geminiani A, Papadimitriou DE, Ercoli C, Caton JG. The incidence of membrane perforation during sinus floor elevation using sonic instruments: a series of 40 cases. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2014;34(1):105–12.
- 56 Kazancioglu HO, Tek M, Ezirganli S, Mihmanli A. Comparison of a novel trephine drill with conventional rotary instruments for maxillary sinus floor elevation. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2013;28(5):1201–6.
- 57 Monje A, Monje-Gil F, Burgueno M, Gonzalez-Garcia R, Galindo-Moreno P, Wang HL. Incidence of and Factors Associated with Sinus Membrane Perforation During Maxillary Sinus Augmentation Using the Reamer Drilling Approach: A Double-Center Case Series. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2016;36(4):549–56.
- 58 Soltan M, Smiler DG. Antral membrane balloon elevation. *The Journal of oral implantology*. 2005;31(2):85–90.
- 59 Kfir E, Kfir V, Mijiritsky E, Rafaeloff R, Kaluski E. Minimally invasive antral membrane balloon elevation followed by maxillary bone augmentation and implant fixation. *The Journal of oral implantology*. 2006;32(1):26–33.
- 60 Chan HL, Oh TJ, Fu JH, Benavides E, Avila-Ortiz G, Wang HL. Sinus

- augmentation via transcrestal approach: a comparison between the balloon and osteotome technique in a cadaver study. *Clinical oral implants research*. 2013;24(9): 985–90.
- 61 Wen SC, Chan HL, Wang HL. Classification and management of antral septa for maxillary sinus augmentation. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2013;33(4):509–17.
- 62 Chambrone L, Preshaw PM, Ferreira JD, Rodrigues JA, Cassoni A, Shibli JA. Effects of tobacco smoking on the survival rate of dental implants placed in areas of maxillary sinus floor augmentation: a systematic review. *Clinical oral implants research*. 2014;25(4):408–16.
- 63 Wallace SS, Froum SJ. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Annals of periodontology/the American Academy of Periodontology*. 2003;8(1):328–43.
- 64 Del Fabbro M, Wallace SS, Testori T. Long-Term Implant Survival in the Grafted Maxillary Sinus: A Systematic Review. *Int J Periodont Rest*. 2013;33(6):773–+.
- 65 Duttonhoefer F, Souren C, Menne D, Emmerich D, Schon R, Sauerbier S. Long-Term Survival of Dental Implants Placed in the Grafted Maxillary Sinus: Systematic Review and Meta-Analysis of Treatment Modalities. *PloS one*. 2013;8(9).
- 66 Rios HF, Avila G, Galindo P, Bratu E, Wang HL. The influence of remaining alveolar bone upon lateral window sinus augmentation implant survival. *Implant dentistry*. 2009;18(5):402–12.
- 67 Rosen PS, Summers R, Mellado JR, Salkin LM, Shanaman RH, Marks MH, et al. The bone-added osteotome sinus floor elevation technique: multicenter retrospective report of consecutively treated patients. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 1999;14(6): 853–8.
- 68 Urban IA, Monje A, Lozada JL, Wang HL. Long-term Evaluation of Peri-implant Bone Level after Reconstruction of Severely Atrophic Edentulous Maxilla via Vertical and Horizontal Guided Bone Regeneration in Combination with Sinus Augmentation: A Case Series with 1 to 15 Years of Loading. *Clinical implant dentistry and related research*. 2016.
- 69 Hernandez-Alfaro F, Torradeflot MM, Marti C. Prevalence and management of Schneiderian membrane perforations during sinus-lift procedures. *Clinical oral implants research*. 2008;19(1):91–8.
- 70 Watelet JB, Demetter P, Claeys C, Cauwenberge P, Cuvelier C, Bachert C. Wound healing after paranasal sinus surgery: neutrophilic inflammation influences the outcome. *Histopathology*. 2006;48(2):174–81.
- 71 Anselmo-Lima WT, Ferreira MD, Valera FC, Rossato M, de Mello VR, Demarco RC. Histological evaluation of maxillary sinus mucosa after functional endoscopic sinus surgery. *American journal of rhinology*. 2007;21(6):719–24.
- 72 Pawankar R, Nonaka M. Inflammatory mechanisms and remodeling in chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Current allergy and asthma reports*. 2007;7(3): 202–8.
- 73 Beaumont C, Zafropoulos GG, Rohmann K, Tatakis DN. Prevalence of maxillary sinus disease and abnormalities in patients scheduled for sinus lift procedures. *Journal of periodontology*. 2005;76(3):461–7.
- 74 Manji A, Faucher J, Resnik RR, Suzuki JB. Prevalence of maxillary sinus pathology in patients considered for sinus augmentation procedures for dental implants. *Implant dentistry*. 2013;22(4):428–35.
- 75 Chan HL, Wang HL. Sinus pathology and anatomy in relation to complications in lateral window sinus augmentation. *Implant dentistry*. 2011;20(6):406–12.
- 76 Solar P, Geyerhofer U, Traxler H, Windisch A, Ulm C, Watzek G. Blood supply to the maxillary sinus relevant to sinus floor elevation procedures. *Clinical oral implants research*. 1999;10(1):34–44.
- 77 Rosano G, Taschieri S, Gaudy JF, Weinstein T, Del Fabbro M. Maxillary sinus vascular

- anatomy and its relation to sinus lift surgery. *Clinical oral implants research*. 2011;22(7):711–5.
- 78** Bakhshalian N, Sim YC, Nowzari H, Cha HS, Ahn KM. Accidental Migration of a Dental Implant into the Ethmoid Sinus following a Transalveolar Sinus Elevation Procedure. *Clinical implant dentistry and related research*. 2015;17(2):360–4.
- 79** Galindo P, Sanchez-Fernandez E, Avila G, Cutando A, Fernandez JE. Migration of implants into the maxillary sinus: Two clinical cases. *Int J Oral Max Impl*. 2005; 20(2):291–5.
- 80** Galindo-Moreno P, Padial-Molina M, Avila G, Rios HF, Hernandez-Cortes P, Wang HL. Complications associated with implant migration into the maxillary sinus cavity. *Clinical oral implants research*. 2012; 23(10):1152–60.
- 81** Monje A, Monje F, Gonzalez-Garcia R, Suarez F, Galindo-Moreno P, Garcia-Nogales A, et al. Influence of Atrophic Posterior Maxilla Ridge Height on Bone Density and Microarchitecture. *Clinical implant dentistry and related research*. 2015;17(1):111–9.
- 82** Monje A, Gonzalez-Garcia R, Monje F, Chan HL, Galindo-Moreno P, Suarez F, et al. Microarchitectural Pattern of Pristine Maxillary Bone. *Int J Oral Max Impl*. 2015; 30(1):125–32.

Аугментация дна верхнечелюстных пазух с использованием обогащенного тромбоцитами фибрина: показания к применению и клинические рекомендации

Ричард Дж. Мирон, Майкл А. Пикос, Хом-Лей Ванг

Краткое содержание главы

Для дентальной реабилитации при атрофии дистальных отделов альвеолярного отростка верхней челюсти сегодня используется целый ряд биоматериалов. Наиболее распространенными из них являются заменители костной ткани - отдельно или в сочетании с коллагеновыми барьерными мембранами. В последние годы к ассортименту материалов для этой цели добавилось второе поколение тромбоцитарных концентратов (обогащенный тромбоцитами фибрин - PRF). Предпринимались попытки выяснить, способен ли PRF, в качестве стопроцентно аутологичного продукта из крови пациента, полностью заменять традиционные биоматериалы. После 10 лет клинических испытаний было доказано, что PRF может применяться в качестве единственного материала для аугментации, однако при проведении синус-лифтинга, в большинстве случаев, он должен сочетаться с другими биоматериалами - с целью поддержания объема пространства для формирования костной ткани под мембраной Шнайдера и для лучшего ангиогенеза в этой ткани. Заметим, что PRF широко используется для менеджмента перфораций мембраны Шнайдера, а также изучался в качестве альтернативного средства для герметизации окна антростомии при открытом синус-лифтинге. В данной главе приводятся данные клинических исследований, опубликованные к настоящему времени, в которых изучалось применение PRF в процедурах синус-лифтинга. Кроме того, в ней содержатся рекомендации, направленные на повышение его клинической эффективности.

Основные тезисы главы

- Использование PRF в качестве единственного материала для аугментации дна гайморовых пазух
- Анатомические аспекты применения PRF для этой цели
- Использование PRF в сочетании с материалами для костной аугментации при процедурах синус-лифтинга
- Применение PRF для менеджмента перфораций мембраны Шнайдера
- Использование PRF для закрытия окна антростомии после проведения синус-лифтинга

7.1 Введение

Обогащенный тромбоцитами фибрин (PRF), получаемый из крови человека, в настоящее время широко используется в регенеративной стоматологии, благодаря его способности улучшать ангиогенез посредством высвобождения аутологичных факторов роста [1]. Хотя эти факторы не всегда обладают остеоиндуктивным эффектом, они способствуют образованию новых кровеносных сосудов, например фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который оказывает наибольшее влияние на процесс ангиогенеза [2]. Эти биологические преимущества PRF стали предпосылкой для исследований его возможного использования в процедурах синус-лифтинга [3]. Как уже было сказано в предыдущей главе, со временем альвеолярный отросток претерпевает ряд изменений, и наиболее выраженными они становятся после утраты зубов, когда объем кости достаточно быстро у бывает - из-за отсутствия

передачи на него окклюзионной нагрузки со стороны зубов. Обычно в процедурах поднятия дна верхнечелюстных пазух применяются материалы для костной аугментации, но в последнее десятилетие был проведён ряд исследований, посвящённых их использованию в сочетании с PRF. В 2006 г. Choukroun et al. продемонстрировали, что PRF может успешно сочетаться с такими материалами и, гипотетически, его сосудообразующий потенциал способен положительно влиять на образование новой костной ткани в области дна гайморовых пазух после проведения открытого синус-лифтинга [4]. Хотя эффект от добавления PRF к заменителям костной ткани не сравнивался с эффектом от их применения в качестве единственных материалов для аугментации в формате рандомизированного контролируемого клинического исследования, однако было высказано предположение, что появление дополнительных факторов роста (источником которых выступает PRF) в объёме такого материала, размещённого в области дна верхнечелюстной пазухи в процессе проведения синус-лифтинга, инициирует миграцию костных клеток из стенок пазухи в фибриновый матрикс PRF, ускоряя формирование остеобластами новой костной ткани.

Впоследствии PRF использовался и в качестве единственного материала для аугментации при процедурах синус-лифтинга, как открытого, так и закрытого, о чем будет говориться далее в этой главе. Хотя в первых исследованиях такого использования PRF применялся даже в случаях сильной атрофии дистальных отделов альвеолярного отростка верхней челюсти, в последнее время рекомендуется более консервативный подход - с целью минимизации потенциальных рисков неудачного исхода лечения.

В этой связи, PRF нашёл применение в трех смежных клинических приложениях, с доказанной и документально подтвержденной эффективностью. Как уже было сказано, PRF используется отдельно или в сочетании с материалами для костной аугментации с при проведении операций поднятия дна верхнечелюстных пазух. Позднее PRF нашёл применение для менеджмента разрывов мембраны Шнайдера и для закрытия окна доступа к ней после проведения открытого синус-лифтинга. Далее в этой главе приводятся примеры такого использования PRF и результаты его исследований, опубликованные в специальной литературе.

7.2 PRF как единственный материал для проведения синус-лифтинга

В процедурах поднятия дна верхнечелюстных пазух используется ряд материалов для аугментации объёма костной ткани, утраченного в процессе пневматизации [5,6]. Одним из главных направлений исследований стал вопрос, может ли PRF выступать в качестве единственного материала для аугментации при проведении процедур синус-лифтинга. Хотя большинство отчётов об этих исследованиях описывают применение PRF в клинической практике, в некоторых из них есть информация, что исключительное использование PRF для аугментации может вести в улучшению формирования костной ткани вокруг имплантатов (рис. 7.1 и 7.2). Для успешного применения данного подхода необходимо проведение имплантации, одномоментной с синус-лифтингом, так как в этом случае сам имплантат выступает в качестве средства поддержания полученного объёма под мембраной Шнайдера для формирования новой костной ткани. К тому же, ряд исследований указывает на то, что при таком подходе биоматериалы могут вообще не применяться, поскольку кровяной сгусток, образующийся вокруг апикальной части имплантата, обеспечивает образование в этом месте новых тканей [7–9].

Хотя добавление PRF к материалам для костной аугментации теперь уже не редкость и становится признанным стандартом в качестве средства регенерации утраченной костной ткани при поднятии дна верхнечелюстных пазух, с высокой степенью эффективности, однако в ряде исследований говорится о возможности увеличения вертикального размера кости между дном гайморовой пазухи и гребнем альвеолярного отростка при использовании PRF в качестве единственного материала для аугментации. В результате такого применения PRF были получены указанные размеры в 7,52 мм [10], 10,1 мм [11] и 10,4 мм [12], по итогам периода заживления. Хотя в этих исследованиях не было контрольных групп, их результаты демонстрируют, что PRF может использоваться сам по себе, и ни один из установленных с его применением имплантатов не был утрачен через 6 месяцев, 1 год и 6 лет [10–12]. В общей сложности, было проведено 8 исследований, использовавших данный подход (таблица 7.1). Хотя в ряде отчётов высказывается мнение, что использование PRF в качестве единственного средства аугментации подходит для большинства процедур синус-лифтинга, отсутствие в исследованиях контрольных групп, а также недостаток данных о критериях выбора пациентов и параметрах анатомических структур, для которых проводились процедуры, не позволяют однозначно судить об

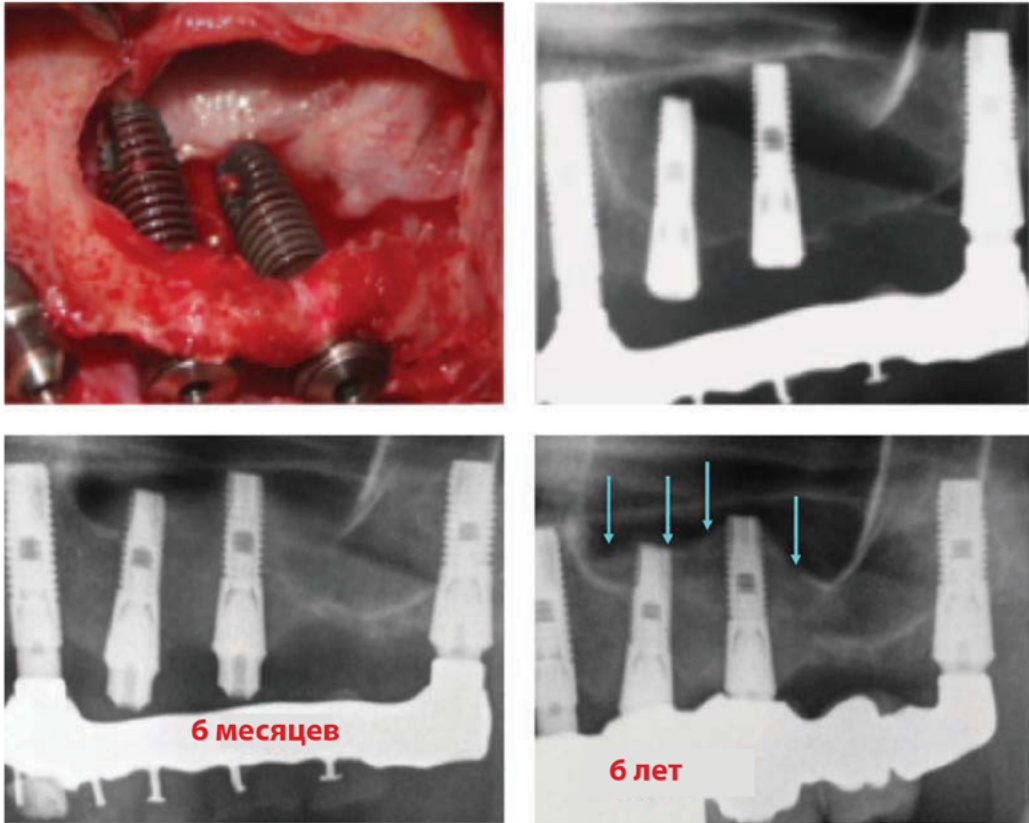


Рис. 7.1 Процедура синус-лифтинга с применением PRF в качестве единственного материала для костной аугментации. Вслед за установкой имплантата свободное пространство под мембраной было заполнено PRF. Радиография сделана в день операции, а также спустя 6 месяцев и 6 лет. Обратите внимание на заметный прирост объема новой костной ткани. Клинический случай из практики д-ра Алена Симонпьеры.

эффективности этого подхода. Кроме того, нужно иметь в виду, что указанные отчёты основываются на данных, полученных радиографическими методами, в то время как гистологические анализы не проводились, и об их возможных результатах можно только догадываться. Поскольку заменители костной ткани обладают необходимыми osteoconductive свойствами, то для процедур синус-лифтинга, как правило, рекомендуется применение PRF в комбинациях с ними [13-16]. Хотя лишь в некоторых исследованиях применение таких комбинаций сравнивалось с эффектом от использования материалов для костной аугментации без добавления PRF, в основном, сообщается о положительном влиянии PRF на формирование новой костной ткани и на ускорение процесса заживления [13-16]. Систематизированный обзор применения PRF в процедурах синус-лифтинга, опубликованный в 2015 г., показал, что из 290

отчётов об исследованиях клинического применения PRF лишь 8 удовлетворяли критериям отбора пациентов, причём в половине случаев они проводились без использования контрольных групп и других биоматериалов для сравнения результатов [17]. Кроме того, основным упоминаемым недостатком данных исследований была исключительная однообразность хирургических техник (в основном, закрытый синус-лифтинг с применением остеотомов сравнивается с открытым синус-лифтингом), моментов установки имплантатов (одномоментная имплантация сравнивается с отсроченной), мер оценки результатов лечения, анализов биопсий и периодов контроля итогов проведенной реабилитации [17]. Поэтому, основываясь только на этих результатах и имея в распоряжении итоги лишь нескольких сравнительных исследований, всё ещё нелегко выбрать какой-либо один, оптимальный протокол применения PRF

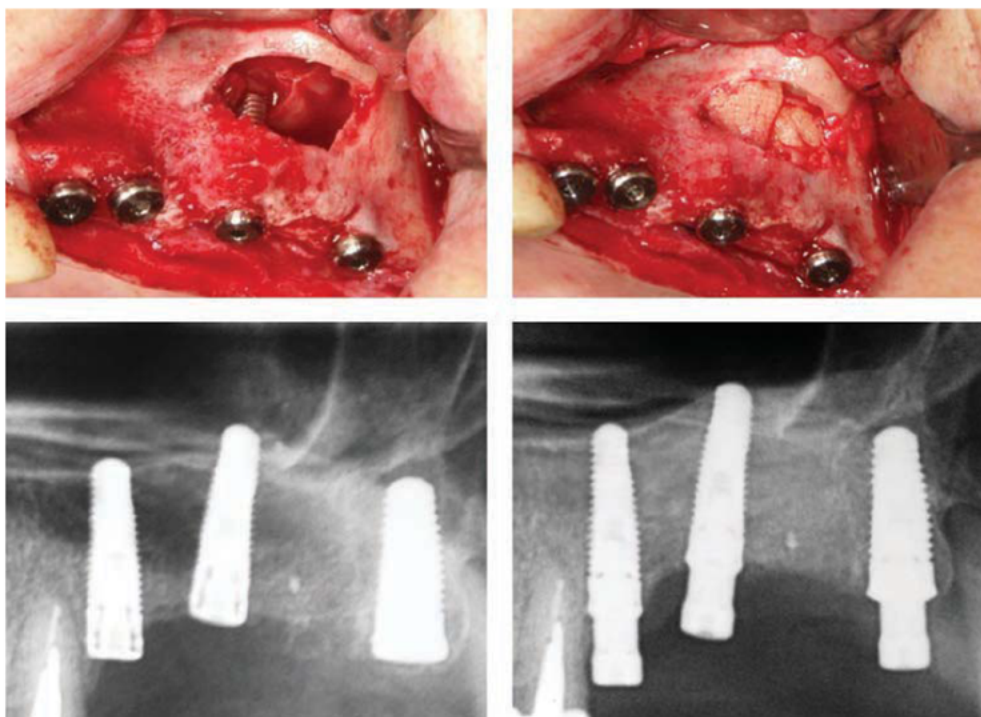


Рис. 7.2 Процедура синус-лифтинга с применением PRF в качестве единственного материала для костной аугментации. Снова можно наблюдать заметный объём костной ткани, сформировавшейся вокруг имплантатов. Клинический случай из практики д-ра Алена Симонпьеры.

Таблица 7.1 Исследования, в которых PRF использовался в качестве единственного материала для костной аугментации при поднятии дна верхнечелюстной пазухи

Diss et al. (2008); OOOE Операция синус-лифтинга с использованием остеотомов и PRF в качестве материала для аугментации: проспективное пилотное исследование результатов применения имплантатов с микрорезьбой после их годичной эксплуатации

Mazor et al. (2009); JPerio Имплантация, одномоментная с выполнением синус-лифтинга, с применением PRF в качестве единственного материала для костной аугментации: радиологическое и гистологическое исследование результатов по прошествии 6 месяцев заживления.

Simonpieri et al. (2011); Implant Dent. Установка имплантатов с микрорезьбой, одномоментная с выполнением синус-лифтинга, и с применением PRF в качестве единственного материала для костной аугментации: отчёт о шестилетнем периоде с момента операции.

Tajima et al. (2013); IJOMI Оценка итогов имплантаций, одномоментных с процедурами синус-лифтинга, и применением PRF в качестве единственного материала для костной аугментации

Jeong et al. (2014); J Craniomaxillofac Surg Имплантация, одномоментная с выполнением синус-лифтинга, с применением PRF в качестве единственного материала для костной аугментации

Zhao et al. (2015); J Formos Med Assoc. Клиническое применение PRF в качестве единственного материала для костной аугментации при процедурах синус-лифтинга

Aoki et al. (2016); Case Rep Dent. Оценка результатов применения PRF в качестве единственного материала для костной аугментации при процедурах синус-лифтинга в двух клинических случаях, с использованием гистологического анализа

Kanayama et al. (2016); Implant Dent. Применение PRF в качестве единственного материала для костной аугментации при процедурах закрытого синус-лифтинга: проспективное исследование результатов в течение года после операций

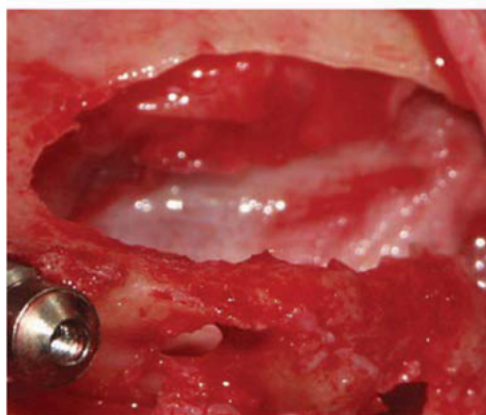
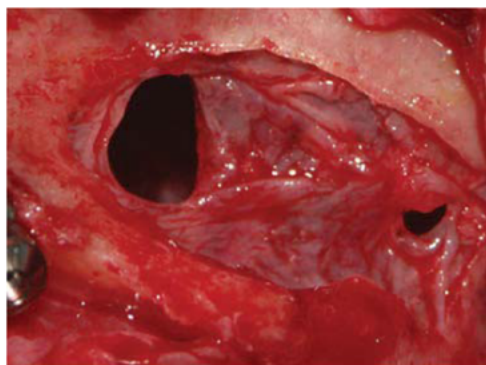


Рис. 7.3 Значительная перфорация мембраны Шнайдера, для менеджмента которой использовано два слоя PRF-мембран. Клинический случай из практики д-ра Алена Симонпьеры.

для процедур синус-лифтинга. Тем не менее, как показывает практика, использование PRF, даже исключительное, способно привести к улучшению костной регенерации, как это проиллюстрировано клиническим случаем на рис. 7.1 и 7.2. Современная стоматология продолжает испытывать насущную необходимость в дополнительных исследованиях PRF для понимания предсказуемости его применения. Стоит упомянуть, что в 2010 г. Avila et al. опубликовали статью под заголовком "Влияние остаточной ширины альвеолярного отростка на результаты процедур синус-лифтинга" [18]. В этом исследовании было обнаружено, что указанный параметр оказывает заметное влияние на формирование новой костной ткани после проведения открытого синус-лифтинга с применением аллогraftа. Для узких верхнечелюстных пазух, по сравнению с широкими пазухами, были получены лучшие результаты образования новой костной ткани. По этой причине многие врачи не рекомендуют

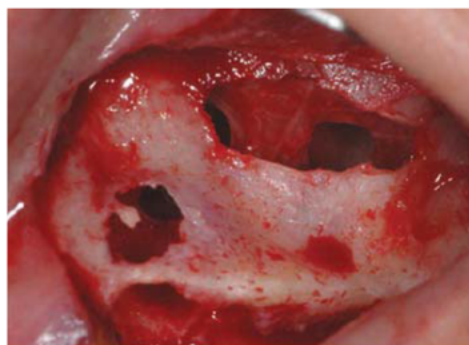


Рис. 7.4 Еще одна значительная перфорация мембраны Шнайдера с покрытием из двух слоев PRF-мембраны. Клинический случай из практики д-ра Алена Симонпьеры.

регенерацию широких (>15 мм) пазух с использованием одного лишь PRF (из-за недостаточной остеиндуктивности), и, если предстоит значительное поднятие дна пазухи, его следует сочетать с другими материалами для костной аугментации [18]. Для узких пазух (<10 мм) достаточно исключительное использование PRF. Поскольку ни в одном из исследований не изучалось влияние остаточной ширины альвеолярного отростка на результаты процедур синус-лифтинга с применением PRF как единственного материала для костной аугментации, приведенные выше рекомендации можно рассматривать в качестве консервативного подхода к такому выбору материала.

7.3 Использование PRF для менеджмента перфораций мембраны Шнайдера

Вторым применением PRF при процедурах синус-лифтинга является менеджмент перфораций мембраны Шнайдера (рис. 7.3). Было продемонстрировано, что примерно в 20% случаев

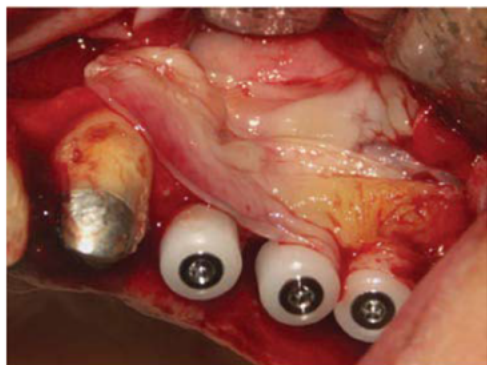
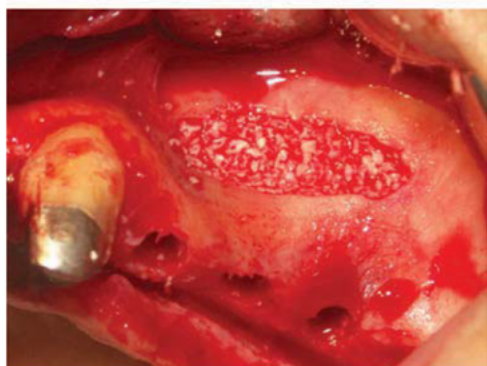
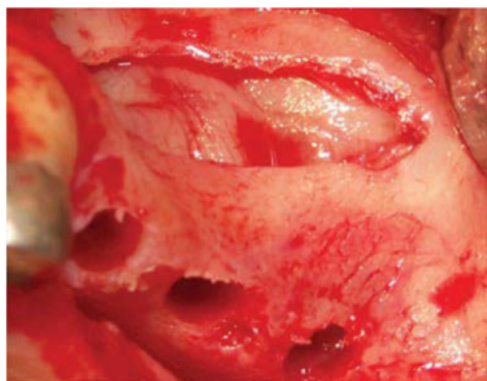


Рис. 7.5 Проведение открытого синус-лифтинга с применением двух PRF-мембран для защиты мембраны Шнайдера, с последующим размещением аллогraftа и закрытия окна антростомии с помощью PRF. Клинический случай из практики д-ра Алена Симонпьерри.

проведения синус-лифтинга (в особенности открытого) происходит перфорация мембраны [19,20]. Как правило, в таких случаях поврежденные мембраны покрываются абсорбируемыми коллагеновыми барьерными мембранами с одномоментной установкой имплантата, либо с отсроченной имплантацией спустя 4-6 месяцев [19-21]. Тромбоцитарный концентрат второго

поколения выбран в качестве альтернативы для менеджмента перфораций мембраны Шнайдера как стопроцентно биосовместимый материал, имеющий аутологичное происхождение [4,22,23]. Рис. 7.4 иллюстрирует менеджмент перфорации мембраны Шнайдера с помощью PRF в качестве единственного материала. В таких случаях PRF, будучи фибриновым матриксом и обладая несколько клейкой поверхностью, быстро и эффективно закрывает разрывы мембраны и делает возможным последующее безопасное размещение заменителей костной ткани и установку имплантатов. Поврежденную мембрану рекомендуется покрывать двумя слоями PRF, что гарантирует предсказуемые результаты менеджмента её разрывов до 3 мм. При больших перфорациях мембраны PRF может применяться как сам по себе, так и в сочетании с коллагеновой барьерной мембраной - в зависимости от предпочтений врача. Всегда рекомендуется размещать две PRF-мембраны поверх разрыва - для уверенности в его адекватном перекрытии, а также для увеличения периода резорбции PRF, который, при таком его применении, обычно составляет 10-14 дней.

7.4 Использование PRF для закрытия окна доступа к мембране Шнайдера при проведении закрытого синус-лифтинга

Такое применение PRF также дважды подвергалось исследованиям [24,25]. В первом из них, проведенном по протоколу "splitmouth", Gassling et al. изучили результаты двухэтапной имплантации с предварительным двухсторонним синус-лифтингом, проведенным на 12ти верхнечелюстных пазух шести пациентов. Для костной аугментации использовалась аутологичная кость и заменитель костной ткани (Bio-Oss®), смешанные в соотношении 1:1, и покрытые, после размещения в пазухах, 1) PRF-мембраной или 2) традиционной коллагеновой мембраной (Bio-Gide®). Пять месяцев спустя были установлены резьбовые титановые имплантаты, с одномоментной трепан-биопсией костной ткани, которая была подвергнута гистоморфометрическому анализу. Средняя доля костной ткани, сформировавшейся по итогам 5 месяцев заживления, составила 17,0% для PRF-группы и 17,2% для группы коллагеновой мембраны. Местных осложнений, таких как дегисценции или экспозиция мембран, не наблюдалось, и все имплантаты были установлены с получением необходимой первичной стабильности. По итогам этого первого исследования был сделан вывод, что, в аспекте образования новой

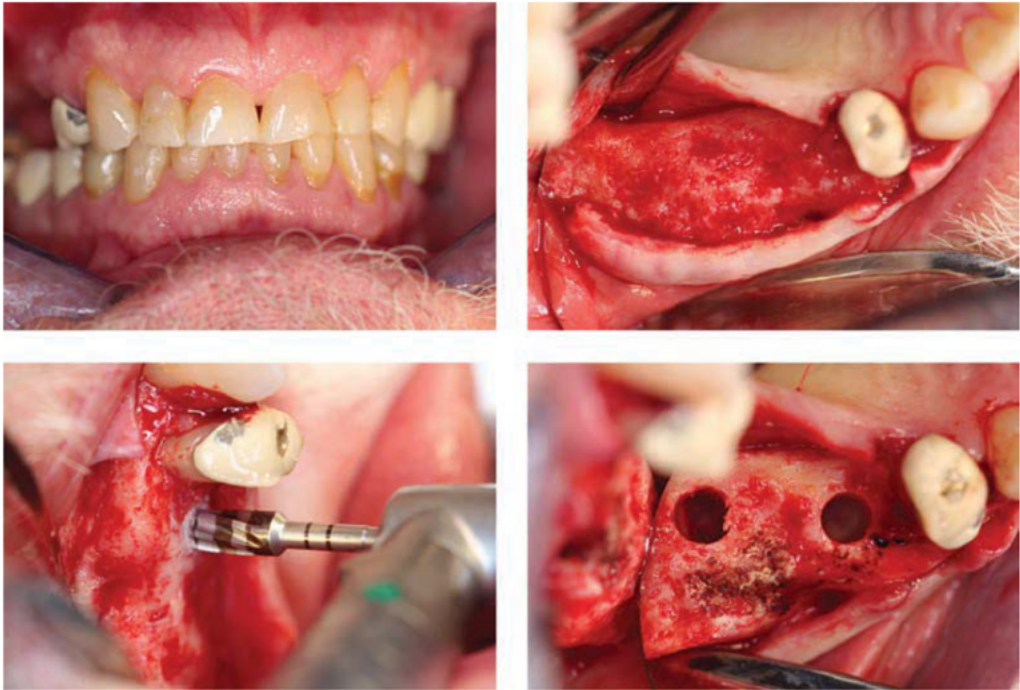


Рис. 7.6 Процедура синус-лифтинга справа. Случай из клинической практики д-ра Майкла А. Пикоса.

костной ткани и остаточного объёма нерезорбированного материала для аугментации, закрытие окна доступа в латеральной стенке пазухи с помощью PRF или абсорбируемой коллагеновой мембраны приводит к схожим результатам [25]. В практически аналогичном исследовании Bosshardt et al. оценивали формирование новой костной ткани после применения синтетического материала для костной аугментации, состоящего из нанокристаллического гидроксиапатита, заключённого в матрицу из силикагеля с высокой пористостью [24]. Окно доступа в латеральной стенке гайморовой пазухи закрывалось коллагеновой мембраной (группа 1) или PRF-мембраной (группа 2). После периода заживления от 7 до 11 месяцев, было взято 16 образцов трепан-биопсий - в момент производства остеотомий для установки имплантатов. Для группы 1 доля образовавшейся новой костной ткани, остаточный объём графта и доля объёма мягких тканей составили, соответственно, $28,7\% \pm 5,4\%$, $25,5\% \pm 7,6\%$ и $45,8\% \pm 3,2\%$. Для группы 2 эти значения были $28,6\% \pm 6,90\%$, $25,7\% \pm 8,8\%$ и $45,7\% \pm 9,3\%$. Все различия в показателях между группами оказались статистически незначимыми. Другими словами, у коллагеновых мембраны без поперечной сшивки нет преимуществ перед PRF в указан-

ном варианте применения. Основываясь на итогах этих двух исследований, можно сделать вывод, что в качестве мембраны для закрытия окон антростомии может применяться PRF, как недорогой, полностью аутологичный материал, не отличающаяся по итогам использования от обычно применяемых для этой цели коллагеновых мембран (рис. 7.5).

7.5 Обсуждение и дальнейшие перспективы

Опубликованные к настоящему времени отчёты демонстрируют, что PRF может безопасно применяться при процедурах синус-лифтинга и способствует ангиогенезу, благодаря высвобождению факторов роста, содержащихся в крови человека. Во множестве исследований был сделан вывод, что PRF может использоваться как единственный материал для аугментации костной ткани (хотя при его применении в широких пазухах следует помнить о необходимости поддержании объёма пространства для формирования тканей, созданного под мембраной); может служить материалом для менеджмента перфораций мембраны Шнайдера, а также для закрытия латерального окна в

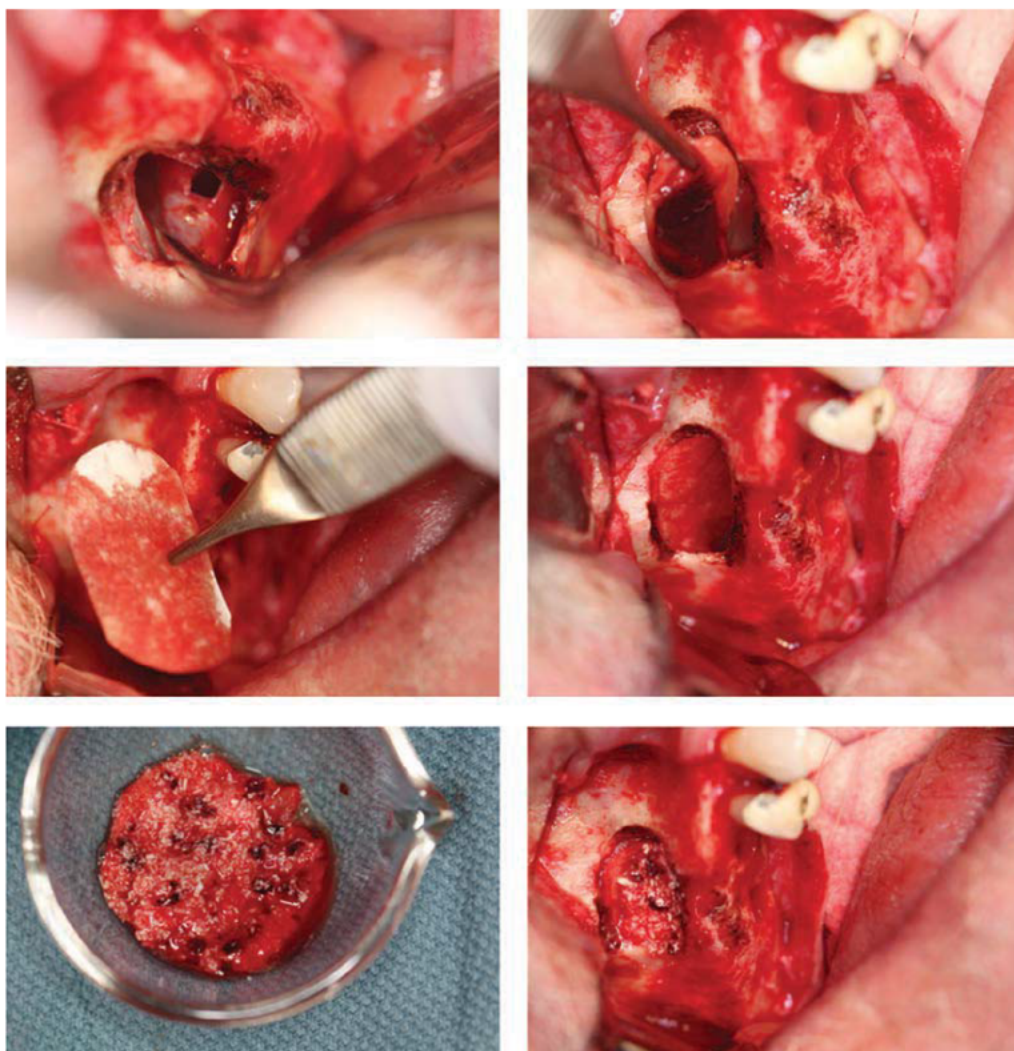


Рис. 7.7 Тот же клинический случай, что и на рис. 7.6., после получения латерального доступа к мембране Шнайдера. Разрыв мембраны покрыт PRF, а затем барьерной коллагеновой мембраной. Материал для костной аугментации был смешан с PRF и помещён в гайморову пазуху. Случай из клинической практики д-ра Майкла А. Пикоса.

процедурах открытого синус-лифтинга - с эффективностью не меньшей, чем у коллагеновых мембран. Следует подчеркнуть, однако, что необходимы дальнейшие исследования - с целью лучшего понимания потенциала PRF для регенерации костной ткани. Данные, приведённые в других главах этой книги, показывают, что PRF, даже применяемый отдельно, способен препятствовать морфологическим изменениям объёма альвеолярной кости, происходящим после утраты зубов, но не вносит существенного вклада в процесс направленной костной регенерации при его сочетании с другими материалами для

костной аугментации. Вот почему механизмы, посредством которых PRF оказывает положительное влияние на формирование новой костной ткани вокруг имплантатов, установленных после процедуры синус-лифтинга, требуют дальнейшего изучения. Основываясь на уже полученных данных, можно предположить, что PRF способен улучшать кровоснабжение в месте костной аугментации дна верхнечелюстной пазухи посредством высвобождения мощных факторов роста, однако полная картина его взаимодействия с организмом остаётся неясной. Тем не менее, PRF может использоваться для защиты

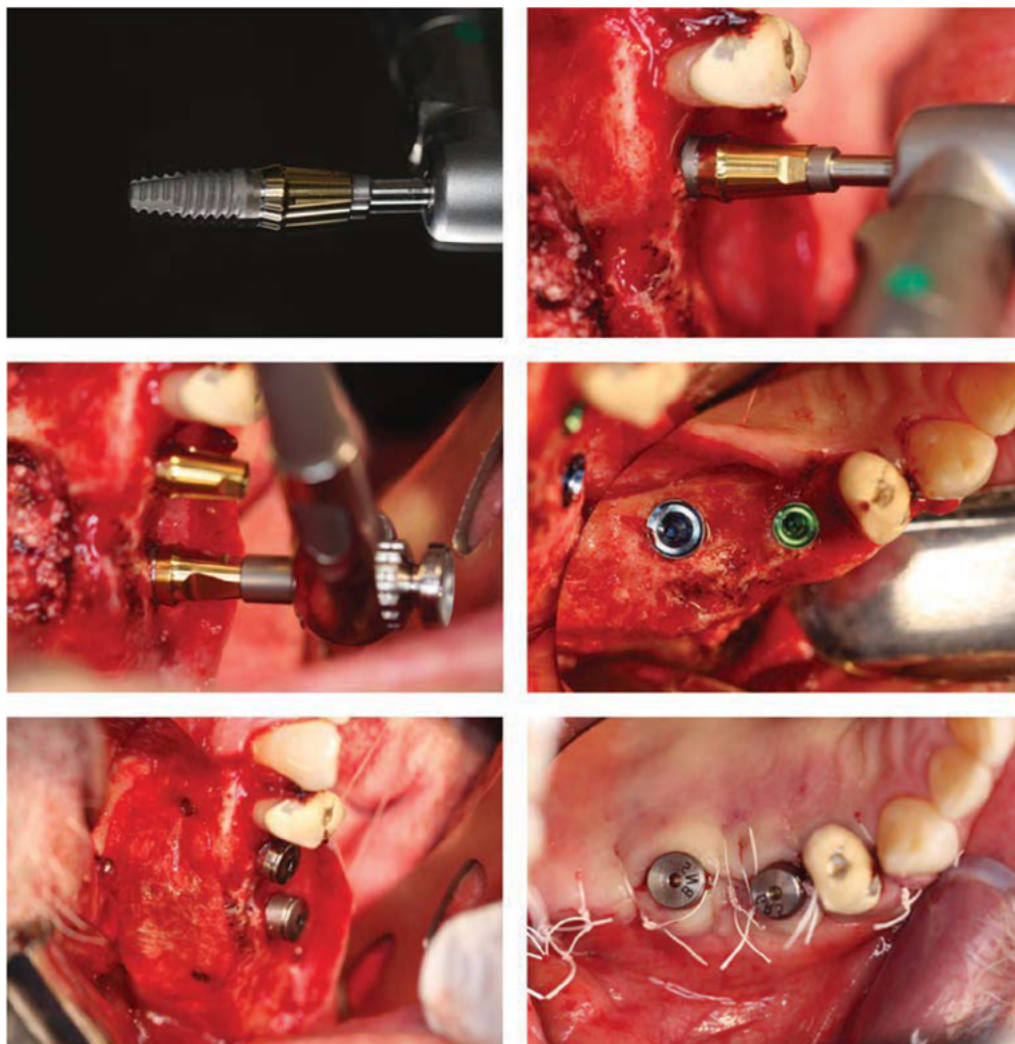


Рис. 7.8 Установка имплантатов в том же случае, что и на рис. 7.6 и 7.7, после синус-лифтинга, выполненного с использованием PRF в качестве единственного материала для костной аугментации. Случай из клинической практики д-ра Майкла А. Пикоса.

мембраны Шнайдера от возможных повреждений в процессе установки имплантатов и, следовательно, может быть полезен при проведении процедур закрытого синус-лифтинга, где он может служить в качестве прокладки между имплантатами и мембраной Шнайдера.

Одним из главных направлений для будущих исследований является определение диапазона геометрических размеров пазух, при котором PRF может использоваться в качестве единственного материала для костной аугментации. Случай 1 представляет собой костную регенерацию дна гайморовой пазухи посредством открытого синус-лифтинга с применением PRF в качестве

единственного материала для аугментации (рис. 7.6 - 7.8). В случай 2 также использован консервативный подход, в котором костная регенерация производилась с применением PRF в сочетании с другими материалами для костной аугментации (рис. 7.9 - 7.14). В отчётах о клинических исследованиях делается вывод, что ширина гайморовой пазухи в щёчном-нёбном аспекте, превышающая 15 мм, требует обязательного добавления таких материалов, в то время как при ширине пазухи менее 10 мм для аугментации достаточно применения PRF, с предсказуемыми результатами. Как бы то ни было, надлежащим образом сформулированных и обоснованных рекомендаций относи-



Рис. 7.9 Проведение процедуры синус-лифтинга справа, при значительной костной резорбции дна верхнечелюстной пазухи. Случай из клинической практики д-ра Майкла А. Пикоса.

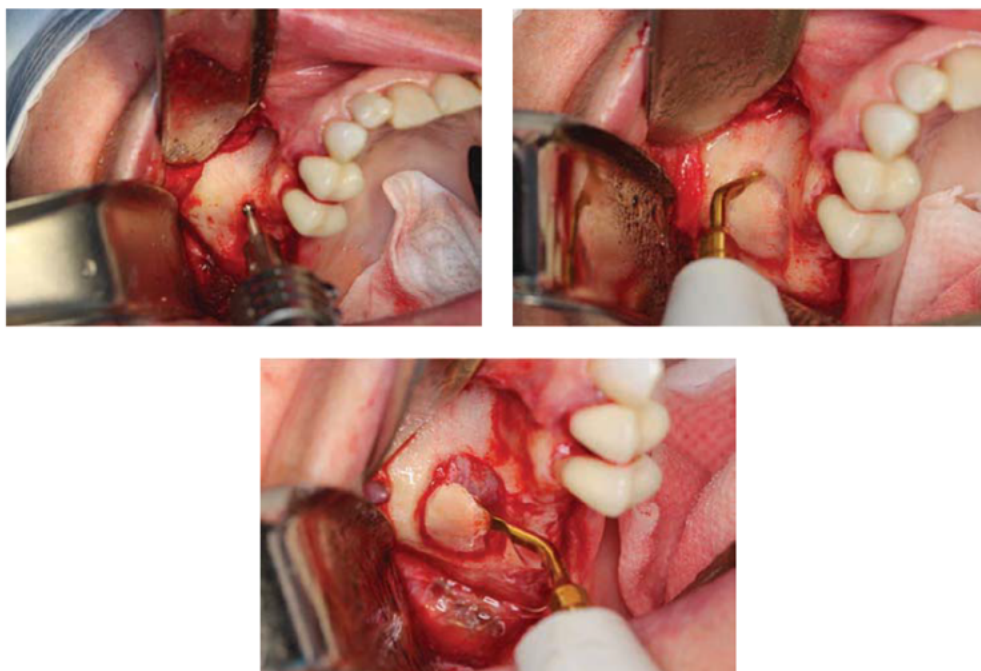


Рис. 7.10 Получение доступа к мембране Шнайдера в латеральной стенке верхнечелюстной пазухи с использованием пьезоэлектрического инструмента. Случай из клинической практики д-ра Майкла А. Пикоса.

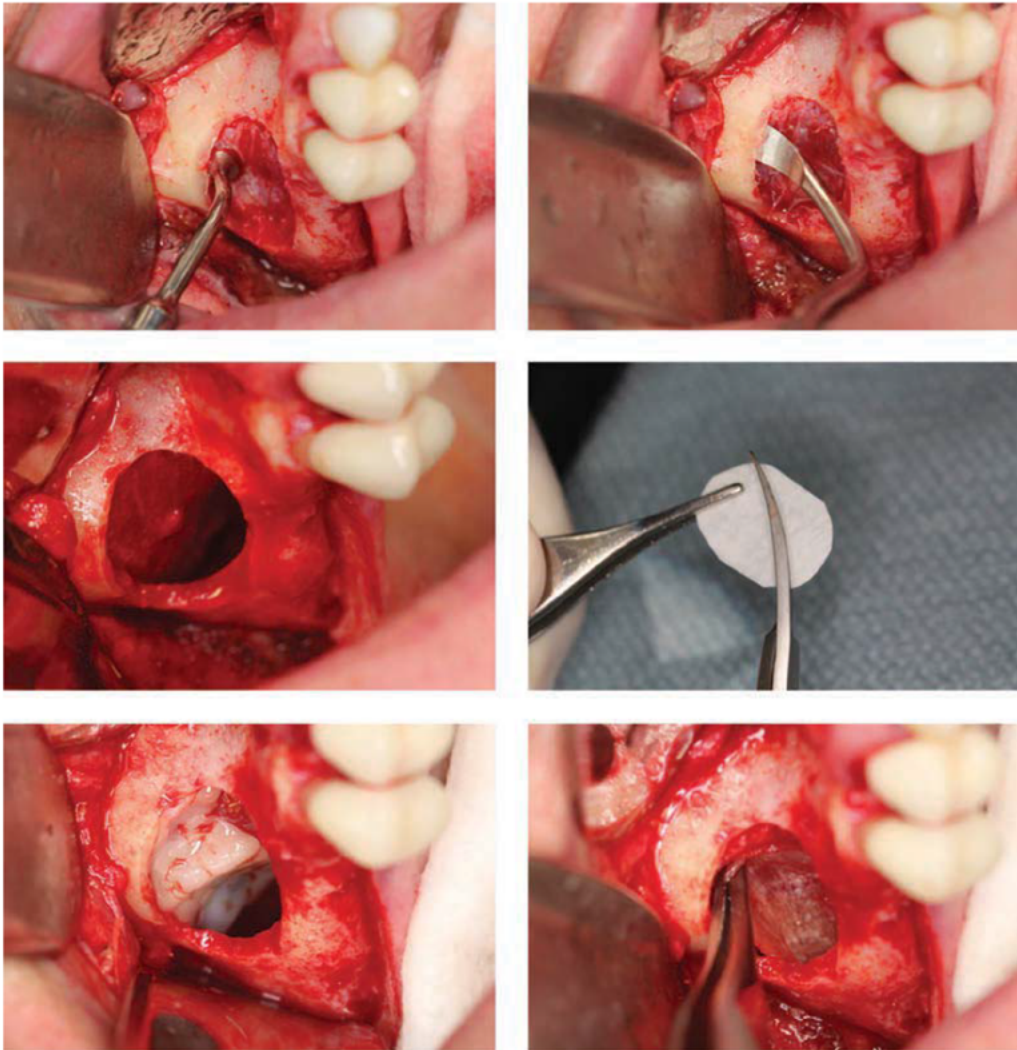


Рис. 7.11 Мембрана Шнайдера защищена PRF в сочетании с коллагеновой мембраной. Случай из клинической практики д-ра Майкла А. Пикоса.

тельно того, в каких случаях PRF можно использовать отдельно, а в каких - в сочетании с другими биоматериалами, до сих пор нет. Это диктует необходимость дополнительных исследований. Было продемонстрировано, что при менеджменте повреждений мембраны Шнайдера PRF не уступает другим биоматериалам, однако рекомендуется его наложение в два слоя - для обеспечения достаточной толщины и стабильности защитного покрытия на начальном этапе заживления. При имеющейся статистике перфораций мембраны Шнайдера на уровне 20%, у врачей появилась альтернатива дорогим колла-

геновым барьерным мембранам в виде PRF - полностью натурального и недорогого материала для менеджмента указанных повреждений. Поскольку PRF - на 100% аутологичный продукт, он не вызывает реакции организма на инородную субстанцию, возникающую при использовании барьерных мембран из биологических тканей свиней или коров, и, вследствие этого, снижается вероятность послеоперационных осложнений. Таким образом, PRF может быть рекомендован в качестве безопасного, эффективного и недорогого материала для аугментации в процедурах синус-лифтинга.

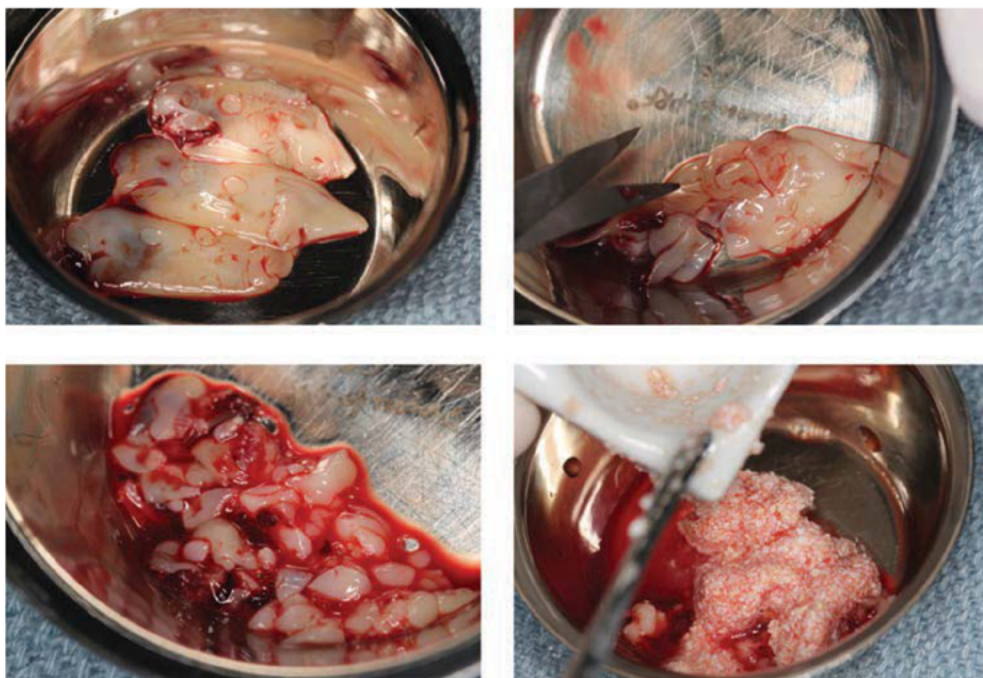


Рис. 7.12 Три PRF-мембраны измельчены ножницами и смешаны с заменителем костной ткани. Случай из клинической практики д-ра Майкла А. Пикоса.

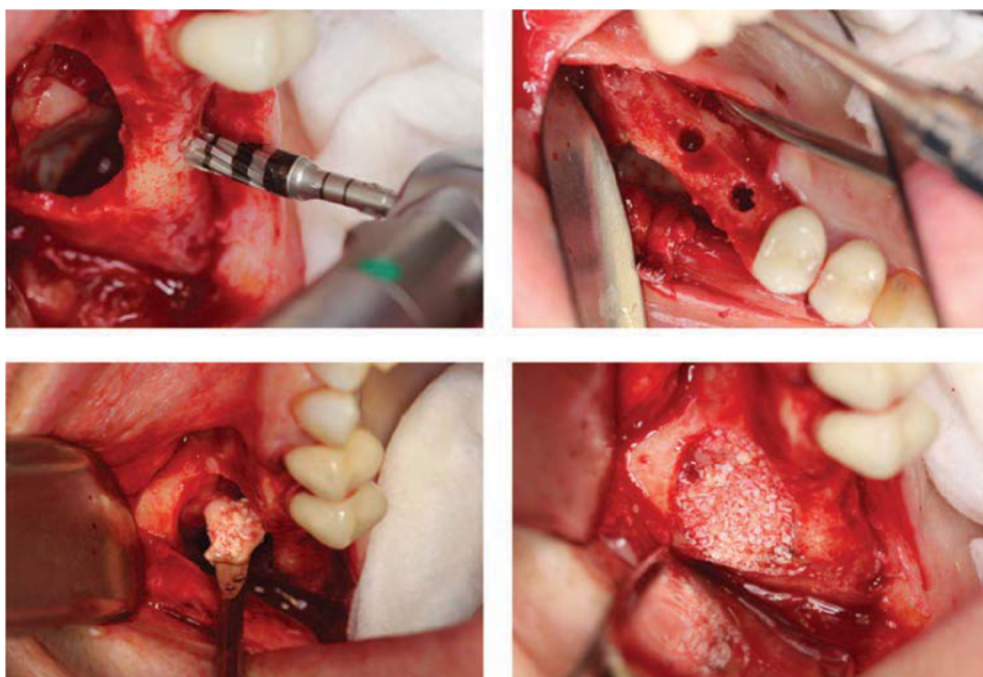


Рис. 7.13 Производство остеотомии для установки имплантатов и заполнение пространства под мембраной Шнайдера заменителем костной ткани, смешанным с PRF (тот же клинический случай, что и на рис. 7.9-7.14). Из практики д-ра Майкла А. Пикоса.

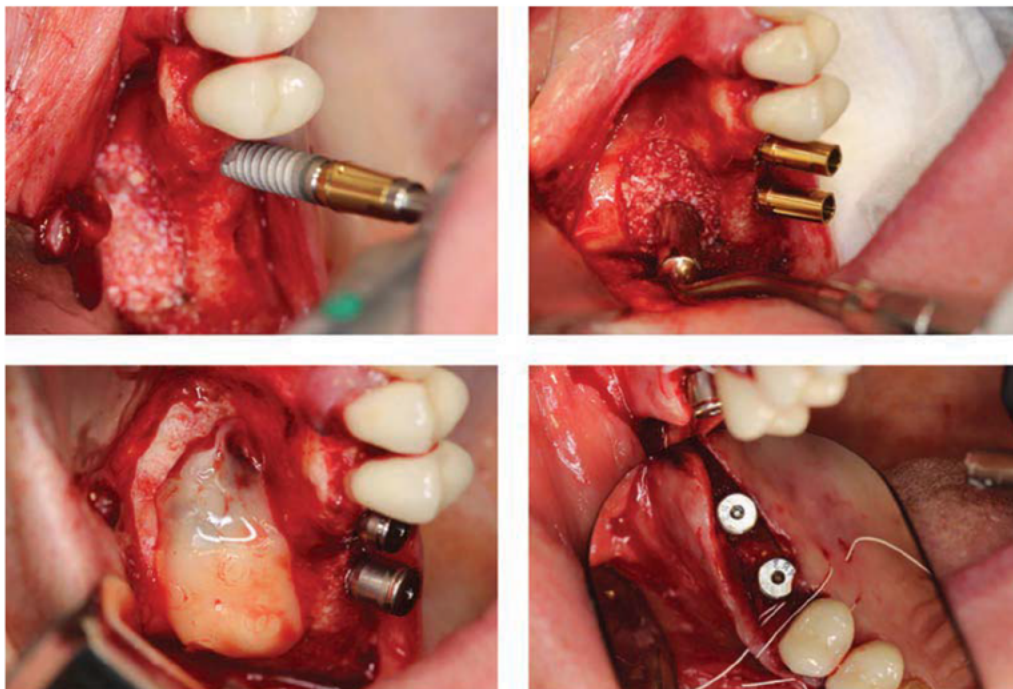


Рис. 7.14 Установка имплантатов после закрытия окна в латеральной стенке верхнечелюстной пазухи PRF-мембранами. Случай из клинической практики д-ра Майкла А. Пикоса.

Список литературы

- 1 Kobayashi E, Fluckiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. Clinical oral investigations. 2016.
- 2 Leach JK, Kaigler D, Wang Z, Krebsbach PH, Mooney DJ. Coating of VEGF-releasing scaffolds with bioactive glass for angiogenesis and bone regeneration. Biomaterials. 2006;27(17): 3249–55.
- 3 Simonpieri A, Choukroun J, Del Corso M, Sammartino G, Ehrenfest DMD. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte-and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. Implant dentistry. 2011;20(1):2–12.
- 4 Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2006;101(3):299–303.

Продолжение на следующей странице

- 5 Nkenke E, Stelzle F. Clinical outcomes of sinus floor augmentation for implant placement using autogenous bone or bone substitutes: a systematic review. *Clinical oral implants research*. 2009;20(s4):124–33.
- 6 Wallace SS, Froum SJ. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Annals of periodontology*. 2003; 8(1):328–43.
- 7 Chen T-W, Chang H-S, Leung K-W, Lai Y-L, Kao S-Y. Implant placement immediately after the lateral approach of the trap door window procedure to create a maxillary sinus lift without bone grafting: a 2-year retrospective evaluation of 47 implants in 33 patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007;65(11):2324–8.
- 8 Lambert F, Léonard A, Drion P, Sourice S, Layrolle P, Rompen E. Influence of space-filling materials in subantral bone augmentation: blood clot vs. autogenous bone chips vs. bovine hydroxyapatite. *Clinical oral implants research*. 2011;22(5): 538–45.
- 9 Thor A, Sennerby L, Hirsch JM, Rasmusson L. Bone formation at the maxillary sinus floor following simultaneous elevation of the mucosal lining and implant installation without graft material: an evaluation of 20 patients treated with 44 Astra Tech implants. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007;65(7):64–72.
- 10 Tajima N, Ohba S, Sawase T, Asahina I. Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2013;28(1):77–83.
- 11 Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Dohan Ehrenfest DM. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol*. 2009;80(12):2056–64.
- 12 Simonpieri A, Choukroun J, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. *Implant dentistry*. 2011;20(1):2–12.
- 13 Inchingolo F, Tatullo M, Marrelli M, Inchingolo AM, Scacco S, Inchingolo AD, et al. Trial with Platelet-Rich Fibrin and Bio-Oss used as grafting materials in the treatment of the severe maxillar bone atrophy: clinical and radiological evaluations. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2010;14(12): 1075–84.
- 14 Tatullo M, Marrelli M, Cassetta M, Pacifici A, Stefanelli LV, Scacco S, et al. Platelet Rich Fibrin (P.R.F.) in reconstructive surgery of atrophied maxillary bones: clinical and histological evaluations. *International journal of medical sciences*. 2012;9(10):872–80.
- 15 Zhang Y, Tangl S, Huber CD, Lin Y, Qiu L, Rausch-Fan X. Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: a histological and histomorphometric study. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2012; 40(4):321–8.
- 16 Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006; 101(3):299–303.
- 17 Ali S, Bakry SA, Abd-Elhakam H. Platelet-Rich Fibrin in Maxillary Sinus Augmentation: A Systematic Review. *The Journal of oral implantology*. 2015;41(6): 746–53.
- 18 Avila G, Wang H-L, Galindo-Moreno P, Misch CE, Bagramian RA, Rudek I, et al. The influence of the bucco-palatal distance

- on sinus augmentation outcomes. *Journal of periodontology*. 2010;81(7):1041–50.
- 19 Hernández-Alfaro F, Torradeflot MM, Marti C. Prevalence and management of Schneiderian membrane perforations during sinus-lift procedures. *Clinical oral implants research*. 2008;19(1):91–8.
- 20 Schwartz-Arad D, Herzberg R, Dolev E. The prevalence of surgical complications of the sinus graft procedure and their impact on implant survival. *Journal of periodontology*. 2004;75(4):511–6.
- 21 Becker ST, Terheyden H, Steinriede A, Behrens E, Springer I, Wiltfang J. Prospective observation of 41 perforations of the Schneiderian membrane during sinus floor elevation. *Clinical oral implants research*. 2008;19(12):1285–9.
- 22 Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Dohan Ehrenfest DM. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *Journal of periodontology*. 2009;80(12):2056–64.
- 23 Toffler M, Toscano N, Holtzclaw D. Osteotome-mediated sinus floor elevation using only platelet-rich fibrin: an early report on 110 patients. *Implant dentistry*. 2010;19(5):447–56.
- 24 Bosshardt DD, Bornstein MM, Carrel J-P, Buser D, Bernard J-P. Maxillary sinus grafting with a synthetic, nanocrystalline hydroxyapatite-silica gel in humans: histologic and histomorphometric results. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2014;34(2).
- 25 Gassling V, Purcz N, Braesen J-H, Will M, Gierloff M, Behrens E, et al. Comparison of two different absorbable membranes for the coverage of lateral osteotomy sites in maxillary sinus augmentation: a preliminary study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2013;41(1):76–82.

Использование обогащенного тромбоцитами фибрина для коррекции десневых рецессий: стимулирование регенерации мягких тканей посредством PRF (FASTP) - инновационный подход в эстетической пластической хирургии

Александр-Амир Аалам, Алина Кривицки-Аалам

Краткое содержание главы

Обогащенный тромбоцитами фибрин (PRF) довольно широко применяется в разных областях медицины и стоматологии. Результаты большого количества рандомизированных клинических исследований указывают на его выраженную способность улучшать регенерацию мягких тканей, ускорять заживление ран и способствовать устранению мукогингивальных рецессий, если он используется при их коррекции. В данной главе вашему вниманию будет предложен систематизированный обзор клинических исследований, в которых PRF использовался для коррекции десневых рецессий. Кроме того, мы познакомим читателя с новой концепцией использования фибринового матрикса для стимулирования регенерации мягких тканей ("Fibrin Assisted Soft Tissue Promotion" - FASTP).

Основные тезисы главы

- Использование PRF для регенерации мягких тканей
- Первые исследования применения PRF для коррекции рецессии дёсен
- Систематизированный обзор рандомизированных клинических исследований применения PRF при десневых рецессиях
- Обзор концепции FASTP

8.1 Введение

Роль пластической хирургии периодонта в современной стоматологии всё возрастает - из-за увеличивающегося внимания пациентов и врачей к эстетической стороне дентальной реабилитации. По статистике, в США к 60ти годам 90% населения имеет, как минимум, по одному зубу с рецессией десны 1 мм и более, а у 40% американ-

ских жителей наблюдаются рецессии более 3 мм [1-3]. Эта ситуация усугубляется тем, что, в отсутствие коррекции, рецессия десны может ухудшать пародонтальный статус и, поэтому, требует проведения регенеративных процедур для аугментации недостающего объёма тканей. Оптимальным результатом коррекции десневого перекрытия шейки зуба является восстановление объёма и функций кератинизированной и прикреплённой десны, а также эстетических параметров, соответствующих виду и конфигурации прилегающих мягких тканей [4].

В случае множественной рецессии соседних зубов врачу приходится иметь дело с большим количеством оголенных корней, что делает процедуру устранения рецессий более инвазивной, а её результаты менее предсказуемыми - из-за недостатка кровоснабжения места проведённой операции (рис. 8.1 и 8.2). Существует множество вариантов хирургической пластики для коррекции указанных десневых дефектов, восстановления их утраченного объёма и прикрепления, а также для увеличения площади кератинизированной и прикреплённой десны, необходимых для обеспечения здоровья зубов [1,2,5,6].



Рис. 8.1 Ситуация до лечения: рецессия дёсен 2 и 3 класса по Миллеру, сопровождающаяся воспалением и дефицитом прикрепленной десны.

Традиционно, золотым стандартом коррекции десневых рецессий является использование свободных соединительнотканых аутоотрансплантатов, получаемых из мягких тканей нёба пациента, в сочетании с десневым лоскутом (смещаемым в коронарном или латеральном направлении) [4,7]. Кроме того, для данной цели используется ряд заменителей мягких тканей - аллографтов и ксенографтов, с переменным успехом [8,9]. Хотя эти материалы призваны выполнять роль трехмерного матрикса, обеспечивающего "фиброкондуктивность", их естественный заживляющий потенциал и стабильность получаемых в итоге лечения кератинизированных тканей неоднозначны. Другой стратегией является применение производных эмалевого матрикса (EMD) - биоактивного материала, получаемого из тканей свиней [10]. Было продемонстрировано, что использование EMD в сочетании с коронарным смещением десневого лоскута способно приводить к положительным клиническим и гистологическим результатам регенерации периодонта [10]. Хотя клинический эффект при данном подходе



Рис. 8.2 Ситуация до лечения: Вид верхнего зубного ряда, демонстрирующий выраженную множественную рецессию дёсен и экстремальное оголение корня правого клыка.

гораздо более выражен, чем при простом смещении десневого лоскута [7], на сегодняшний день наблюдается недостаток в сравнении EMD-метода с другими методами - на основе использования соединительнотканых аутоотрансплантатов и аллографтов.

В последнее десятилетие для улучшения заживления твёрдых и мягких тканей стали применяться биологические модификаторы, получаемые из крови пациента. Сначала это была обогащенная тромбоцитами плазма (PRP), широко применявшаяся в челюстно-лицевой хирургии [11]. Среди её недостатков отмечался дефицит факторов роста, влияющих на формирование костной ткани, непрактичность из-за физических свойств, длительные протоколы центрифугирования и слишком быстрое высвобождение факторов роста [12]. Из-за этого использование PRP для восстановления десневого перекрытия корней зубов и для других операций на деснах не стало частью рутинной хирургической практики в пародонтологии.

В начале 2000х гг. д-ром Дж. Чукруном была разработана новая концепция: в PRP не добавлялись антикоагулянты, а протокол центрифугирования подвергся модификации, что привело к созданию обогащенного тромбоцитами фибрина - PRF [7,13,14]. Впоследствии этот тромбоцитарный концентрат второго поколения стал применяться во множестве хирургических процедур, как сам по себе - в виде фибриновых мембран, содержащих лейкоциты и факторы роста, так и в сочетании с материалами для костной аугментации - для регенерации тканей периодонта, для синус-лифтинга и для восполнения утраченного объёма костной ткани альвеолярного отростка.

8.1 Пластика тканей периодонта с использованием PRF

В первое время ощущался недостаток исследований применения PRF при лечении десневых рецессий. В первом таком исследовании Aroca et al. сравнили результаты процедур коронарного смещения десневого лоскута с использованием PRF-мембран и без них. Было обнаружено, что, по итогам шестимесячного периода заживления, в PRF-группе наблюдалось увеличение площади кератинизированной десны, однако показатели восполнения десневого перекрытия оголенных корней были меньше [15]. Aleksic et al. [16] и Jankovic et al. [17] сравнили результаты применения соединительнотканых аутоотрансплантатов и PRF в качестве единственного материала для коррекции десневых рецессий первого и второго классов по Миллеру у 19 пациентов. По итогам шестимесячного периода заживления не было обнаружено статистически значимых различий

между группами в степени перекрытия оголенных корней и площади кератинизированной ткани, что прибавило популярности PRF, по сравнению со стандартным, более инвазивным применением аутоотрансплантатов. Дополнительным преимуществом PRF, продемонстрированным в данных исследованиях, было уменьшение дискомфорта пациентов и послеоперационной боли, поскольку взятие небного аутоотрансплантата не требовалось. Впоследствии Tunalı et al. сравнили результаты применения PRF и соединительнотканых аутоотрансплантатов для 20 пациентов по итогам одного года [18]. Оба варианта лечения позволили добиться существенной коррекции десневых рецессий (76,63 и 77,36%, соответственно) и увеличения зоны прикрепления (2,9 мм и 3,04 мм соответственно), то есть, практически, одинаковых результатов [18]. К настоящему времени проведено, в общей сложности, 13 рандомизированных клинических исследований, сравнивающих использование PRF с другими регенеративными техниками (см. Таблицу 8.1) [19-31]. Их общим итогом является доказательство возможности коррекции десневых рецессий первого и второго классов по Миллеру с помощью PRF - с тем же успехом, что и при использовании соединительнотканых аутоотрансплантатов, однако при рецессиях третьего класса и дефиците кератинизированной ткани исключительное применение PRF не позволяет добиваться результатов с достаточной предсказуемостью (преимущественно, из-за нехватки объема кератинизированной десны).

8.3 Фибростимулирование как основной механизм техники FASTP для регенерации мягких тканей

Перед исследователями стояла задача выяснить, являются ли заживляющие свойства PRF оптимальными для эстетической пластической хирургии тканей периодонта, в особенности для коррекции десневых рецессий. По итогам тщательного обзора хирургических техник и итогов клинического применения PRF авторам не удалось сделать однозначного вывода на этот счёт, и они указали на необходимость ряда ключевых модификаций практикующихся не сегодняшний день хирургических подходов - с целью оптимизации результатов лечения. Одним из основных упущений, замеченных по итогам обзора специальной литературы, является отсутствие сравнительных исследований применения PRF и соединительнотканых аутоотранс-

плантатов. Несмотря на то, что эти средства имеют схожие физические характеристики и на их аутологичность, хирургические техники их использования и получаемые результаты лечения имеют различия.

Логично, что соединительнотканый аутоотрансплантат, взятый с нёба пациента, несёт в себе генетическую программу, отвечающую за процесс кератинизации, и передает её от донорского участка к участку-реципиенту. Karring et al. убедительно показали это в опытах на животных [32]. Сам участок-реципиент не оказывает существенного влияния на количество и качество ткани, получаемой по итогам регенерации. Мы называем данный феномен фиброкератогенезом.

Годы экспериментов с PRF позволили сделать вывод, что тканеобразующий эффект от применения PRF является следствием ангиогенеза, стимулируемого добавлением фибрина. Фибрин выступает в роли биологического матрикса, имеющего высокое содержание VEGF и факторов роста. Следовательно, PRF индуцирует процесс образования новых сосудов и тканей на участке-реципиенте и положительно влияет на протекание этого процесса. Сама собой напрашивается мысль, что качество тканей участка-реципиента имеет большое значение для успеха лечения. И, безусловно, кератинизированная ткань, если она присутствует, будет способствовать образованию новой такой же ткани. Если, напротив, имеются лишь ткани неприсоединенной десны, будет наблюдаться формирование похожей ткани низкого качества. Мы называем этот механизм "фибростимулированием."

Для того, чтобы он имел место, необходимо соблюдение двух условий: "биотенсегрити" (англ. biotensegrity) и фактора объёмной укладки PRF-мембран. За годы использования PRF в клинической практике была замечена роль данных факторов для процедур аугментации с применением биомодификаторов. Несоблюдение любого из этих двух условий приводит к уменьшению регенеративного потенциала PRF и ухудшению результатов лечения.

8.3.1 Биотенсегрити

Термин "биотенсегрити" был введён д-ром Д. Ингбером, врачом Гарвардской медицинской школы, продемонстрировавшим, что разнонаправленные нагрузки (растяжение/сжатие), действующие на поверхность клетки, передаются посредством актомиозинового комплекса через цитоскелет к ядру [33]. (Примечание: термин "тенсегрити" обозначает принцип работы конструктивных элементов одновременно на сжатие и на растяжение. Как правило, используется в архитектуре). Другими словами, существует баланс сил между

Таблица 8.1 Эффект от использования PRF при лечении проникающих костных дефектов (CAF = коронарное смещение десневого лоскута; PRF = обогащенный тромбоцитами фибрин; EMD = производные эмалевого матрикса; CTG = соединительнотканый аутоотрансплантат; DLSBF = двойной латеральный скользящий мостовидный лоскут; AM = амниотическая мембрана).

Автор, год	Кол-во дефектов	Время заживления	Группы	ΔPPD (мм)	CAL (прирост) (мм)	Значение P
Thorat (2011)	32	9 месяцев	OFD OFD + PRF	3.56 4.56	2.13 3.69	ΔPPD: <0.01 CAL: <0.01
Sharma (2011)	56	9 месяцев	OFD OFD + PRF	3.21 4.55	2.77 3.31	ΔPPD: 0.006 CAL: н/д
Pradeep (2012)	90	9 месяцев	OFD OFD + PRF	2.97 3.90	2.67 3.03	ΔPPD: 0.002 GAL: н/д
Pradeep (2012)	90	9 месяцев	OFD OFD + PRF	2.97 3.77	2.83 3.17	ΔPPD: 0.018 GAL: н/д
Shah (2015)	40	6 месяцев	OFD+ DFDBA OFD + PRF	3.70 3.67	2.97 2.97	н/д
Pradeep (2015)	120	9 месяцев	OFD OFD + PRF ORF + 1% MF OFD + 1% MF + PRF	3.01 4.01 3.93 4.9	2.96 4.03 3.93 4.9	ΔPPD: <0.001 CAL: <0.001 в обеих группах
Ajwani (2015)	40	9 месяцев	OFD OFD + PRF	1.60 1.90	1.3 1.8	PPD: <0.001 CAL: <0.001
Elgandhy (2015)	40	6 месяцев	OFD+HA OFD + HA + PRF	3.42 3.82	3.55 3.9	PPD: <0.02 CAL: <0.027
Agarwal (2016)	60	12 месяцев	OFD+DFDBA OFD + DFDBA + PRF	3.60 4.15	2.61 3.73	PPD: <0.05 CAL: <0.05
Panda (2016)	32	9 месяцев	барьер. мембрана мембрана + PRF	3.19 3.88	3.38 4.44	PPD: 0.002 CAL = 0.001

внеклеточными нагрузками и внутриклеточными структурами. Биотенсегрити - теория, призванная объяснить механизмы восприятия нагрузки организмом и мультимолекулярного ответа на неё на всех уровнях и во всех органах. Когда приходящаяся на поверхность клеток механическая нагрузка (воспринимаемая поверхностными клеточными механорецепторами) превышает величину, которую способна выдерживать внутренняя структура клеток (цитоскелет), нарушения в этой структуре приводят к изменению внутриклеточной экспрессии генов по сравнению с их нормальной, запрограммированной экспрессией. Одной из проекций данного феномена на клиническую практику является влияние натяжения смещаемого десневого лоскута на ангиогенез. Mammoto et al. в опытах на животных убедительно продемонстрировали, что сдавливание слизистой у мышей, появляющееся в результате её растяжения, значительно снижает выработку VEGF и, как следствие, ухудшает ангиогенез в десневом лоскуте [34,35].

Вскоре после этого наблюдалась также убыль костной ткани [34,35]. Pini Prato et al. подтвердили эти наблюдения своим рандомизированным контролируемым клиническим исследованием, в котором измерялся диапазон значений натяжения десневого лоскута, смещаемого в коронарном направлении, перед тем, как на него накладывались швы, и влияние величины этого натяжения на результаты коррекции рецессий [36]. Статистический анализ продемонстрировал, что минимальное натяжение лоскута (в диапазоне 0-0,4 г) приводило к лучшим результатам лечения, чем его более сильное натяжение (от 4 до 7 г). В настоящее время механизм этого влияния, в целом, получил свое объяснение, и с ним приходится сталкиваться, в том числе, в сфере челюстно-лицевой реконструкции костной ткани [36]. В частности, ведущие специалисты в данной области объясняют успех вертикальной костной аугментации отсутствием натяжения и напряжений в лоскуте после закрытия раны и, в целом, более щадящим характером подобных процедур по отношению к клеткам[37].

Таблица 8.2 Эффект от использования PRF при лечении десневых рецессий (CAF = коронарное смещение десневого лоскута; PRF = обогащенный тромбоцитами фибрин; EMD = производные эмалевого матрикса; CTG = соединительнотканый аутоотрансплантат; DLSBF = двойной латеральный скользящий мостовидный лоскут; AM = амниотическая мембрана).

Автор, год	Тип исследования	Кол-во пациентов	Период заживления	Группы	Десневое покрытие (%)	Величина Р
Aroca (2009)	Split-mouth; Класс I или II по Миллеру	20	6 месяцев	CAF CAF + PRF	91.5 80.7	<0.004
Jankovic (2010)	Split-mouth; Класс I или II по Миллеру	20	12 месяцев	CAF+EMD CAF + PRF	70.5 72.1	н/д
Aleksic (2010)	Split-mouth; Класс I или II по Миллеру	19	12 месяцев	CAF+CTG CAF + PRF	88.6 79.9	н/д
Jankovic (2012)	Split-mouth; Класс I или II по Миллеру	15	6 месяцев	CAF + CTG CAF + PRF	88.7 92	н/д
Padma (2013)	Split-mouth; Класс I или II по Миллеру	15	1, 3, 6 месяцев	CAF CAF + PRF	68.4 100	<0.0001
Eren (2014)	Split-mouth; Класс I или II по Миллеру	22	6 месяцев	CAF + CTG CAF + PRF	94.2 92.7	н/д
Tunalıota (2015)	Split-mouth; Класс I или II по Миллеру	22	12 месяцев	CAF+CTG CAF + PRF	77.4 76.6	н/д
Thamaraiselvan (2015)	Split-mouth; Класс I или II по Миллеру	20	3 и 6 месяцев	CAF CAF + PRF	65 74.2	н/д
Gupta (2015)	Split-mouth; Класс I или II по Миллеру	26	3 и 6 месяцев	CAF CAF + PRF	86.6 91	н/д
Keceli (2015)	Split-mouth; Класс I или II по Миллеру	40	3 и 6 месяцев	CAF + CTG CAF + CT G + PRF	79.9 89.6	<0.05
Dogan (2015)	Split-mouth; Класс I или II по Миллеру	20	6 месяцев	CAF CAF + PRF	82.1 86.7	н/д
Rajaram (2015)	Split-mouth; Класс II по Миллеру	20	12 и 24 месяцев	DLSBF DLSBF + PRF	80 78.8	н/д
Agarwal (2016)	Split-mouth; Класс I или II по Миллеру	30	3 и 6 месяцев	CAF CAF + AM CAF + PRF	33 36 56	<0.05

8.3.2 Фактор объёма

С целью получения клинически значимого эффекта фибростимулирования при использовании PRF, необходимо добиться максимальной концентрации лейкоцитов и тромбоцитов в нём - это увеличивает количество высвобождаемых из него факторов роста. Эти факторы заключены в плотном и структурированном фибриновом матриксе и высвобождаются на протяжении 10-15 дней (средний период резорбции PRF-мембран). Поэтому качество и количество тканей, получаемых по итогам пластической операции, зависит, в частности, от количества используемого PRF.

Ghanaati et al. исследовали количественное содержание и распределение различных клеточных популяций в PRF [38]. Применением пониженных скоростей центрифугирования, как описано в главе 3, возможно получить повышенную концентрацию тромбоцитов и лейкоцитов в объёме PRF-матрикса. Итоги данного исследования хорошо коррелируют с выводами из нашего клинического опыта: мы обнаружили, что использование 3-4 слоев PRF-мембран на каждую пару зубов увеличивает предсказуемость клинических результатов фибростимулирования.

8.4 FASTP: особенности хирургической техники

Данная техника предложена в качестве упрощённой версии протокола субпериостального доступа через вертикальный вестибулярный разрез (см. далее) - адаптированного варианта туннельной техники пластики десны (в аспекте размещения материала для аугментации).

8.4.1. Техника получения лоскута

Через вертикальный разрез десны производится отслаивание полнослойного десневого лоскута посредством поднадкостничного иссечения тканей в горизонтальном (мезио-дистальном) и вертикальном (апикально-коронарном) направлениях, с последующей возможностью его пассивного смещения (то есть без натяжения), вместе с десневыми сосочками, в коронарном направлении.

8.4.2 Препарирование и деконтаминация шеек зубов

Подготовка корней производится по тем же показаниям, что и при других процедурах десневой пластики, описываемым ниже. Следует произвести тщательное плоское или вогнутое препарирование поверхности шеек зубов для возможности размещения большего объёма PRF с как можно меньшим натяжением лоскута, что способствует замедлению резорбции мембраны (принцип биотенсегрити) (рис. 8.3).

Деконтаминация поверхности зубов производится 17% раствором ЭДТА/EDTA (двойным нанесением на две минуты), что позволяет удалить слой загрязнений, оставшихся после этапа препарирования, и экспонировать дентинные канальцы, повышая, таким образом, качество будущего прикреплёния мягких тканей (рис. 8.4).

8.4.3 Объёмная укладка PRF-мембран

С целью получения лучших результатов для каждой пары зубов рекомендуется использовать 3-4 PRF-мембраны. Укладку мембран следует начинать с дистальных сторон зубов по направлению к мезиальным, что обеспечивает равномерное объёмное распределение мембран (рис. 8.5-8.7). Свободное положение лоскута, без натяжений, и плотная упаковка мембран позволяют произвести его естественное смещение в коронарном направлении - без дополнительного натяжения. Это является главным преимуществом концепции биотенсегрити.

8.4.4 Наложение швов

1. Наложение матрасных швов, проходящих через надкостницу, с апикальной стороны лоскута, имеет ключевое значение и преследует две цели (рис. 8.8):

- a) избежать краевого натяжения PRF-мембран, вызванного наложением швов.
- b) препятствовать смещению мембран под лоскутом, фиксируя и стабилизируя их положение на поверхности шеек зубов.

2. Для фиксации вертикального (коронарного) смещения лоскута используются интерпроксимальные вертикальные слинг-швы, и перекрытие шеек зубов десневым лоскутом обеспечивается без какого-либо давления на него, и, таким образом, уменьшается риск преждевременной резорбции PRF-мембран (рис. 8.9).

Клиническая воспроизводимость процедуры коррекции десневой рецессии, сопровождающейся увеличением объёма кератинизированной ткани, зависит от (рис. 8.10-8.12):

- 1. Всестороннего понимания механизма действия PRF и биологических принципов проводимой процедуры
- 2. Точного следования хирургическому протоколу, который базируется на следующих обязательных условиях:
 - На снятии напряжений с десневого лоскута;
 - На обеспечении лёгкого доступа для укладки PRF-мембран и их позиционировании на оголённых участках корней;
 - На физиологическом смещении лоскута ("биотенсегрити");
 - На пассивной (без напряжений) фиксации полученного положения лоскута.



Рис. 8.3 Препарирование шеек зубов производится ротационными инструментами и завершается специальными инструментами.



Рис. 8.4 Деконтаминация шеек зубов. 17% раствор ЭДТА наносится в два приёма и выдерживается по две минуты.



Рис. 8.6 Получение десневого лоскута. Отслаивание полнослойного слизисто-надкостничного лоскута производится посредством инструментального доступа сквозь единственный вертикальный надрез на десне. Полученный лоскут может быть смещен без создания напряжений и обеспечивает пространство для размещения нескольких PRF-мембран.

8.5 Заключение

Клиническая практика показывает, что использование PRF при коррекции десневых рецессии ускоряет регенерацию и улучшает качество формирующихся мягких тканей. Техника FASTP для коррекции десневых рецессий с помощью PRF основана на этих его свойствах. Данная хирургическая процедура основывается на понимании безопасных биологических принципов, используемых в медицине и на их трансляции в стоматологическую практику. Хотя эта инновационная хирургическая техника появилась лишь недавно, она обладает большим потенциалом для будущих клинических и гистологических исследований для валидации результатов её применения в долгосрочной перспективе.



Рис. 8.5 В зонах проксимальных контактов зубов наносится текучий композитный материал, без предварительного травления или бондинга. После отверждения композита зубы оказываются соединёнными вспомогательными "мостиками" - для расположения швов. Отсутствие бондинга упрощает удаление композита после снятия швов.



Рис. 8.7 Укладка PRF-мембран. Рекомендуется использовать 3-4 мембраны для каждой пары зубов. Укладка мембран приводит к естественному коронарному смещению десневого лоскута, без напряжений, в соответствии с принципами биотенсегрити.



Рис 8.8 Наложение швов. В апикальной зоне лоскута используются глубокие швы, чтобы зафиксировать положение PRF-мембран ближе к волокнам периодонтальной связки и предотвратить смещение лоскута вследствие работы жевательных мышц.

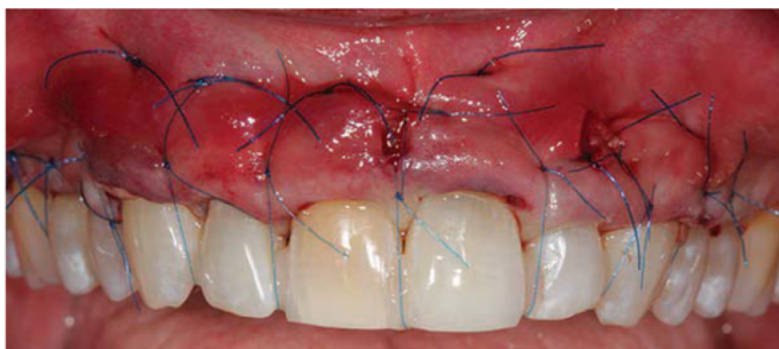


Рис. 8.9 Наложение швов. В интерпроксимальных зонах десневого лоскута используются вертикальные слинг-швы, проходящие поверх композитных мостиков в зонах проксимальных контактов зубов. Эти швы фиксируют лоскут в положении, перекрывающим оголенные шейки зубов.



Рис. 8.10 Вид через три недели после операции. Обратите внимание на десневое перекрытие корней и заметное увеличение объема мягких тканей.



Рис. 8.11 Вид через два года после операции. Обратите внимание на достигнутый эффект коррекции вертикального десневого перекрытия шеек зубов. Зондирование не выявило глубину десневых борозд, превышающую 2 мм.



Рис. 8.12 Вид через два года после операции. Обратите внимание на топографию десны и её объём. Оголения шеек зубов не наблюдается. Прикрепление десны восстановлено, и деформации десны устранены.

Список литературы

- 1 Miller A, Brunelle J, Carlos J, Brown L, L'oeH. Oral health of United States adults. The national survey of oral health in US employed adults and seniors. 1985;86:11.
- 2 Albandar J, Kingman A. Gingival recession, gingival bleeding, and dental calculus in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. Journal of periodontology. 1999;70(1):30-43.
- 3 Sabarinathan J, Prabhu M, Lui LT, Chung V, Lin TS, Chew V, et al. Prevalence of Gingival Recession among the Different Races of Patients Reporting to Penang International Dental College. International Journal of Dental Sciences and Research. 2014;2(4A):1-3.
- 4 Francetti L, Del Fabbro M, Calace S, Testori T, Weinstein RL. Microsurgical treatment of gingival recession: A controlled clinical study. The International journal of periodontics & restorative dentistry. 2005;25(2):181-8.
- 5 Oates TW, Robinson M, Gunsolley JC. Surgical therapies for the treatment of gingival recession. A systematic review. Annals of Periodontology. 2003;8(1): 303-20.
- 6 Chambrone L, Chambrone LA, Frias EGV, Gonzalez MAS, Mancini E, Mendoza G, et al. Rationale for the Surgical Treatment of Single and Multiple Recession-Type Defects. Evidence-Based Periodontal and

- Peri-Implant Plastic Surgery: Springer; 2015. p. 45–145.
- 7 Tatakis DN, Chambrone L, Allen EP, Langer B, McGuire MK, Richardson CR, et al. Periodontal soft tissue root coverage procedures: A consensus report from the AAP Regeneration Workshop. *Journal of periodontology*. 2015;86(2-s):S52–S5.
- 8 Jepsen K, Jepsen S, Zucchelli G, Stefanini M, Sanctis M, Baldini N, et al. Treatment of gingival recession defects with a coronally advanced flap and a xenogeneic collagen matrix: a multicenter randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40(1):82–9.
- 9 Sali DD, Pauline George J. Demineralized Freeze Dried Bone Allograft With Amniotic Membrane in the Treatment of Periodontal Intrabony Defects-12 Month Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of periodontology*. 2016(0):1–18.
- 10 Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky C, et al. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. *Journal of clinical periodontology*. 2016;43(8):668–83.
- 11 Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;62(4):489–96.
- 12 Hamdan AAS, Loty S, Isaac J, Bouchard P, Berdal A, Sautier JM. Platelet-poor plasma stimulates the proliferation but inhibits the differentiation of rat osteoblastic cells in vitro. *Clinical oral implants research*. 2009;20(6):616–23.
- 13 Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie*. 2001;42(55):e62.
- 14 Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006;101(3):e56–e60.
- 15 Aroca S, Keglevich T, Barbieri B, Gera I, Etienne D. Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study. *Journal of periodontology*. 2009;80(2):244–52.
- 16 Aleksić Z, Janković S, Dimitrijević B, Divnić-Resnik T, Milinković I, Leković V. [The use of platelet-rich fibrin membrane in gingival recession treatment]. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2009;138(1-2):11–8.
- 17 Jankovic S, Aleksic Z, Klokkevold P, Lekovic V, Dimitrijevic B, Barrie Kenney E, et al. Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 2012;32(2):165.
- 18 Tunalı M, Özdemir H, Arabacı T, Gürbüz B, Pıkdöken ML, Fıratlı E. Clinical evaluation of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of multiple adjacent gingival recession defects: a 12-month study. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2015;35(1).
- 19 Agarwal SK, Jhingran R, Bains VK, Srivastava R, Madan R, Rizvi I. Patient-centered evaluation of microsurgical management of gingival recession using coronally advanced flap with platelet-rich fibrin or amnion membrane: A comparative analysis. *European journal of dentistry*. 2016;10(1):121–33.
- 20 Aleksic Z, Jankovic S, Dimitrijevic B, Divnic-Resnik T, Milinkovic I, Lekovic V. [The use of platelet-rich fibrin membrane in gingival recession treatment]. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2010;138(1-2):11–8.
- 21 Aroca S, Keglevich T, Barbieri B, Gera I, Etienne D. Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study. *Journal of periodontology*. 2009;80(2):244–52.

- 22 Dogan SB, Dede FO, Balli U, Atalay EN, Durmuslar MC. Concentrated growth factor in the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2015;42(9):868–75.
- 23 Eren G, Atilla G. Platelet-rich fibrin in the treatment of localized gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Clinical oral investigations*. 2014;18(8): 1941–8.
- 24 Gupta S, Banthia R, Singh P, Banthia P, Raje S, Aggarwal N. Clinical evaluation and comparison of the efficacy of coronally advanced flap alone and in combination with platelet rich fibrin membrane in the treatment of Miller Class I and II gingival recessions. *Contemporary clinical dentistry*. 2015;6(2):153–60.
- 25 Jankovic S, Aleksic Z, Klokkevold P, Lekovic V, Dimitrijevic B, Kenney EB, et al. Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2012;32(2):e41–e50.
- 26 Jankovic S, Aleksic Z, Milinkovic I, Dimitrijevic B. The coronally advanced flap in combination with platelet-rich fibrin (PRF) and enamel matrix derivative in the treatment of gingival recession: a comparative study. *The European journal of esthetic dentistry : official journal of the European Academy of Esthetic Dentistry*. 2010;5(3):260–73.
- 27 Keceli HG, Kamak G, Erdemir EO, Evginer MS, Dolgun A. The Adjunctive Effect of Platelet-Rich Fibrin to Connective Tissue Graft in the Treatment of Buccal Recession Defects: Results of a Randomized, Parallel-Group Controlled Trial. *Journal of periodontology*. 2015;86(11):1221–30.
- 28 Padma R, Shilpa A, Kumar PA, Nagasri M, Kumar C, Sreedhar A. A split mouth randomized controlled study to evaluate the adjunctive effect of platelet-rich fibrin to coronally advanced flap in Miller's class-I and II recession defects. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2013;17(5):631–6.
- 29 Rajaram V, Thyegarajan R, Balachandran A, Aari G, Kanakamedala A. Platelet Rich Fibrin in double lateral sliding bridge flap procedure for gingival recession coverage: An original study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2015;19(6):665–70.
- 30 Thamaraiselvan M, Elavarasu S, Thangakumaran S, Gadagi JS, Arthie T. Comparative clinical evaluation of coronally advanced flap with or without platelet rich fibrin membrane in the treatment of isolated gingival recession. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2015;19(1):66–71.
- 31 Tunaliota M, Ozdemir H, Arabaciota T, Gurbuzer B, Pikkoken L, Firatli E. Clinical evaluation of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of multiple adjacent gingival recession defects: a 12-month study. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2015;35(1):105–14.
- 32 Karring T, Lang N, Löe H. The role of gingival connective tissue in determining epithelial differentiation. *Journal of periodontal research*. 1975;10(1):1–11.
- 33 Ingber DE. Tensegrity-based mechanosensing from macro to micro. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2008;97(2):163–79.
- 34 Mammoto T, Jiang A, Jiang E, Mammoto A. Platelet rich plasma extract promotes angiogenesis through the angiopoietin1-Tie2 pathway. *Microvascular research*. 2013;89:15–24.
- 35 Mammoto A, Connor KM, Mammoto T, Yung CW, Huh D, Aderman CM, et al. A mechanosensitive transcriptional mechanism that controls angiogenesis. *Nature*. 2009;457(7233):1103–8.
- 36 Pini Prato G, Pagliaro U, Baldi C, Nieri M, Saletta D, Cairo F, et al. Coronally advanced flap procedure for root coverage. Flap with tension versus flap without tension: a randomized controlled clinical study. *Journal of periodontology*. 2000;71(2):188–201.

- 37 Marx RE, Shellenberger T, Wimsatt J, Correa P. Severely resorbed mandible: predictable reconstruction with soft tissue matrix expansion (tent pole) grafts. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2002;60(8):878–88.
- 38 Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *The Journal of oral implantology*. 2014;40(6):679–89.
- 39 Zadeh HH. Minimally invasive treatment of maxillary anterior gingival recession defects by vestibular incision subperiosteal tunnel access and platelet-derived growth factor BB. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 2011;31(6):653.
- 40 Stimmelmayer M, Allen EP, Gernet W, Edelhoff D, Beuer F, Schlee M, et al. Treatment of Gingival Recession in the Anterior Mandible Using the Tunnel Technique and a Combination Epithelialized-Subepithelial Connective Tissue Graft—A Case Series. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2011;31(2).

Применение обогащенного тромбоцитами фибрина для регенерации тканей периодонта и лечения проникающих и фуркационных дефектов альвеолярной кости

Ричард Дж. Мирон, Брайан Л. Мили, Хом-Лей Ванг

Краткое содержание главы

В последние 20 лет в пародонтологии наблюдался рост интереса к использованию биоматериалов и факторов роста для регенерации костной ткани при менеджменте проникающих и фуркационных дефектов альвеолярного отростка. С этой целью был предпринят ряд новаторских исследований применения барьерных мембран, по итогам которых было введено понятие "направленная тканевая регенерация" (GTR), как с использованием материалов для костной аугментации, так и без них. Факторы роста и биологические агенты были предложены в качестве средств для менеджмента проникающих и фуркационных костных дефектов примерно 20 лет назад, вслед за появлением рекомбинантного человеческого тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и производных эмалевого матрикса (EMD). Кроме того, в аспекте регенерации тканей периодонта и лечения костных дефектов изучалось применение различных тромбоцитарных концентратов, включая обогащенную тромбоцитами плазму (PRP) и обогащенный тромбоцитами фибрин (PRF). Достижения последнего десятилетия в производстве тромбоцитарных концентратов привели к появлению PRF, содержащего супрафизиологические концентрации аутологичных факторов роста и не требующего применения антикоагулянтов. Основа PRF - фибриновый матрикс - способствует ангиогенезу и формированию кровяного сгустка при лечении пародонтальных карманов. В данной главе рассматриваются итоги более чем 20 рандомизированных клинических исследований, в которых PRF использовался для лечения проникающих и фуркационных костных дефектов. Кроме того, приводятся результаты сравнительных исследований, демонстрирующих, что PRF может использоваться в качестве недорогого средства для лечения пародонтальных карманов и нарушений уровня прикрепления десны - как сам по себе, так и в сочетании с другими материалами для регенерации тканей периодонта.

Основные тезисы главы

- Что подразумевается под истинной регенерацией периодонта?
- Почему регенерация периодонта - более сложный процесс, чем костная регенерация?
- Какие средства пародонтальной регенерации предлагаются сегодня на рынке?
- Каковы итоги рандомизированных клинических исследований применения PRF для лечения проникающих костных дефектов?
- Сравнение эффекта от использования PRF с результатами применения имеющихся на сегодняшний день стандартных средств лечения в пародонтологии

- Направление будущих исследований применения PRF для регенерации периодонта

9.1 Введение

Периодонт представляет собой сложный функциональный комплекс, состоящий из нескольких типов тканей, связывающих зуб с окружающей его альвеолярной костью. В частности, это шарпеевы волокна, соединяющие цемент зуба, через пародонтальную связку, с пучковой костью альвеолярного отростка (рис. 9.1) [1,2]. Периодонт выступает в качестве гибкой защитной системы, состоящей из различных типов клеток, отвечающих за

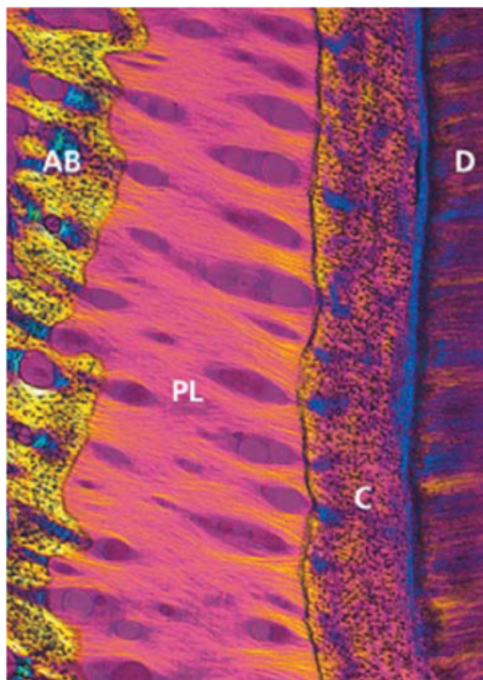


Рис. 9.1 Снимок периодонтальной связки (PL), полученный в поляризованном свете с применением микроскопа. Между поверхностью цемента зуба (C) и альвеолярной костью (AB) видны пучки волокон коллагена. D - дентин. Недекальцинированный и неокрашенный препарат поперечного сечения зуба. Источник: Bosshardt et al. 2015 [2]. Воспроизводится с разрешения John Wiley & Sons.

стабильность и структурную целостность пародонта. Во многих публикациях в специальной литературе подчеркивается, что неспособность предотвратить инфицирование пародонта патогенными микроорганизмами может стать причиной развития пародонтита и постепенного разрушения периодонтальных структур [1].

Болезни пародонта - одни из самых распространенных патологий человеческого организма. Они начинаются как поверхностное воспаление десны, без потери её прикрепления или убыли костной ткани (гингивит). На более поздних стадиях наблюдается нарушение прикрепления десны с последующим разрушением костной ткани (пародонтит). При изучении распространения данного заболевания в национальных масштабах, проведенном в США, обнаружено, что им страдает более 47% взрослого населения [3]. Кроме того, было выявлено, 38,5% населения имеет среднюю или тяжелую форму пародонтита. Данный факт вызывает наибольшее беспокойство, поскольку прогресси-

рующий пародонтит труднее поддается лечению, а поврежденные ткани - регенерации.

В настоящее время борьба с пародонтитом приобретает всё большее значение. Обзоры и эпидемиологические исследования показывают, что пародонтит является одним из факторов развития ряда заболеваний - например, сердечно-сосудистых (инфаркта миокарда и инсульта), диабета, ожирения, а также может стать причиной преждевременных родов [4]. Таким образом, данное заболевание требует пристального внимания как со стороны стоматологов, так и со стороны врачей других специальностей. Кроме того, необходим дальнейший поиск методов регенерации тканей, страдающих при пародонтите [5-7]. Поскольку истинная регенерация тканей пародонта подразумевает не только регенерацию периодонтальной связки, но и окружающей зуб альвеолярной кости, а также цемента зуба и прилегающих мягких тканей, и, кроме того, формирование новых соединительных и эпителиальных тканей, именно она должна быть целью лечения, для успешного проведения и предсказуемости результатов которого всё ещё требуются дополнительные исследования. В данной главе мы познакомим вас с результатами исследований, проведенных за последние годы, в которых изучалось применение барьерных мембран и материалов для костной аугментации с целью регенерации пародонта. Кроме того, мы расскажем, как в последнее время факторы роста и биоактивные агенты стали предпочтительным выбором средств регенерации тканей при проникающих и фуркационных дефектах альвеолярной кости. В завершении главы мы сосредоточимся на результатах рандомизированных клинических исследований применения тромбоцитарных концентратов для лечения и регенерации указанных дефектов.

9.2 Роль барьерных мембран в регенерации периодонта

Применение барьерных мембран для направленной тканевой регенерации (GTR) стало одним из первых средств, использованных для регенерации тканей периодонта. На первых порах существовало мнение, что для оптимизации регенерации периодонта необходимо отделить клетки периодонтальной связки и альвеолярной кости от покрывающих их мягких тканей (эпителия или соединительной ткани), чтобы они не препятствовали заполнению дефектов периодонта растущими популяциями клеток. В 1982 г. Nyman et al. впервые продемонстрировали данную концепцию, применив лабораторный фильтр из ацетата целлюлозы компании Millipore

в качестве сепаратора, отделяющего структуры периодонта от покрывающих его мягких тканей [8]. К настоящему времени разработано множество барьерных мембран, имеющих различное происхождение и ряд важных свойств, включающих биосовместимость с тканями организма-хозяина, способность к поддержанию необходимого пространства для регенерации, механическую прочность и возможность полной резорбции в организме. Эти свойства считаются необходимыми для проведения направленной тканевой регенерации при менеджменте проникающих и фуркационных костных дефектов.

Хотя уже в первых исследованиях применения барьерных мембран удалось добиться улучшения уровня десневого прикрепления [9], данный метод требовал проведения второй хирургической операции для удаления мембраны, что ухудшало ряд показателей, получаемых по итогам регенеративной процедуры [10]. Это зачастую перевешивало положительный эффект от лечения и, со временем, для данной цели были разработаны и стали применяться резорбируемые коллагеновые мембраны [11]. Сегодня на рынке имеется широкий выбор таких мембран - различного происхождения и с различной заявленной степенью резорбции - наиболее удовлетворяющих современным клиническим требованиям. Всё же, полной регенерации тканей периодонта с использованием одних только барьерных мембран достичь невозможно.

9.3 Роль заменителей костной ткани в регенерации тканей периодонта

В последние годы мы наблюдали эволюцию материалов для костной аугментации. Первые материалы такого рода служили в качестве пассивных поддерживающих структур, основным требованием к которым была их биосовместимость, однако достижения в области инжиниринга тканей привели к появлению широкого спектра материалов, каждый из которых имеет свои достоинства и недостатки. Сегодня мировой объем продаж таких материалов превышает 3 млрд долларов США в год и, по мере старения населения, число процедур с применением заменителей костной ткани при лечении таких заболеваний, как остеопороз или артрит, а также последствий опухолей или травм продолжает расти [12]. Материалы для костной аугментации принято подразделять на 4 группы: аутографты, аллографты, ксенографты и аллопласты. Применение аутогенной костной ткани принято в качестве золотого стандарта для широкого спектра процедур аугментации [13], однако она слишком быстро поглощается организмом, что делает её неэффективной для регенерации проникающих дефектов кости. Кроме того, доступное количество такого рода материала ограничено, что также является его существенным недостатком. Поэтому в качестве основной альтернативы обычно используют аллографты



Figure 9.2

Рис. 9.2 Схематическое изображение, иллюстрирующее принцип направленной тканевой регенерации. С целью предотвращения роста клеток десны в апикальном направлении создаётся пространство, ограниченное барьерной мембраной, которое постепенно заполняется растущими популяциями клеток периодонтальной связки и альвеолярной кости. Источник: Bosshardt et al. 2015 [2]. Воспроизводится с разрешения John Wiley & Sons.

из тканей умерших людей. Замороженный, свежезамороженный, лиофилизированный костный аллогraft (FDDBA) и деминерализованный лиофилизированный аллогraft (DFDBA) успешно применяются для регенерации проникающих и фуркационных костных дефектов [14–17]. И, поскольку в ряде стран запрещено использование аллогraftов, для данной цели также широко применяются ксенографты из тканей животных [18–22]. Кроме того, в последнее время получили распространение аллопласты - синтетические материалы, такие как гидроксипатит и бета-трикальцийфосфат. Хотя они обладают рядом преимуществ по сравнению с обычным кюретажем пародонтальных карманов (OFD) [23–29], многие специалисты не до конца одобряют их использование, предпочитая им аллогraftы и ксенографты.

9.4 Применение биологических агентов/факторов роста для регенерации периодонта

Использование биологических агентов, таких как факторы роста, способствующих регенерации тканей периодонта, в последнее десятилетие набирает все большую популярность в пародонтологии. Ряд исследований в середине 1990х гг. был направлен на разработку средств доставки в организм факторов роста, призванных способствовать периодонтальной регенерации. Поскольку регенерация тканей периодонта - гораздо более сложный процесс, чем регенерация большинства прочих тканей - из-за того, что периодонт состоит из множества типов тканей и клеток различного эмбрионального происхождения, то изучалась возможность использования для её проведения различных биологических агентов, в том числе производных эмалевого матрикса (EMD), рекомбинантного тромбоцитарного фактора роста BB (rhPDGF-BB), рекомбинантного человеческого фактора роста фибробластов-2 (rhFGF-2), костных морфогенетических белков (BMP-2 и BMP-7), терипаратида — рекомбинантного человеческого паратиреоидного гормона (PTH) и дифференциального фактора роста-5 (GDF-5), а также PRP и PRF. Понимание процессов формирования цемента зуба привело к появлению EMD, которые содержат белки, преимущественно амелогенины, призванные создавать условия, близкие к таковым при нормальном формировании тканей [30–34]. RhPDGF получил одобрение FDA и стал первым фактором роста такого рода, нашедшим применение в медицине в общем и в стоматологии в частности [35, 36]. В основном, он

способствует быстрой миграции и пролиферации клеток, а также процессу ангиогенеза в раневых областях. Кроме того, рандомизированные клинические исследования продемонстрировали положительный эффект от его использования при лечении проникающих костных дефектов у людей [37–48].

Происходящие из мегакариоцитов, тромбоциты - небольшие клетки неправильной формы с диаметром 2–4 мкм. Цикл жизни тромбоцитов составляет от 8 до 12 дней, а их нормальная концентрация в крови - от 150 000 до 400 000 клеток на 1 мкл. Они играют ключевую роль в гемостазе и являются естественным источником факторов роста, что делает их главным участником процесса заживления ран. В зависимости от техники получения, существует несколько видов тромбоцитарных концентратов, среди которых можно выделить обогащенную тромбоцитами плазму (PRP), чистую обогащенную тромбоцитами плазму (P-PRP), плазму, обогащенную тромбоцитами и лейкоцитами (L-PRP) и обогащенный тромбоцитами фибрин (PRF). Потенциал этих субстанций в качестве биологических агентов в пародонтологии базируется на факторах роста, содержащихся в альфа-гранулах тромбоцитов, таких как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), тромбоцитарный ангиогенный фактор, а также трансформирующий фактор роста бета (TGFB) [49]. Альтернативное получение натурального, аутологичного PDGF стало возможным с появлением PRP - естественного источника факторов роста, содержащихся в тромбоцитах, отделяемых от цельной крови в результате центрифугирования. Поначалу PRP активно использовалась многими специалистами челюстно-лицевой хирургии [50–52] и с тех пор широко применяется для регенерации проникающих костных дефектов - как правило, в сочетании с заменителями костной ткани [18, 53–67]. Поскольку результаты исследований несколько противоречат друг другу, специалисты склонны относить это на счёт использования антикоагулянтов при получении PRP.

9.5 Обогащенный тромбоцитами фибрин (PRF) как потенциальный аутологичный биологический агент для регенерации тканей периодонта

Положительные результаты применения PRF для регенеративных процедур натолкнули некоторых специалистов на мысль, что PRF, натуральный тромбоцитарный концентрат без использования антикоагулянтов, смог бы улучшить эти результаты. PRF отличается от своего предшественника, PRP, не только отсутствием антикоагулянтов, но, что более важно, простотой приготовления (при котором проводится лишь один цикл центрифугирования меньшей продолжительности, по сравнению с двумя циклами при производстве PRP) [68]. Всего выделяется три дополнительных преимущества, определяющих рост популярности PRF. Во-первых, PRF представляет собой фибриновый матрикс, способствующий образованию кровяного сгустка и заживлению тканей [69]. Во-вторых, высвобождение содержащихся в PRF факторов роста происходит медленнее, чем в PRP, поэтому их участие в регенерации продолжается дольше [70]. Кроме того, PRF содержит лейкоциты и макрофаги - клетки, известные своей ролью в иммунной защите организма [71, 72]. Поскольку дефекты периодонта являются следствием инфицирования патогенными микроорганизмами, есть мнение, что содержащий белые кровяные тельца PRF действует в качестве матрикса, который резистентен проникновению патогенных микробов и способен сам бороться с ними.

9.6 Регенерация проникающих костных дефектов с использованием PRF: результаты рандомизированных клинических исследований

К настоящему времени было проведено 17 рандомизированных клинических исследований (RCT), в которых изучалось применение PRF для заживления и регенерации проникающих костных дефектов периодонта [73–89]. В ряде исследований сравнивался эффект от сочетания PRF и кюретажа пародонтальных карманов (OFD) с эффектом от исключительного применения OFD, а также использование PRF в комбинациях с различными биоматериалами и/или антибиотиками (табл. 9.1). В Таблице 9.1 представлены клиниче-

ские данные, демонстрирующие уменьшение глубины пародонтальных карманов (PPD) и увеличение клинического уровня прикрепления десны (CAL) по итогам терапии с применением PRF. Во всех 17 исследованиях было обнаружено, что дополнительное использование PRF привело к уменьшению глубины пародонтальных карманов и к увеличению клинического уровня прикрепления десны по сравнению с исключительным применением OFD (табл. 9.1). В двух исследованиях, в которых сравнивается менеджмент дефектов альвеолярной кости с использованием PRF и с применением материала для аугментации костной ткани (DFDBA), не обнаружено существенных различий в результатах лечения (рис. 9.3 - 9.11) [80, 85]. В трех исследованиях было обнаружено, что использование PRF в сочетании с материалами для аугментации костной ткани продемонстрировало лучшие результаты по сравнению с исключительным применением PRF [73, 75, 86]. Ещё в одном исследовании было показано, что дополнительное использование PRF в сочетании с барьерными мембранами показало лучшие результаты, чем при исключительном применении мембран - в плане уменьшения PPD и увеличения CAL в местах проникающих дефектов альвеолярной кости [77]. В недавнем исследовании добавление PRF к EMD не привело к улучшению результатов лечения, по сравнению с группой, где использовались только EMD [84].

В целом можно сделать вывод, что во всех рассматриваемых рандомизированных клинических исследованиях применение PRF привело к статистически значимому увеличению CAL и уменьшению PPD, по сравнению с исключительным применением кюретажа пародонтальных карманов, и PRF может сочетаться с материалами для костной аугментации или барьерными мембранами - для дальнейшего улучшения результатов лечения. Лишь сочетание PRF с EMD не привело к заметному эффекту. Несмотря на большое количество рандомизированных клинических исследований, проведённых к настоящему времени (17 шт.), ни одно из них не содержит данных гистологических анализов, подтверждающих, что полученные результаты характеризуются истинной регенерацией периодонта, а не её «простым» заживлением (рис. 9.12). Этот факт диктует необходимость дальнейших исследований.

Таблица 9.1 Эффект от применения PRF при лечении проникающих костных дефектов (PPD = глубина пародонтальных карманов; CAL = клинический уровень прикрепления десны; OFD = кюретаж пародонтальных карманов; PRF = обогащенный тромбоцитами фибрин; DFDBA = деминерализованный лиофилизированный костный аллогraft; MF = метформин; HA = гидроксиапатит; RSV = розувастатин; DBM = деминерализованный костный матрикс; ALN = алендронат; ATV = аторвастатин; EMD = производные эмалевого матрикса). Данные исследований демонстрируют значительную разницу в результатах лечения между опытными и контрольными группами.

Автор, год	Кол-во дефектов	Период заживления	Группы	ΔPPD (мм)	CAL (мм)	Величина P
Thorat (2011)	32	9 мес.	OFD OFD + PRF	3.56 4.56	2.13 3.69	ΔPPD: <0.01 CAL: <0.01
Sharma (2011)	56	9 мес.	OFD OFD + PRF	3.21 4.55	2.77 3.31	ΔPPD: 0.006 CAL: н/д
Pradeep (2012)	90	9 мес.	OFD OFD + PRF	2.97 3.90	2.67 3.03	ΔPPD: 0.002 GAL: н/д
Pradeep (2012)	90	9 мес.	OFD OFD + PRF	2.97 3.77	2.83 3.17	ΔPPD: 0.018 GAL: н/д
Shah (2015)	40	6 мес.	OFD + DFDBA OFD + PRF	3.70 3.67	2.97 2.97	н/д
Pradeep (2015)	120	9 мес.	OFD OFD + PRF ORF + 1% MF OFD + 1% MF + PRF	3.01 4.01 3.93 4.90	2.96 4.03 3.93 4.90	ΔPPD: <0.001 CAL: <0.001 в обеих группах
Ajwani (2015)	40	9 мес.	OFD OFD + PRF	1.60 1.90	1.30 1.80	PPD: <0.001 CAL: <0.001
Elgendy (2015)	40	6 мес.	OFD + HA OFD ++ HA + PRF	3.42 3.82	3.55 3.90	PPD: <0.02 CAL: <0.027
Agarwal (2016)	60	12 мес.	OFD + DFDBA OFD + DFDBA + PRF	3.60 4.15	2.61 3.73	PPD: <0.05 CAL: <0.05
Panda (2016)	32	9 мес.	барьерная мембрана мембрана + PRF	3.19 3.88	3.38 4.44	PPD: 0.002 CAL = 0.001
Pradeep (2016)	90	9 мес.	OFD OFD + PRF OFD + PRF + 1.2% RSV	3.10 4.03 4.90	2.47 3.30 3.93	PPD: <0.001 CAL: <0.001
Chatterjee (2016)	90	9 мес.	OFD PRF titanium PRF	3.68 5.46 6.25	4.14 6.57 6.74	PPD и CAL: <0.001 между группами 1 и 2/3 н/д между группами 2 и 3
Chandradas (2016)	36	9 мес.	OFD OFD + PRF OFD + PRF + DBM	3.00 3.82 4.25	2.25 3.27 3.92	PPD: <0.001 CAL: <0.001
Pradeep (2016)	90	9 мес.	OFD PRF PRF + ALN	2.86 3.70 4.53	3.03 4.20 5.16	PPD: <0.001 CAL: <0.001
Martande (2016)	96	9 мес.	OFD OFD + PRF OFD + PRF + 1.2% ATV	2.76 3.76 4.06	2.50 3.40 3.66	PPD и CAL: <0.001 между группами 1 и 2/3 н/д между группами 2 и 3
Chadwick (2016)	36	6 мес.	PRF DFDBA	2.12 2.00	1.03 1.16	PPD: н/д CAL: н/д
Aydemir Turkal (2016)	28	6 мес.	EMD EMD + PRF	3.88 4.00	3.29 3.42	PPD: н/д CAL: н/д



Рис. 9.3 Зондирование пародонтального кармана нижнего левого бокового резца (23D). Случай из клинической практики д-ра Джейн Чедвик. Лечение проводилось под руководством д-ра Брайана Мили (клинический случай представлен на рис. 9.3-9.11)



Рис. 9.6 Измерение глубины дефекта альвеолярной кости после отслаивания десневого лоскута и кюретажа пародонтального кармана



Рис. 9.4 Зондирование пародонтального кармана



Рис. 9.7 Укладка PRF в зоне дефекта. После укладки PRF утрамбовывается влажной марлевой салфеткой.

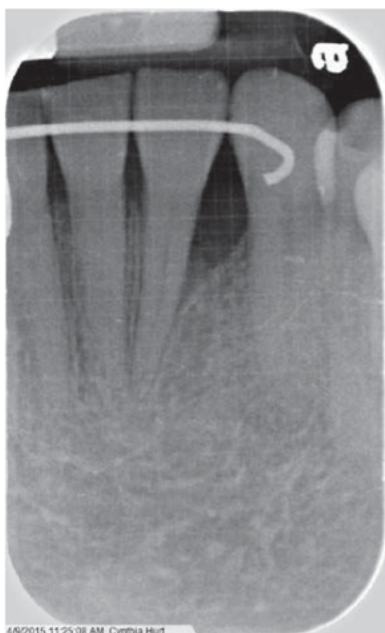


Рис. 9.5 Радиография до лечения с использованием рентгеноконтрастной координатной сетки (Fixott-Everett grid)



Рис. 9.8 Место проведения операции после наложения швов



Рис. 9.9 Зондирование десневой борозды спустя 6 месяцев после операции



Рис. 9.10 Зондирование десневой борозды спустя 6 месяцев после операции

9.7 Регенерация фуркационных дефектов с помощью PRF

Всего было проведено 4 рандомизированных клинических исследования, в которых PRF использовался для менеджмента фуркационных дефектов класса II (табл. 9.2). Во всех этих исследованиях PRF-группы показали лучшие результаты, по сравнению с контрольными группами, где применялся один лишь кюретаж пародонтальных карманов - в частности, это касалось увеличения уровня прикрепления десны [90-93]. Хотя результаты этих исследований демонстрируют потенциал PRF в плане улучшения клинических показателей, в них также отсутствуют данные гистологических анализов, которые бы подтверждали или опровергали истинность периодонтальной регенерации. И, несмотря на ряд проведенных исследований, сравнивающих результаты использования PRF для регенерации тканей периодонта при проникающих костных дефектах с результатами применения материалов для костной аугментации, барьерных мембран и биоактивных факторов, пока что нет ни одного подобного исследования, посвященного менеджменту фуркационных дефектов.

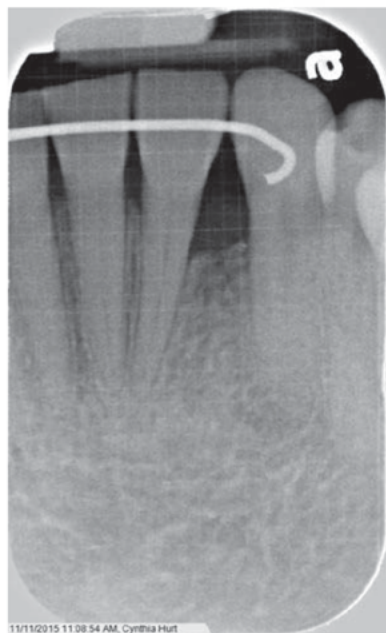


Рис. 9.11 Радиография с использованием рентгеноконтрастной координатной сетки (Fixott-Everett grid) спустя 6 месяцев после операции. Обратите внимание на частичное заполнение дефекта, представленного на рис. 9.5, костной тканью.

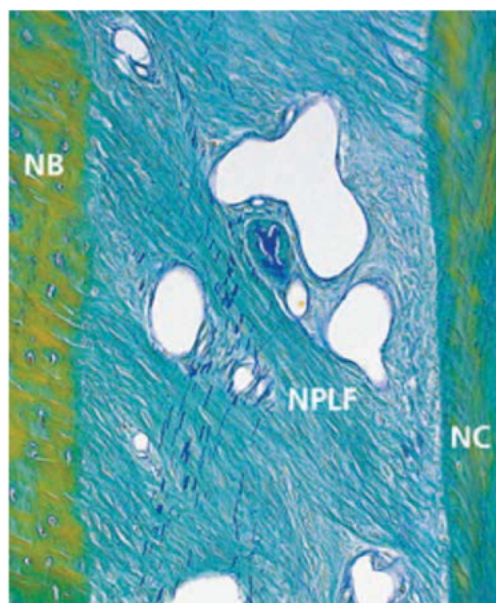


Рис. 9.12 Снимок, сделанный с помощью светового микроскопа, иллюстрирующий регенерацию периодонта, выражающуюся в сформировавшихся новых волокнах периодонтальной связки (NPLF), пронизывающих образовавшиеся новую костную ткань (NB) и новый цемент (NC). Источник: Bosshardt et al. 2015 [2]. Воспроизводится с разрешения John Wiley & Sons.

Таблица 9.2 Эффект от применения PRF при лечении фуркационных костных дефектов (CAL = клинический уровень прикрепления десны; OFD = кюретаж пародонтальных карманов; PRF = обогащенный тромбоцитами фибрин; HA = гидроксиапатит; RSV = розувастатин; ALN = алендронат).

Автор, год	Тип дефектов	Кол-во дефектов	Период заживления	Методлечения	Увеличение	
					CAL (мм)	Величина P
Sharma (2011)	Фуркац. дефекты кл. II	36	9 месяцев	OFD	1.28	<0.001
				OFD + PRF	2.33	
Bajaj (2013)	Фуркац. дефекты кл. II	72	9 месяцев	OFD	1.37	<0.05
				OFD + PRF	2.87	
Pradeep (2016)	Фуркац. дефекты кл. II	105	9 месяцев	1. OFD + плацебо-гель	1.82	<0.05 между всеми группами
				2. OFD + HA + PRF	3.31	
				3. RSV +HA + PRF	4.17	
Kanoriya (2016)	Фуркац. дефекты кл. II	72	9 месяцев	OFD	2.41	<0.05 между всеми группами
				OFD + PRF	3.69	
				OFD + PRF + 1% ALN	4.40	

9.8 Обсуждение и направление будущих исследований

Несмотря на то, что применение PRF пока не стало частью рутинной практики большинства специалистов, занимающихся лечением проникающих и фуркационных дефектов альвеолярной кости, однако на сегодняшний день проведено 21 рандомизированное клиническое исследование, посвящённое изучению регенерации тканей периодонта с использованием PRF. Регенерация периодонта является сложной задачей - в виду разнородности его тканей (цемента, периодонтальной связки и альвеолярной кости), а также того факта, что образующиеся шарпеевы волокна должны быть ориентированы в определённом направлении, чтобы обеспечивать поддерживающую функцию зубного аппарата, поэтому трудно судить об истинной роли PRF в этой регенерации, не располагая данными гистологических исследований. Тем не менее, поскольку известно, что пародонтит вызывается патогенными бактериями, увеличение числа лейкоцитов в зоне дефекта периодонта способно положительно влиять на регенерацию. И, так как ангиогенез является важным фактором тканевой регенерации, а PRF несёт в себе ряд ангиогенных и фиброгенных агентов, он способен ускорять процессы восстановления клеточных популяций периодонта [7,94]. Биологическое преимущество PRF заключается в его способности к локальному стимулированию большого количества типов клеток и вовлечению их в процесс регенерации, что способствует их

пролиферации и/или дифференцировке и оказывает потенциальный эффект на заживления твердых и мягких тканей [95,96]. Это касается клеток эндотелия, десневых фибробластов, хондроцитов и остеобластов. Известно, что положительный эффект от применения PRF во многом определяется существенным количеством высвобождающихся из него аутологических факторов роста, содержащихся в крови, однако интересно было бы сравнить их действие с эффектом от рекомбинантных белков PDGF и BMP2, одобренных в свое время FDA [35,36,97,98]. Хотя регенеративный потенциал этих белков широко освещался в специальной литературе [99–101], их стоимость и возможные проблемы с биосовместимостью и стабильностью, а также вероятность появления отёков могут заставить специалистов обратиться к аутологичным продуктам, таким как PRF [102,103]. Необходимы дальнейшие исследования рассматриваемого применения PRF. Еще одним аспектом будущих исследований должно стать изучение гистологическими методами итогов регенерации твердых и мягких тканей с использованием PRF - в частности, для их сравнения с хорошо изученным действием рекомбинантных белков. К настоящему моменту из отчётов об исследованиях можно сделать вывод, что PRF более активен в отношении регенерации мягких тканей [104]. Поскольку пародонтит характеризуется разрушением не только периодонтальной связки, но также альвеолярной кости и цемента зуба, регенеративный потенциал каждой из этих тканей должен быть исследован гистологическими методами - по крайней мере, с опытах на животных.



Рис. 9.13 Хирургический наконечник с эрбиевым лазером (Er:YAG)

Следует заметить, что простое формирование кровяного сгустка является одним из ключевых факторов успешного протекания процесса периодонтальной регенерации - при условии, что патогенные микроорганизмы были полностью деактивированы. Публикации в специальной литературе подтверждают, что образования кровяного сгустка достаточно для менеджмента большинства проникающих костных дефектов, если не требуется дополнительных средств формирования пространства для протекания регенерации [94]. При использовании в таких процедурах PRF он действует наподобие кровяного сгустка, заполняя пародонтальный карман и способствуя тканевой регенерации. Требуется дополнительные исследования, которые позволят понять, какие из факторов, содержащихся в PRF (клетки/лейкоциты, факторы роста или сам фибриновый матрикс) наиболее важны для регенерации тканей периодонта. Одно из исследований показало, что использование PRF умень-



Рис. 9.14 Эрбиевый лазер способен обеспечить оптимальную точность минимально-инвазивных вмешательств на периодонте.



Рис. 9.15 Последствия агрессивного пародонтита. Снимок сделан после получения микрохирургического доступа к тканям периодонта одного из зубов. Обратите внимание на стабильность тканей. Случай из клинической практики д-ра Фабриса Бодо.

шило проявления остеита после экстракции третьих моляров в 9,5 раз, что говорит о возможном положительном эффекте от применения PRF после удаления зубов [105]. Причиной такого эффекта могут быть содержащиеся в PRF лейкоциты. В случае проникающих костных дефектов периодонта присутствие лейкоцитов в PRF может улучшить антибактериальную защиту организма, однако данное предположение пока что не подтверждено экспериментально.

Кроме того, большие надежды возлагаются на фотодинамические инструменты - эрбиевые лазеры (Er:YAG) для деконтаминации пародонтальных карманов (рис. 9.13 и 9.14) [106]. Имеется



Рис. 9.16 Радиография до лечения: агрессивный пародонтит у курильщика 45ти лет с дефицитом витамина D. Случай из клинической практики д-ра Фабриса Бодо.



Рис. 9.17 Менеджмент пародонтита посредством микрохирургических манипуляций с применением эрбиевого лазера в сочетании с PRF. PRF-мембраны уложены в зонах проникающих костных дефектов и зафиксированы швами. Случай из клинической практики д-ра Фабриса Бодо.



Рис. 9.18 Вид через два месяца после оперативного менеджмента агрессивного пародонтита с применением безлоскутной микрохирургической техники и PRF. Обратите внимание на гигиенический статус и стабильность тканей. Случай из клинической практики д-ра Фабриса Бодо.

практика их успешного применения в сочетании с PRF (рис. 9.15-9.18). Данное направление только начинает развиваться, и специалистам предстоит выяснить регенеративный потенциал такого подхода при менеджменте дефектов периодонта и схожих последствий периимплантита. Таким образом, в большинстве рандомизированных клинических исследований было показано, что использование PRF позволяет уменьшить глубину пародонтальных карманов и увеличить уровень десневого прикрепления. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для выяснения истинного характера влияния PRF на периодонтальную регенерацию - с применением гистологических методов.

Список литературы

- 1 Bosshardt DD, Sculean A. Does periodontal tissue regeneration really work? *Periodontol 2000*. 2009;51:208–19.
- 2 Bosshardt DD, Stadlinger B, Terheyden H. Cell-to-cell communication—periodontal regeneration. *Clinical oral implants research*. 2015;26(3):229–39.
- 3 Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ, Cdc Periodontal Disease Surveillance workgroup: James Beck GDRP. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res*. 2012;91(10):914–20.
- 4 Cullinan MP, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? *Periodontol 2000*. 2013;62(1):271–86.
- 5 Grzesik WJ, Narayanan AS. Cementum and periodontal wound healing and regeneration. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(6):474–84.
- 6 Wikesjö UM, Selvig KA. Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol 2000*. 1999;19:21–39.
- 7 Wang HL, Greenwell H, Fiorellini J, Giannobile W, Offenbacher S, Salkin L, et al. Periodontal regeneration. *Journal of periodontology*. 2005;76(9):1601–22.
- 8 Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H. New attachment following surgical

- treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1982;9(4):290–6.
- 9 Pihlstrom BL, McHugh RB, Oliphant TH, Ortiz-Campos C. Comparison of surgical and nonsurgical treatment of periodontal disease. A review of current studies and additional results after 61/2 years. *J Clin Periodontol.* 1983;10(5):524–41.
- 10 AlGhamdi AS, Ciancio SG. Guided tissue regeneration membranes for periodontal regeneration—a literature review. *Journal of the International Academy of Periodontology.* 2009;11(3):226–31.
- 11 Zhang Y, Zhang X, Shi B, Miron R. Membranes for guided tissue and bone regeneration. *Annals of Oral & Maxillofacial Surgery.* 2013;Feb 01;1(1):10.
- 12 Place ES, Evans ND, Stevens MM. Complexity in biomaterials for tissue engineering. *Nature materials.* 2009;8(6):457–70.
- 13 Miron RJ, Sculean A, Shuang Y, Bosshardt DD, Gruber R, Buser D, et al. Osteoinductive potential of a novel biphasic calcium phosphate bone graft in comparison with autographs, xenografts, and DFDBA. *Clinical oral implants research.* 2015.
- 14 Fucini SE, Quintero G, Gher ME, Black BS, Richardson AC. Small versus large particles of demineralized freeze-dried bone allografts in human intrabony periodontal defects. *Journal of periodontology.* 1993;64(9):844–7.
- 15 Harasty LA, Brownstein CN, Deasy MJ. Regeneration of intrabony defects: comparing e-PTFE membrane vs. decalcified freeze dried bone allograft—a pilot study. *Periodontal clinical investigations: official publication of the Northeastern Society of Periodontists.* 1999;21(1):10–7.
- 16 Parashis A, Andronikaki-Faldami A, Tsiklakis K. Comparison of 2 regenerative procedures—guided tissue regeneration and demineralized freeze-dried bone allograft—in the treatment of intrabony defects: a clinical and radiographic study. *Journal of periodontology.* 1998;69(7):751–8.
- 17 Reynolds MA, Bowers GM. Fate of demineralized freeze-dried bone allografts in human intrabony defects. *Journal of periodontology.* 1996;67(2):150–7.
- 18 Hanna R, Trejo PM, Weltman RL. Treatment of intrabony defects with bovine-derived xenograft alone and in combination with platelet-rich plasma: a randomized clinical trial. *Journal of periodontology.* 2004;75(12):1668–77.
- 19 Hutchens LH, Jr. The use of a bovine bone mineral in periodontal osseous defects: case reports. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995).* 1999;20(4):365–8, 70, 72–4 passim; quiz 78.
- 20 Nevins ML, Camelo M, Rebaudi A, Lynch SE, Nevins M. Three-dimensional micro-computed tomographic evaluation of periodontal regeneration: a human report of intrabony defects treated with Bio-Oss collagen. *The International journal of periodontics & restorative dentistry.* 2005;25(4):365–73.
- 21 Richardson CR, Mellonig JT, Brunsvold MA, McDonnell HT, Cochran DL. Clinical evaluation of Bio-Oss: a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Clin Periodontol.* 1999;26(7):421–8.
- 22 Scheyer ET, Velasquez-Plata D, Brunsvold MA, Lasho DJ, Mellonig JT. A clinical comparison of a bovine-derived xenograft used alone and in combination with enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *Journal of periodontology.* 2002;73(4):423–32.
- 23 Kumar PG, Kumar JA, Anumala N, Reddy KP, Avula H, Hussain SN. Volumetric analysis of intrabony defects in aggressive periodontitis patients following use of a novel composite alloplast: a pilot study. *Quintessence international (Berlin, Germany: 1985).* 2011;42(5):375–84.

- 24 Ong MM, Eber RM, Korsnes MI, MacNeil RL, Glickman GN, Shyr Y, et al. Evaluation of a bioactive glass alloplast in treating periodontal intrabony defects. *Journal of periodontology*. 1998;69(12): 1346–54.
- 25 Subbaiah R, Thomas B. Efficacy of a bioactive alloplast, in the treatment of human periodontal osseous defects-a clinical study. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2011;16(2):e239–e44.
- 26 Gera I, Dori F, Keglevich T, Anton S, Szilagyi E, Windisch P. [Experience with the clinical use of beta-tri-calcium phosphate (Cerasorb) as a bone replacement graft material in human periodontal osseous defects]. *Fogorvosi szemle*. 2002;95(4):143–7.
- 27 Grover V, Kapoor A, Malhotra R, Uppal RS. Evaluation of the efficacy of a bioactive synthetic graft material in the treatment of intrabony periodontal defects. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2013;17(1):104–10.
- 28 Saffar JL, Colombier ML, Detienville R. Bone formation in tricalcium phosphate-filled periodontal intrabony lesions. *Histological observations in humans*. *Journal of periodontology*. 1990;61(4):209–16.
- 29 Singh VP, Nayak DG, Uppoor AS, Shah D. Clinical and radiographic evaluation of Nano-crystalline hydroxyapatite bone graft (Sybograf) in combination with bioresorbable collagen membrane (Periocol) in periodontal intrabony defects. *Dental research journal*. 2012; 9(1):60–7.
- 30 Gestrelus S, Andersson C, Johansson AC, Persson E, Brodin A, Rydhag L, et al. Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. *J Clin Periodontol*. 1997; 24(9 Pt 2):678–84.
- 31 Gestrelus S, Andersson C, Lidstrom D, Hammarstrom L, Somerman M. In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol*. 1997;24(9 Pt 2):685–92.
- 32 Heijl L. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect. A case report. *J Clin Periodontol*. 1997;24(9 Pt 2):693–6.
- 33 Heijl L, Heden G, Svardstrom G, Ostgren A. Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol*. 1997;24(9 Pt 2):705–14.
- 34 Zetterstrom O, Andersson C, Eriksson L, Fredriksson A, Friskopp J, Heden G, et al. Clinical safety of enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of periodontal defects. *J Clin Periodontol*. 1997;24(9 Pt 2):697–704.
- 35 Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. *Diabetic Ulcer Study Group*. *J Am Coll Surg*. 1996; 183(1):61–4.
- 36 Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes Care*. 1998;21(5):822–7.
- 37 Ronnstrand L, Heldin CH. Mechanisms of platelet-derived growth factor-induced chemotaxis. *Int J Cancer*. 2001;91(6): 757–62.
- 38 Nevins M, Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE. Periodontal regeneration in humans using recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) and allogenic bone. *Journal of periodontology*. 2003;74(9):1282–92.
- 39 Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE, Nevins M. Periodontal regeneration in human Class II furcations using purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) with bone allograft. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2003;23(3):213–25.
- 40 Rosen PS, Toscano N, Holzclaw D, Reynolds MA. A retrospective consecutive case series using mineralized

- allograft combined with recombinant human platelet-derived growth factor BB to treat moderate to severe osseous lesions. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2011; 31(4):335–42.
- 41 Khoshkam V, Chan HL, Lin GH, Mailoa J, Giannobile WV, Wang HL, et al. Outcomes of Regenerative Treatment with rhPDGF-BB and rhFGF-2 for Periodontal Intrabony Defects: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2015.
- 42 Nevins M, Hanratty J, Lynch SE. Clinical results using recombinant human platelet-derived growth factor and mineralized freeze-dried bone allograft in periodontal defects. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2007;27(5):421–7.
- 43 Nevins M, Nevins ML, Karimbux N, Kim SW, Schupbach P, Kim DM. The combination of purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB and equine particulate bone graft for periodontal regeneration. *Journal of periodontology*. 2012;83(5):565–73.
- 44 McGuire MK, Kao RT, Nevins M, Lynch SE. rhPDGF-BB promotes healing of periodontal defects: 24-month clinical and radiographic observations. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2006;26(3):223–31.
- 45 McGuire MK, Scheyer ET, Schupbach P. Growth factor-mediated treatment of recession defects: a randomized controlled trial and histologic and microcomputed tomography examination. *Journal of periodontology*. 2009;80(4):550–64.
- 46 McGuire MK, Scheyer T, Nevins M, Schupbach P. Evaluation of human recession defects treated with coronally advanced flaps and either purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB with beta tricalcium phosphate or connective tissue: a histologic and microcomputed tomographic examination. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2009;29(1):7–21.
- 47 Nevins M, Kao RT, McGuire MK, McClain PK, Hinrichs JE, McAllister BS, et al. Platelet-derived growth factor promotes periodontal regeneration in localized osseous defects: 36-month extension results from a randomized, controlled, double-masked clinical trial. *Journal of periodontology*. 2013;84(4): 456–64.
- 48 Rosen PS. Using recombinant platelet-derived growth factor to facilitate wound healing. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)*. 2006;27(9): 520–5.
- 49 Boyapati L, Wang H-L. The role of platelet-rich plasma in sinus augmentation: a critical review. *Implant dentistry*. 2006;15(2):160–70.
- 50 Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant dentistry*. 2001;10(4):225–8.
- 51 Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2004;62(4): 489–96.
- 52 Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1998; 85(6):638–46.
- 53 Gupta G. Clinical and radiographic evaluation of intra-bony defects in localized aggressive periodontitis patients with platelet rich plasma/hydroxyapatite graft: A comparative controlled clinical trial. *Contemporary clinical dentistry*. 2014;5(4):445–51.
- 54 Agarwal A, Gupta ND. Platelet-rich plasma combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of noncontained human intrabony periodontal defects: a

- randomized controlled split-mouth study. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2014;34(5): 705–11.
- 55 Ozdemir B, Okte E. Treatment of intrabony defects with beta-tricalciumphosphate alone and in combination with platelet-rich plasma. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials*. 2012;100(4): 976–83.
- 56 Hassan KS, Alagl AS, Abdel-Hady A. Torus mandibularis bone chips combined with platelet rich plasma gel for treatment of intrabony osseous defects: clinical and radiographic evaluation. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2012;41(12):1519–26.
- 57 Kaushick BT, Jayakumar ND, Padmalatha O, Varghese S. Treatment of human periodontal infrabony defects with hydroxyapatite + beta tricalcium phosphate bone graft alone and in combination with platelet rich plasma: a randomized clinical trial. *Indian journal of dental research: official publication of Indian Society for Dental Research*. 2011;22(4):505–10.
- 58 Saini N, Sikri P, Gupta H. Evaluation of the relative efficacy of autologous platelet-rich plasma in combination with beta-tricalcium phosphate alloplast versus an alloplast alone in the treatment of human periodontal infrabony defects: a clinical and radiological study. *Indian journal of dental research: official publication of Indian Society for Dental Research*. 2011;22(1):107–15.
- 59 Parimala M, Mehta DS. Comparative evaluation of bovine porous bone mineral. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2010;14(2):126–31.
- 60 Dori F, Kovacs V, Arweiler NB, Huszar T, Gera I, Nikolidakis D, et al. Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an anorganic bovine bone mineral: a pilot study. *Journal of periodontology*. 2009; 80(10):1599–605.
- 61 Harnack L, Boedeker RH, Kurtulus I, Boehm S, Gonzales J, Meyle J. Use of platelet-rich plasma in periodontal surgery—a prospective randomised double blind clinical trial. *Clinical oral investigations*. 2009;13(2):179–87.
- 62 Dori F, Nikolidakis D, Huszar T, Arweiler NB, Gera I, Sculean A. Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative and a natural bone mineral. *J Clin Periodontol*. 2008; 35(1):44–50.
- 63 Piemontese M, Aspriello SD, Rubini C, Ferrante L, Procaccini M. Treatment of periodontal intrabony defects with demineralized freeze-dried bone allograft in combination with platelet-rich plasma: a comparative clinical trial. *Journal of periodontology*. 2008;79(5):802–10.
- 64 Yassibag-Berkman Z, Tuncer O, Subasioglu T, Kantarci A. Combined use of platelet-rich plasma and bone grafting with or without guided tissue regeneration in the treatment of anterior interproximal defects. *Journal of periodontology*. 2007;78(5):801–9.
- 65 Demir B, Sengun D, Berberoglu A. Clinical evaluation of platelet-rich plasma and bioactive glass in the treatment of intra-bony defects. *J Clin Periodontol*. 2007;34(8):709–15.
- 66 Ouyang XY, Qiao J. Effect of platelet-rich plasma in the treatment of periodontal intrabony defects in humans. *Chinese medical journal*. 2006;119(18): 1511–21.
- 67 Okuda K, Tai H, Tanabe K, Suzuki H, Sato T, Kawase T, et al. Platelet-rich plasma combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of intrabony periodontal defects in humans: a comparative controlled clinical study. *Journal of periodontology*. 2005;76(6): 890–8.
- 68 Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie*. 2001;42(55):e62.

- 69 Toffler M, Toscano N, Holtzclaw D, Corso M, Dohan D. Introducing Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu. *J Implant Adv Clin Dent*. 2009;1:22–31.
- 70 Kobayashi E, Fluckiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRE, and advanced-PRF. *Clinical oral investigations*. 2016.
- 71 Clark RA. Fibrin and wound healing. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;936:355–67.
- 72 Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006;101(3):e56–e60.
- 73 Agarwal A, Gupta ND, Jain A. Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of human intrabony periodontal defects: a randomized split mouth clinical trial. *Acta odontologica Scandinavica*. 2016;74(1):36–43.
- 74 Ajwani H, Shetty S, Gopalakrishnan D, Kathariya R, Kulloli A, Dolas RS, et al. Comparative evaluation of platelet-rich fibrin biomaterial and open flap debridement in the treatment of two and three wall intrabony defects. *Journal of international oral health: JIOH*. 2015;7(4):32–7.
- 75 Elgendy EA, Abo Shady TE. Clinical and radiographic evaluation of nanocrystalline hydroxyapatite with or without platelet-rich fibrin membrane in the treatment of periodontal intrabony defects. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2015;19(1):61–5.
- 76 Joseph VR, Sam G, Amol NV. Clinical evaluation of autologous platelet rich fibrin in horizontal alveolar bony defects. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2014;8(11):Zc43–7.
- 77 Panda S, Sankari M, Satpathy A, Jayakumar D, Mozzati M, Mortellaro C, et al. Adjunctive Effect of Autologous Platelet-Rich Fibrin to Barrier Membrane in the Treatment of Periodontal Intrabony Defects. *The Journal of craniofacial surgery*. 2016;27(3):691–6.
- 78 Pradeep AR, Nagpal K, Karvekar S, Patnaik K, Naik SB, Guruprasad CN. Platelet-rich fibrin with 1% metformin for the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontology*. 2015;86(6):729–37.
- 79 Pradeep AR, Rao NS, Agarwal E, Bajaj P, Kumari M, Naik SB. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2012;83(12):1499–507.
- 80 Shah M, Patel J, Dave D, Shah S. Comparative evaluation of platelet-rich fibrin with demineralized freeze-dried bone allograft in periodontal infrabony defects: A randomized controlled clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2015;19(1):56–60.
- 81 Thorat M, Pradeep AR, Pallavi B. Clinical effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011;38(10):925–32.
- 82 Pradeep AR, Bajaj P, Rao NS, Agarwal E, Naik SB. Platelet-Rich Fibrin Combined With a Porous Hydroxyapatite Graft for the Treatment of Three-Wall Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2012.
- 83 Sharma A, Pradeep AR. Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontology*. 2011;82(12):1705–12.
- 84 Aydemir Turkal H, Demirer S, Dolgun A, Keceli HG. Evaluation of the adjunctive

- effect of platelet-rich fibrin to enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects. Six-month results of a randomized, split-mouth, controlled clinical study. *Journal of clinical periodontology*. 2016;43(11):955–64.
- 85 Chadwick JK, Mills MP, Mealey BL. Clinical and Radiographic Evaluation of Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft Versus Platelet-Rich Fibrin for the Treatment of Periodontal Intrabony Defects in Humans. *Journal of periodontology*. 2016;87(11):1253–60.
- 86 Chandradas ND, Ravindra S, Rangaraju VM, Jain S, Dasappa S. Efficacy of platelet rich fibrin in the treatment of human intrabony defects with or without bone graft: A randomized controlled trial. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2016;6(Suppl 2):S153–S9.
- 87 Chatterjee A, Pradeep AR, Garg V, Yajamanya S, Ali MM, Priya VS. Treatment of periodontal intrabony defects using autologous platelet-rich fibrin and titanium platelet-rich fibrin: a randomized, clinical, comparative study. *Journal of investigative and clinical dentistry*. 2016.
- 88 Martande SS, Kumari M, Pradeep AR, Singh SP, Suke DK, Guruprasad CN. Platelet-Rich Fibrin Combined With 1.2% Atorvastatin for Treatment of Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of periodontology*. 2016;87(9):1039–46.
- 89 Pradeep AR, Garg V, Kanoriya D, Singhal S. Platelet-Rich Fibrin With 1.2% Rosuvastatin for Treatment of Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of periodontology*. 2016;87(12):1468–73.
- 90 Sharma A, Pradeep AR. Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized clinical trial. *Journal of periodontology*. 2011;82(10):1396–403.
- 91 Bajaj P, Pradeep AR, Agarwal E, Rao NS, Naik SB, Priyanka N, et al. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontal research*. 2013.
- 92 Pradeep AR, Karvekar S, Nagpal K, Patnaik K, Raju A, Singh P. Rosuvastatin 1.2 mg In Situ Gel Combined With 1:1 Mixture of Autologous Platelet-Rich Fibrin and Porous Hydroxyapatite Bone Graft in Surgical Treatment of Mandibular Class II Furcation Defects: A Randomized Clinical Control Trial. *Journal of periodontology*. 2016;87(1):5–13.
- 93 Kanoriya DD, Pradeep DA, Garg DV, Singhal DS. Mandibular Degree II Furcation Defects Treatment With Platelet Rich Fibrin and 1% Alendronate Gel Combination: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of periodontology*. 2016:1–13.
- 94 Wang HL, Boyapati L. “PASS” principles for predictable bone regeneration. *Implant dentistry*. 2006;15(1):8–17.
- 95 Roy S, Driggs J, Elgharably H, Biswas S, Findley M, Khanna S, et al. Platelet-rich fibrin matrix improves wound angiogenesis via inducing endothelial cell proliferation. Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 2011; 19(6):753–66.
- 96 Chen FM, Wu LA, Zhang M, Zhang R, Sun HH. Homing of endogenous stem/progenitor cells for in situ tissue regeneration: Promises, strategies, and translational perspectives. *Biomaterials*. 2011;32(12):3189–209.
- 97 White AP, Vaccaro AR, Hall JA, Whang PG, Friel BC, McKee MD. Clinical applications of BMP-7/OP-1 in fractures, nonunions and spinal fusion. *International orthopaedics*. 2007;31(6):735–41.

- 98 Miron RJ, Zhang YF. Osteoinduction: a review of old concepts with new standards. *Journal of dental research*. 2012;91(8):736–44.
- 99 Young CS, Ladd PA, Browning CF, Thompson A, Bonomo J, Shockley K, et al. Release, biological potency, and biochemical integrity of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) combined with Augment(TM) Bone Graft or GEM 21S beta-tricalcium phosphate (beta-TCP). *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*. 2009;140(3):250–5.
- 100 Park YJ, Lee YM, Lee JY, Seol YJ, Chung CP, Lee SJ. Controlled release of platelet-derived growth factor-BB from chondroitin sulfate-chitosan sponge for guided bone regeneration. *J Control Release*. 2000;67(2-3):385–94.
- 101 Wissink MJ, Beernink R, Poot AA, Engbers GH, Beugeling T, van Aken WG, et al. Improved endothelialization of vascular grafts by local release of growth factor from heparinized collagen matrices. *J Control Release*. 2000;64(1-3):103–14.
- 102 Delgado JJ, Evora C, Sanchez E, Baro M, Delgado A. Validation of a method for non-invasive in vivo measurement of growth factor release from a local delivery system in bone. *J Control Release*. 2006; 114(2):223–9.
- 103 Oe S, Fukunaka Y, Hirose T, Yamaoka Y, Tabata Y. A trial on regeneration therapy of rat liver cirrhosis by controlled release of hepatocyte growth factor. *J Control Release*. 2003;88(2):193–200.
- 104 Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue engineering Part B, Reviews*. 2016.
- 105 Hoaglin DR, Lines GK. Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *International journal of dentistry*. 2013; 2013:875380.
- 106 Sculean A, Aoki A, Romanos G, Schwarz F, Miron RJ, Cosgarea R. Is Photodynamic Therapy an Effective Treatment for Periodontal and Peri-Implant Infections? *Dental clinics of North America*. 2015; 59(4):831–58.

Обогащенный тромбоцитами фибрин в дентальной имплантологии

Говард Глюкман

Краткое содержание главы

Дентальные имплантаты постепенно стали стандартом реабилитации при отсутствии одного, нескольких или всех зубов. А остеоинтеграция имплантата рассматривается сегодня как само собой разумеющееся следствие его установки. Как и в случае любой успешной практики, специалисты постепенно переносят свое внимание на совершенствование отдельных техник и протоколов. В последние годы продолжительность и итоги остеоинтеграции, а также методы повышения качества костной ткани для улучшения первичной стабильности имплантатов привлекают пристальное внимание специалистов. Это, в свою очередь, позволяет сократить время между проведением имплантации и моментом нагрузки имплантатов, и добиваться запланированных целей реабилитации. Всё больший вес приобретает ещё один аспект дентальной реабилитации - её эстетический результат в долгосрочной перспективе, на который влияет биотип периодонта, количество и качество кости, в которой установлен имплантат, состояние окружающих его мягких тканей, а также сама реставрация. Поэтому от поддержания здоровья этих тканей напрямую зависит успех эксплуатации имплантатов. Таким образом, при проведении имплантации необходимо учитывать множество факторов, как уже неоднократно отмечалось на страницах этой книги. И данная глава была бы неполной без упоминания о важности состояния твердых и мягких тканей, окружающих имплантат, для долгосрочного успеха имплантации. Тенденции имплантологии в прошлом и настоящем сосредоточены на состоянии костной ткани и на её аугментации как на главных составляющих успеха имплантации. Однако в основе здоровья и эстетики лежит символическая взаимосвязь между костью и мягкими тканями, так как они обеспечивают стабильность друг друга. Поэтому оптимизация формирования твердых и мягких тканей вокруг имплантата очень важна. В данной главе мы сосредоточимся на процессах заживления тканей в зоне имплантации, а также на улучшении остеоинтеграции и формирования мягких тканей с помощью PRF - для сокращения времени, затрачиваемого на лечение, и для успешной имплантации в долгосрочной перспективе.

Основные тезисы главы

- Обзор опубликованных на сегодняшний день протоколов применения PRF при имплантации
- Меры по сохранению объёма тканей кортикальной пластинки, окружающей имплантат, после его полной интеграции и нагружения: роль PRF и мягких тканей

- Роль факторов роста в процессе остеоинтеграции
- Способы повышения первичной стабильности имплантатов при низком качестве костной ткани
- Перспективы использования PRF в имплантологии

10.1 Введение

Хорошо известно, что за потерей зуба следует убыль костной ткани альвеолярного отростка, и наибольший эффект от PRF, как от биоматериала, заключается в том, что он может ускорять процессы формирования тканей и заживления ран после процедур аугментации участков убыли кости [1]. Одним из примеров применения PRF в стоматологической практике может служить его размещение в альвеолах улаляемых зубов с целью сохранения объёма альвеолярной кости для последующей установки имплантатов. Этому посвящена глава данной книги, написанная Мироном и Дю Туа. В данной главе мы продолжаем тему использования PRF при имплантации. В этой связи у врача может возникнуть ряд вопросов: можно или нужно использовать PRF при установке имплантатов? Какие преимущества это даёт? Когда и как нужно его использовать? К сожалению, на данный момент специальная литература не даёт однозначных ответов на эти вопросы. Можно лишь сказать с уверенностью, что зачастую после утраты зубов альвеолярная кость нуждается в аугментации - с целью получения адекватного объёма здоровых твердых и мягких тканей для будущего размещения имплантатов [2,3]. В специальной литературе можно найти множество проверенных рекомендаций, касающихся необходимого количества и качества твёрдых и мягких тканей [4,5]. Кроме того, ряд авторов описывает результаты сочетания PRF с материалами для аугментации тканей вокруг имплантатов [6,7]. Оговоримся, что целью данной главы является не изучение процессов формирования тканей в месте проведенной имплантации, а выяснение их роли в её результатах. Кроме того, мы рассмотрим вклад PRF в заживление твердых и мягких тканей.

Здесь стоит добавить, что аспекты объёма и качества мягких тканей в месте проведения имплантации привлекают всё большее внимание специалистов [4, 8, 9]. Достаточный объём стабильной костной ткани - залог успешной эксплуатации имплантатов в долгосрочной перспективе, а регенерация утраченного объёма этой ткани с предсказуемыми результатами является одной из главных задач имплантологии [2]. Было показано, что для поддержания стабильности мягких тканей вокруг имплантата необходимо, чтобы его окружал слой кости от 2 до 4 мм. И наоборот, для предотвращения резорбции кости вокруг имплантата присоединенная десна в этой зоне должна иметь вертикальный и горизонтальный размер от 2 до 3 мм [4, 5]. Слишком часто специалисты пренебрегают каким-то из этих требований, что может ухудшать прогноз лечения

[10–12]. В связи с этим, врачам будет небезинтересно узнать, какие преимущества предоставляет применение PRF - не только для остеоинтеграции, но также для заживления твердых и мягких тканей после имплантации. В данной главе рассматривается применение PRF при дентальной имплантации и роль содержащихся в этом материале факторов роста для её успешного завершения и нормальной эксплуатации имплантатов. Использование PRF при имплантации может решать задачи устранения тканевых дефектов вокруг имплантатов, способствовать остеоинтеграции, а также заживлению мягких тканей.

10.2 Использование PRF для менеджмента дефектов тканей в зоне имплантации

Два типа дефектов тканей в зоне установки имплантатов привлекают наибольшее внимание специалистов: убыль костной ткани кортикальной пластинки при периимплантите и зазор между имплантатом и буккальной стенкой альвеолы при одномоментной имплантации (буккальный зазор). Широко известно, что имплантация, одномоментная с удалением зуба, диктует установку имплантата со смещением в сторону нёба или языка и, кроме того, его заглубление по отношению к поверхности кортикальной пластинки - для улучшения первичной стабильности. Так называемый буккальный зазор наблюдается, если боковая поверхность установленного имплантата располагается на некотором расстоянии от буккальной стенки альвеолы (рис. 10.1) [5]. В специальной литературе описывается множество подходов для менеджмента этого зазора, но их общий смысл сводится к двум основным моментам: либо новая костная ткань формируется исключительно из сгустка цельной крови, заполняющего зазор после операции, либо в этом зазоре размещаются различные материалы для костной аугментации [5,13,14]. Очевидно, что PRF, содержащий лейкоциты, цитокины и факторы роста, может вносить существенный вклад в формирование новых тканей и заживление таких зазоров (рис. 10.2). Ли с сотрудниками намеренно создавали буккальные зазоры при установке имплантатов в опытах на животных [15]. При аугментации с помощью PRF было достигнуто заполнение костной тканью этих зазоров и зон между витками резьбы имплантатов. Дополнительные исследования показали также, что исключительное использование PRF, а также его сочетание с измельченной костью при менеджменте неинфицированных костных дефектов вокруг имплантатов позволило увеличить

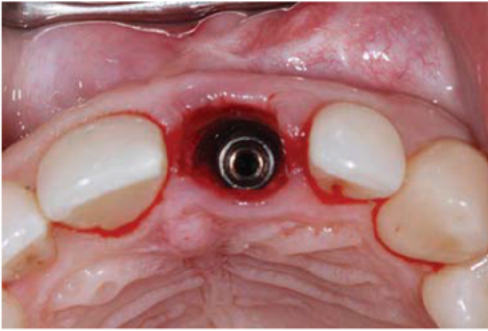


Рис. 10.1 Установка имплантата со смещением в язычную сторону: виден зазор между имплантатом и буккальной стенкой альвеолы.

площадь контакта имплантата с костью (BIC) до 61 и 73% соответственно [16,17]. Как правило, специальная литература рекомендует применение PRF для заполнения указанных зазоров при одномоментной имплантации - как самого по себе, так и в сочетании с материалами для костной аугментации.

По сравнению с менеджментом указанных зазоров, коррекция дефектов тканей, окружающих имплантат, является гораздо более сложной задачей [18]. Эта проблема остаётся, по большей части, нерешенной, и истинная этиология возникновения этих дефектов, а также набор



Рис. 10.2 Зазор между буккальной стенкой альвеолы и имплантатом заполнен PRF. Результаты реставрации.

надёжных средств борьбы с ними, во многом, не определены [19]. Однако к настоящему времени проведён ряд исследований использования PRF при лечении людей [20]. В таких исследованиях, в частности, производилось отслаивание полнослойного десневого лоскута и деконтаминация имплантатов. В опытной группе, перед возвращением лоскута на место, костный дефект покрывался PRF. Правда, применение PRF приводило лишь к незначительному уменьшению глубины пародонтальных карманов [20]. Однако налицо было улучшение уровней прикрепления десны и увеличение объёма кератинизированной ткани, из чего можно сделать вывод, что PRF может быть полезен при лечении дефектов тканей, окружающих имплантат. Для подтверждения этих выводов необходимы дальнейшие исследования. Кроме того, лечение периимплантита до сих пор имеет непредсказуемые результаты, при большом количестве вариантов костных дефектов, сопровождающих это заболевание, а также откликов организма на лечение [21].

10.3 Применение PRF для заживления мягких тканей вокруг имплантатов

Исследования показывают, что толстый фенотип десны в месте имплантации способствует стабильности костной ткани вокруг имплантата [4,5,8]. Как уже было сказано, необходим симбиоз между костью и мягкими тканями - для обеспечения стабильности и интеграции имплантата. Состояние кости и варианты её аугментации традиционно являются одной из главных тем имплантологии [2]. Современный подход подчёркивает важность взаимного влияния стабильности твёрдых и мягких тканей друг на друга. Недостаток адекватного формирования этих тканей может быть одной из причин столь широкого распространения периимплантита, о котором так много говорится в специальной литературе [22]. Встает вопрос: "Может ли PRF способствовать заживлению мягких тканей и их аугментации при размещении под десневым лоскутом, отслаиваемым во время проведения имплантации?" Можно предположить, что данная концепция биологически оправдана, поскольку PRF - это аутологичный материал, содержащий факторы роста и способный стимулировать ангиогенез и формирование коллагена в мягких тканях вокруг имплантата (рис. 10.3 - 10.9). Кроме того, PRF в виде мембран может служить подспорьем в проведении процедуры аугментации, улучшая защиту места проведения операции, в сочетании с барьерными мембранами, и внося вклад в заживление десневого лоскута [23,24].



Рис. 10.3 Отсутствие центрального резца. Дефицит тканей в переднезаднем аспекте.

К настоящему времени, из примерно 164 публикаций, описывающих эффект от использования PRF в медицине при регенерации и заживлении мягких тканей, лишь одна является отчётом об исследовании применения PRF для заживления мягких тканей после имплантации [24]. Nehn с сотрудниками проводили опыты с размещением PRF внутри расщепленного десневого лоскута при имплантации и обнаружили, что это приводит к уменьшению толщины мягких тканей по итогам заживления [25]. Данные результаты показывают, что, по-видимому, такое размещение PRF негативно сказывается на заживлении мягких тканей, если оно применяется в дополнение к отслаиванию полнослойного десневого лоскута. То есть, в идеале, PRF должен располагаться под десневым лоскутом, а не внутри него. В Главе 2, в которой рассказывается о биоло-

гических основах действия PRF в организме, приводится ряд аспектов заживления мягких тканей с его помощью.

10.4 Остеоинтеграция

Термин "остеоинтеграция" был введён Бранемарком вслед за его работой, опубликованной в начале 1950х гг., и поначалу рассматривался как "функциональный анкилоз", но впоследствии под этим явлением стала пониматься "прямая структурная и функциональная взаимосвязь между упорядоченной живой костной тканью и поверхностью нагруженного имплантата" [26]. Применительно к дентальной имплантации данное явление заключается в следующем:

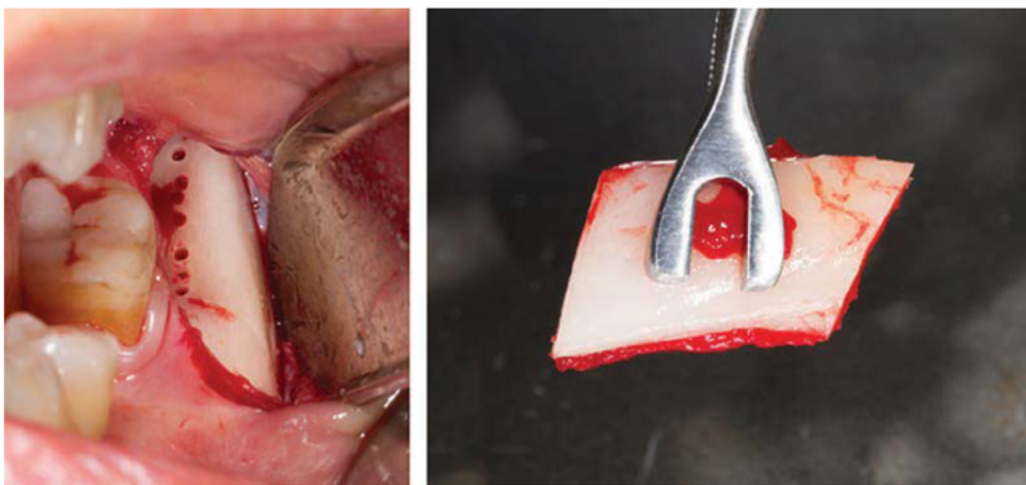


Рис. 10.4 Аутогенный костный блок, полученный из ветви нижней челюсти, использован для аугментации в клиническом случае, показанном на рис. 10.3.

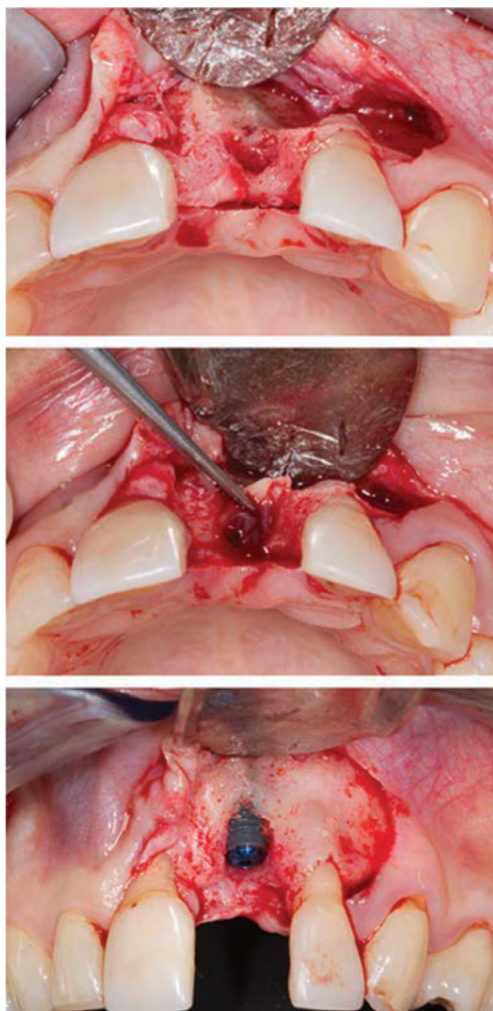


Рис. 10.5 Установка имплантата в эстетической зоне вровень с поверхностью кортикальной пластинки.

биологически инертный материал, например титан, его сплав или оксидциркониевая керамика, помещенный в толщу альвеолярной кости, постепенно обрастает ею - настолько плотно, что способен нести окклюзионную нагрузку. За этим явлением стоят естественные физиологические процессы образования и резорбции костной ткани, протекающие после интеграции в ней имплантата. Стадии остеоинтеграции соответствуют фазам воспаления и заживления раны при травматическом повреждении кости [27]. При формировании ложа под имплантат сверло разрезает (травмирует) кость и проходящие в ней кровеносные сосуды. Такое хирургическое вмешательство запускает сложный каскад упорядоченных составляющих процесса заживления, таких

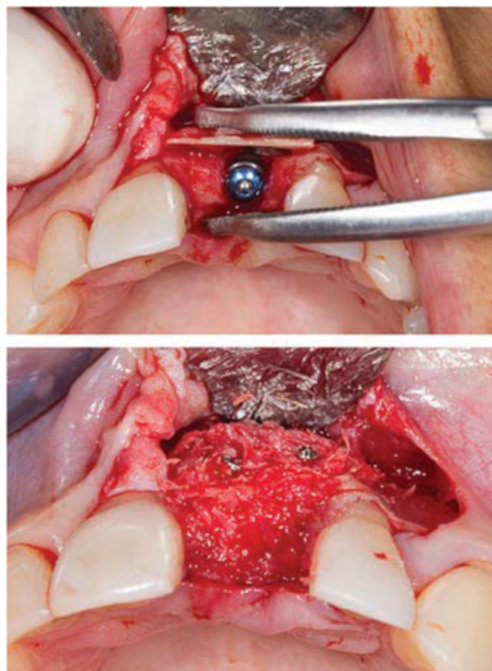


Рис. 10.6 Контурная аугментация в эстетической зоне с применением аутогенного костного блока и измельченной кости.

как гемостаз, воспаление, пролиферация и формирование тканей [28]. Отверстие остеотомии заполняется кровью, которая покрывает поверхность имплантата по мере его внедрения [29]. Поначалу его фиксация обеспечивается лишь трением покоя внутри кости - это состояние называется первичной стабильностью. Впоследствии стабильность растёт - по мере формирования на поверхности имплантата костной ткани из крови и клеток, оказавшихся на ней в момент его установки - эта ткань растёт в направлении стенок костного ложа. Кроме того, в момент выполнения остеотомии происходит активация и агрегация тромбоцитов, в результате чего образуются кровяные сгустки, которые закрывают поврежденные сосуды [29,30]. В процессе дегрануляции тромбоцитов высвобождается множество факторов роста и цитокинов, стимулирующих периваскулярные клетки на протяжении неоангиогенеза [30]. Из активированного фибрина, содержащегося в кровяном сгустке, формируется временный матрикс, заполняющий микропространства раны вблизи поверхности имплантата [29,30]. Воспалительные клетки переходят из сосудов в рану для участия в фагоцитозе. Поступление лейкоцитов и высвобождающихся из них провоспалительных цитокинов вносит вклад в их общее число в области раны. Цитокины задействуют необходи-

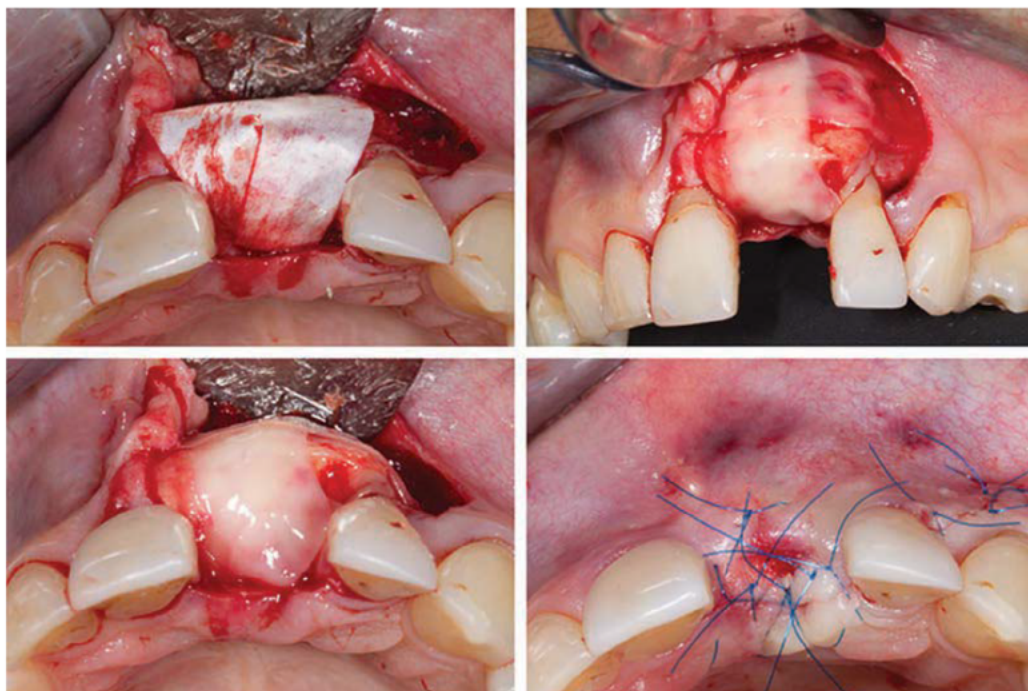


Рис. 10.7 Аугментация костного дефекта аутогенным костным блоком и измельченной костью с применением коллагеновой барьерной мембраны и нескольких слоев PRF-мембран.

мые клетки, уничтожают бактерии, а также способствуют очистке раны и её заживлению. Провоспалительные цитокины задействуют макрофаги, которые мигрируют в зону заживления раны для её очистки и участия в воспалительном процессе [30]. Макрофаги также высвобождают факторы роста, которые задействуют фибробласты для синтеза коллагена и упрочнения тканевого матрикса в зоне заживления раны [30]. Сначала остеокласты резорбируют микрофрагменты кости, образовавшиеся при проведе-

нии остеотомии, и из костной ткани высвобождаются факторы роста, стимулирующие остеобласты. Периваскулярные клетки также мигрируют в зону заживления кости и к поверхности имплантата и дифференцируются в остеобласты [29,30]. Затем эти клетки образуют матрикс, который, минерализуясь, формирует первичную костную ткань - в течение первых двух недель после операции. Со временем происходит ремоделирование этой ткани, и, в результате взаимодействия остеобластов и остеокластов, она превращается в губчатую кость [29, 30].

Поскольку это сложное взаимодействие между клетками и их производными, участвующими в воспалении, является основой остеоинтеграции, существует прямая биологическая целесообразность применения PRF в зоне остеотомии в качестве стимулирующего эти процессы агента (рис. 10.10). Хотя научных данных, касающихся применения PRF при имплантации, не много, существует огромное количество информации, которую можно экстраполировать для принятия решения об его использовании в том или ином клиническом случае.



Рис. 10.8 PRF-мембрана размещена на буккальной поверхности формирователя десны.

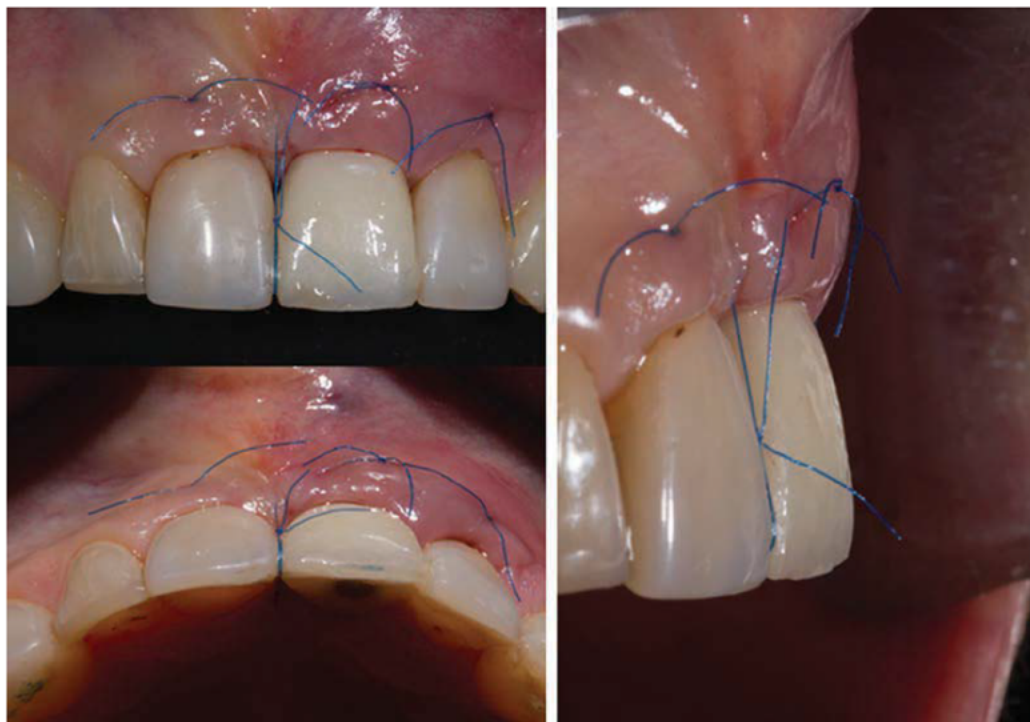


Рис. 10.9 Временная реставрация верхнего левого центрального резца.

10.5 Техники увеличения первичной стабильности имплантатов при недостаточном качестве костной ткани

Достаточная первичная стабильность имплантата является залогом успеха его остеоинтеграции [31]. При недостатке первичной стабильности может происходить фиброзная инкапсуляция имплантата, приводящая к его быстрому отказу. Первичная стабильность играет особенно важную роль в первые шесть недель после установки имплантата, пока он не приобретает вторичную стабильность [27]. Легче всего добиться стабильности при установке имплантата в кости высокой плотности (типов I и II). Однако стабильность в кости типов III, IV и V может оказаться непредсказуемой. В связи с этим был предложен ряд техник увеличения первичной стабильности имплантатов для таких случаев.

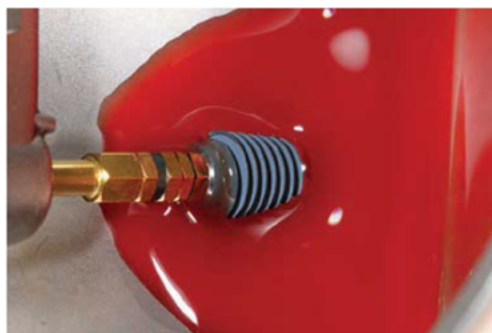


Рис. 10.10 Имплантат погружается в кровь перед установкой, чтобы увеличить концентрацию факторов роста на его поверхности.

1. Уменьшение глубины и диаметра остеотомии по отношению к длине и диаметру имплантата

Эта техника используется давно, и при ней, как правило, исключают из последовательности сверления то сверло, которое обычно завершает остеотомию [32]. В этом случае имплантат, при своём внедрении, частично уплотняет окружаю-

щую кость, увеличивая, таким образом, первичную стабильность. Использование данной техники увеличивает первичную площадь контакта имплантата с костью (BIC) - благодаря компрессии её мелких трабекул. Возможность применения такого подхода зависит от плотности кости - чем она меньше, тем меньшее количество свёрл может быть в последовательности остеотомии, и тем более толстый имплантат может быть установлен - для увеличения компрессии кости и увеличения первичной стабильности. Это очень простая концепция, однако успех её применения зависит от опыта имплантолога, так как избыточная компрессия костной ткани может привести к её убыли [33].

2. Уплотнение костной ткани при помощи остеотомов

В данной технике для формирования ложа под имплантат кость не сверлится, а подвергается последовательному уплотнению посредством остроконечных остеотомов [34], которые внедряются в кость вручную, либо с помощью молоточка. Подвижность нижней челюсти затрудняет такой подход, поэтому он, в основном, используется для верхней челюсти, которая неподвижна и имеет более низкую плотность кости. Данная техника, однако, довольно травматична, поскольку использование молоточка плохо переносится большинством пациентов, и оно должно применяться лишь в крайних случаях. Если такой подход все-таки необходим, врач может поддерживать голову пациента ногами для демпфирования усилий, передающихся от остеотома на череп. Врачу следует знать, что использование молоточка может иметь негативные последствия для слухового нерва, и у пациента могут развиться послеоперационные головокружения [35]. Как и в случае использования техники, описанной в п. 1, препарирование посредством остеотомов также может приводить к убыли костной ткани [36]. По-видимому, это происходит из-за избыточной компрессии, превышающей предел упругости кости.

3. Оссеоденсификация

Данная техника подразумевает использование специальных конических спиральных свёрл двойного действия, которые сверлят кость при вращении по часовой стрелке и уплотняют её при вращении в обратном направлении [37]. Как показывают исследования, применение таких свёрл увеличивает площадь контакта имплантата с костью (BIC) и повышает стабильность имплантатов, которая выражается в более высоких значениях ISQ [37,38].

4. Дизайн имплантатов

Конфигурация имплантата играет важную роль в достижении его первичной стабильности, благодаря двум аспектам - дизайну тела имплантата и дизайну его резьбы. Первичная стабильность цилиндрических имплантатов хуже, чем у конических. Конический дизайн тела имплантата сам по себе способен повышать его первичную стабильность, благодаря расклинивающему эффекту в кости [39]. Что касается резьбы, то имплантаты с мелкой и частой резьбой имеют худшую стабильность, чем те, у которых резьба глубокая и более редкая - "агрессивная". Логически, в кости плохого качества следует ожидать большей стабильности от имплантатов с более агрессивной резьбой [40]. Такие имплантаты обычно применяются в сочетании с техникой, описанной в п. 1. Следует заметить, что глубокая резьба подразумевает более толстый имплантат, поэтому следует убедиться в достаточности места для его установки.

10.6 Использование PRF при препарировании ложа для имплантата

Высокая предсказуемость итогов остеоинтеграции навела специалистов на мысль о возможности ускорения процесса заживления и сокращения общей продолжительности лечения. Появление имплантатов с заданной микрошероховатостью поверхности позволило сделать большой шаг в этом направлении и обеспечить повышение их стабильности до требуемых величин в сокращённые сроки [41]. Это означает более раннее получение пациентом реставрации и сокращение сроков дентальной реабилитации. Недостатком таких имплантатов, однако, является их большая уязвимость бактериальной колонизации и более частые случаи периимплантита, связанные с ними [42]. Помимо этого, во множестве исследований на протяжении многих лет, с переменным успехом, изучался эффект от предоперационного нанесения факторов роста на поверхность имплантатов [43]. Среди них были молекулы клеточной адгезии и костные морфогенетические белки (BMP), которые способствуют дифференцировке остеобластов и функциональной интеграции костной ткани, что приводило к повышению значения BIC [44]. Для раны, образованной в результате остеотомии, PRF является источником тромбоцитов, лейкоцитов и факторов роста, а именно тромбоцитарного фактора роста (PDGF),

трансформирующего ростового фактора роста- β , инсулиноподобного фактора роста (IGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), которые ускоряют процесс заживления, задействуя недифференцированные клетки эндотелия и мезенхимальные клетки в области повреждения тканей [27,28,45]. Теоретически, это может улучшать заживление тканей, окружающих имплантат (рис. 10.11 - 10.14). В недавнем исследовании было показано увеличение значений ISQ на ранних этапах заживления при использовании PRF в отверстиях остеотомий при внедрении имплантатов, покрытых плазмой крови, полученной при производстве PRF [46]. Хотя эти исследования продемонстрировали статистически значимое улучшение стабильности для кости II типа, однако данные о подобном эффекте для кости других типов всё ещё скудны, а между тем достижение требуемой первичной стабильности в кости именно III и IV типов представляет наибольший клинический интерес. Роль PRF при имплантации, похоже, ограничивается ранними стадиями остеоинтеграции. Как бы то ни было, этот аспект применения PRF заслуживает более тщательного исследования.

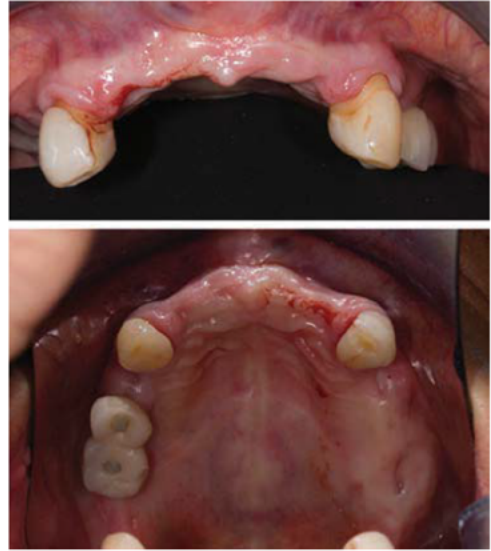


Рис. 10.11 Клинический случай отсутствия четырёх верхних резцов.

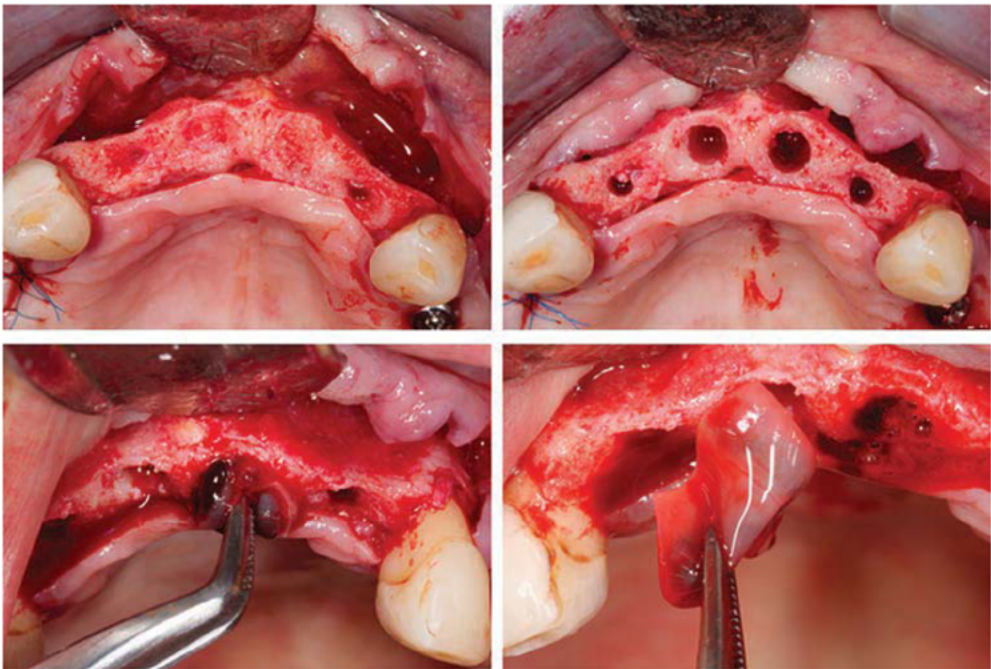


Рис. 10.12 Отслаивание десневого лоскута, остеотомия под имплантаты и размещение PRF-мембран в зонах костных дефектов.

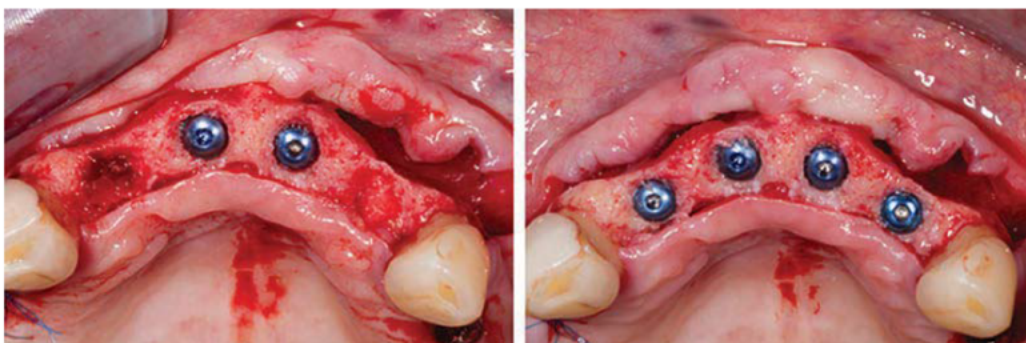


Рис 10.13 Установка имплантата с размещением PRF-мембран на вестибулярной поверхности альвеолярного отростка.



Рис. 10.14 Окончательный вид реставрации четырёх верхних резцов с опорой на имплантаты.

10.7 Перспективы применения PRF в имплантологии

Необходимость дополнительных исследований применения PRF является постоянной темой обсуждений. Потенциал использования PRF в имплантологии велик. Ряд исследований был посвящён влиянию PRF на ускорение остеоинтеграции, однако для подтверждения полученных результатов потребуются новые эксперименты. Сочетание PRF с измельченной костью, по-видимому, открывает большие возможности для направленной костной регенерации (GBR) в имплантологии. Кроме того, остаётся открытым вопрос, может ли PRF аугментировать толщину мягких тканей и вносить вклад в стабильность костной ткани вокруг имплантатов. Как бы то ни было, в этой области применения PRF нас ждёт ещё много открытий.

Список литературы

- 1 Scala A, Lang NP, Schweikert MT, Oliveira JA, Rangel-Garcia I, Botticelli D. Sequential healing of open extraction sockets. An experimental study in monkeys. Clinical oral implants research. 2014;25(3):288–95.
- 2 Esposito M, Grusovin MG, Felice P, Karatzopoulos G, Worthington HV, Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: horizontal and vertical bone augmentation techniques for dental implant treatment. The Cochrane Library. 2009.
- 3 Esposito M, Maghaireh H, Gabriella Grusovin M, Ziounas I, Worthington HV.

- Soft tissue management for dental implants: what are the most effective techniques? A Cochrane systematic review. *European journal of oral implantology*. 2012;5(3).
- 4 Puisys A, Linkevicius T. The influence of mucosal tissue thickening on crestal bone stability around bone-level implants. A prospective controlled clinical trial. *Clinical oral implants research*. 2015;26(2): 123–9.
 - 5 Levine RA, Huynh-Ba G, Cochran DL. Soft tissue augmentation procedures for mucogingival defects in esthetic sites. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2014;29.
 - 6 Xuan F, Lee C-U, Son J-S, Jeong S-M, Choi B-H. A comparative study of the regenerative effect of sinus bone grafting with platelet-rich fibrin-mixed Bio-Oss® and commercial fibrin-mixed Bio-Oss®: an experimental study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2014;42(4): e47–e50.
 - 7 Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2012;13(7):1231–56.
 - 8 Linkevicius T, Puisys A, Steigmann M, Vindasiute E, Linkeviciene L. Influence of vertical soft tissue thickness on crestal bone changes around implants with platform switching: a comparative clinical study. *Clinical implant dentistry and related research*. 2015;17(6):1228–36.
 - 9 Bassetti RG, Stähli A, Bassetti MA, Sculean A. Soft tissue augmentation around osseointegrated and uncovered dental implants: a systematic review. *Clinical oral investigations*. 2016:1–18.
 - 10 Puisys A, Linkevicius T. The influence of mucosal tissue thickening on crestal bone stability around bone-level implants. A prospective controlled clinical trial. *Clinical oral implants research*. 2015;26(2): 123–9.
 - 11 Fu JH, Lee A, Wang HL. Influence of tissue biotype on implant esthetics. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2011;26(3):499–508.
 - 12 Lee A, Fu JH, Wang HL. Soft tissue biotype affects implant success. *Implant dentistry*. 2011;20(3):e38–e47.
 - 13 Degidi M, Daprile G, Nardi D, Piattelli A. Buccal bone plate in immediately placed and restored implant with Bio-Oss® collagen graft: a 1-year follow-up study. *Clinical oral implants research*. 2013; 24(11):1201–5.
 - 14 Maia LP, Reino DM, Muglia VA, Almeida AL, Nanci A, Wazen RM, et al. Influence of periodontal tissue thickness on buccal plate remodelling on immediate implants with xenograft. *Journal of clinical periodontology*. 2015;42(6):590–8.
 - 15 Lee J-W, Kim S-G, Kim J-Y, Lee Y-C, Choi J-Y, Dragos R, et al. Restoration of a peri-implant defect by platelet-rich fibrin. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2012;113(4): 459–63.
 - 16 Hao P-J, Wang Z-G, Xu Q-C, Xu S, Li Z-R, Yang P-S, et al. Effect of umbilical cord mesenchymal stem cell in peri-implant bone defect after immediate implant: an experiment study in beagle dogs. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2014;7(11):8271.
 - 17 Şimşek S, Özeç İ, Kürkçü M, Benlidayi E. Histomorphometric evaluation of bone formation in peri-implant defects treated with different regeneration techniques: an experimental study in a rabbit model. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016.
 - 18 Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Treatment of peri-implantitis: what interventions are effective? A Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol*. 2012;5(Suppl 1):21–41.
 - 19 Tomas A, Luigi C, David C, Hugo DB. “Peri-Implantitis”: A Complication of a Foreign Body or a Man-Made “Disease”.

- Facts and Fiction. Clinical implant dentistry and related research. 2016.
- 20 Guler B, Uraz A, Yalim M, Bozkaya S. The Comparison of Porous Titanium Granule and Xenograft in the Surgical Treatment of Peri-Implantitis: A Prospective Clinical Study. Clinical implant dentistry and related research. 2016.
- 21 Schwarz F, Herten M, Sager M, Bieling K, Sculean A, Becker J. Comparison of naturally occurring and ligature-induced peri-implantitis bone defects in humans and dogs. Clinical oral implants research. 2007;18(2):161–70.
- 22 Monje A, Aranda L, Diaz K, Alarcón M, Bagramian R, Wang H, et al. Impact of Maintenance Therapy for the Prevention of Peri-implant Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of dental research. 2016;95(4):372.
- 23 Panda S, Sankari M, Satpathy A, Jayakumar D, Mozzati M, Mortellaro C, et al. Adjunctive Effect of Autologus Platelet-Rich Fibrin to Barrier Membrane in the Treatment of Periodontal Intrabony Defects. Journal of Craniofacial Surgery. 2016;27(3):691–6.
- 24 Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. Tissue Engineering Part B: Reviews. 2016.
- 25 Hehn J, Schwenk T, Striegel M, Schlee M. The effect of PRF (platelet-rich fibrin) inserted with a split-flap technique on soft tissue thickening and initial marginal bone loss around implants: results of a randomized, controlled clinical trial. International Journal of Implant Dentistry. 2016;2(1):1.
- 26 Branemark P-I. Osseointegration and its experimental background. The Journal of prosthetic dentistry. 1983;50(3):399–410.
- 27 Terheyden H, Lang NP, Bierbaum S, Stadlinger B. Osseointegration–communication of cells. Clinical oral implants research. 2012;23(10):1127–35.
- 28 Terheyden H, Stadlinger B, Sanz M, Garbe AI, Meyle J. Inflammatory reaction–communication of cells. Clinical oral implants research. 2014;25(4):399–407.
- 29 Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. Journal of dental education. 2003;67(8):932–49.
- 30 Gruber R, Stadlinger B, Terheyden H. Cell-to-cell communication in guided bone regeneration: molecular and cellular mechanisms. Clinical oral implants research. 2016.
- 31 Lioubavina-Hack N, Lang NP, Karring T. Significance of primary stability for osseointegration of dental implants. Clinical oral implants research. 2006;17(3):244–50.
- 32 Turkyilmaz I, Aksoy U, McGlumphy EA. Two alternative surgical techniques for enhancing primary implant stability in the posterior maxilla: a clinical study including bone density, insertion torque, and resonance frequency analysis data. Clinical implant dentistry and related research. 2008;10(4):231–7.
- 33 Stavropoulos A, Cochran D, Obrecht M, Pippenger B, Dard M. Effect of osteotomy preparation on osseointegration of immediately loaded, tapered dental implants. Advances in dental research. 2016;28(1):34–41.
- 34 Nóbrega AR, Norton A, Silva JA, Silva JPD, Branco FM, Anitua E. The Osteotome Versus Conventional Drilling Technique for Implant Site Preparation: A Comparative Study in the Rabbit. International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry. 2012;32(3).
- 35 Sammartino G, Mariniello M, Scaravilli MS. Benign paroxysmal positional vertigo following closed sinus floor elevation procedure: mallet osteotomes vs. screwable osteotomes. A triple blind randomized controlled trial. Clinical oral implants research. 2011;22(6):669–72.
- 36 Strietzel FP, Nowak M, Kuchler I, Friedmann A. Peri-implant alveolar bone loss with respect to bone quality after use of the osteotome technique. Clinical oral implants research. 2002;13(5):508–13.

- 37 Huwais S, Meyer EG. A Novel Osseous Densification Approach in Implant Osteotomy Preparation to Increase Biomechanical Primary Stability, Bone Mineral Density, and Bone-to-Implant Contact. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2016.
- 38 Trisi P, Berardini M, Falco A, Vulpiani MP. New Osseodensification Implant Site Preparation Method to Increase Bone Density in Low-Density Bone: In Vivo Evaluation in Sheep. *Implant dentistry*. 2016;25(1):24.
- 39 Romanos GE, Delgado-Ruiz RA, Sacks D, Calvo-Guirado JL. Influence of the implant diameter and bone quality on the primary stability of porous tantalum trabecular metal dental implants: an in vitro biomechanical study. *Clinical oral implants research*. 2016.
- 40 Lee S-Y, Kim S-J, An H-W, Kim H-S, Ha D-G, Ryo K-H, et al. The effect of the thread depth on the mechanical properties of the dental implant. *The journal of advanced prosthodontics*. 2015;7(2): 115–21.
- 41 Smeets R, Stadlinger B, Schwarz F, Beck-Broichsitter B, Jung O, Precht C, et al. Impact of dental implant surface modifications on osseointegration. *BioMed research international*. 2016;2016.
- 42 Esposito M, Coulthard P, Thomsen P, Worthington H. The role of implant surface modifications, shape and material on the success of osseointegrated dental implants. A Cochrane systematic review. *The European journal of prosthodontics and restorative dentistry*. 2005;13(1): 15–31.
- 43 Scheller EL, Krebsbach PH. Using Soluble Signals to Harness the Power of the Bone Marrow Microenvironment for Implant Therapeutics. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2011;26: 70.
- 44 Liu Y, Enggist L, Kuffer AF, Buser D, Hunziker EB. The influence of BMP-2 and its mode of delivery on the osteoconductivity of implant surfaces during the early phase of osseointegration. *Biomaterials*. 2007;28(16):2677–86.
- 45 Miron R, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue engineering Part B, Reviews*. 2016.
- 46 Öncü E, Bayram B, Kantarcı A, Gülsever S, Alaaddinoğlu E-E. Positive effect of platelet rich fibrin on osseointegration. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2016; 21(5):e601.

Направленная костная регенерация с использованием обогащенного тромбоцитами фибрина

Ричард Дж. Мирон, Майкл А. Пикос, Юфенг Дзянг, Тобиас Фретвюрст

Краткое содержание главы

Барьерные мембраны играют важную роль в регенеративной стоматологии начиная с середины 1980х гг. Их использование препятствует инфильтрации быстрорастущих мягких тканей в медленно растущие костные и минерализованные ткани. Впервые такой подход был применен в стоматологии в рамках концепции, которая впоследствии была названа направленной костной регенерацией (GBR). За прошедшие годы остеокондуктивность и биосовместимость заменителей костной ткани и барьерных мембран значительно улучшились. Первые барьерные мембраны из PTFE требовали проведения дополнительной хирургической процедуры - для их удаления, что лишний раз травмировало пациента. В последующие годы появились биорезорбируемые коллагеновые мембраны и полимеры, а также обогащенный тромбоцитами фибрин (PRF) - следующее поколение материалов для GBR. Похожая история была с заменителями костной ткани, которые поначалу использовались как пассивные материалы, однако позднее им были приданы дополнительные биологические свойства, ускоряющие формирование костной ткани, путём добавления в их состав факторов роста и биоактивных модификаторов. Несмотря на то, что костные морфогенетические белки имеют статус золотого стандарта средств для ускорения формирования костной ткани, исследования по поиску новых таких средств продолжались - в частности, в области разработки тромбоцитарных концентратов (поначалу это была обогащенная тромбоцитами плазма - PRP), и было обнаружено, что эти концентраты способны ускорять ангиогенез, который является ключевой составляющей костной регенерации. Применение PRP вызывало много дебатов среди специалистов - из-за содержащихся в ней антикоагулянтов, поэтому вскоре ей на смену пришёл тромбоцитарный концентрат нового поколения - обогащенный тромбоцитами фибрин (PRF) - полностью аутологичный материал, более простой в приготовлении и более практичный. В данной главе мы сосредоточимся на истории появления и развития GBR, материалах, используемых для неё в настоящее время, а также обсудим преимущества и недостатки применения PRF в традиционных процедурах GBR.

Основные тезисы главы

- История появления и развития направленной костной регенерации
- Обзор биоматериалов, используемых в настоящее время для GBR
- Обзор отчётов о влиянии применения PRF на результаты GBR
- Примеры клинических случаев GBR с применением PRF в сочетании с заменителями костной ткани
- Примеры клинических случаев использования PRF в качестве барьерной мембраны
- Обсуждение дополнительных преимуществ сочетания PRF с материалами для костной аугментации

- Перспективы использования PRF при GBR

11.1 Введение

Направленная тканевая регенерация (GTR) и направленная костная регенерация (GBR) - одни из главных техник, применяемых в хирургии полости рта, в пародонтологии и, в последнее время, в общей стоматологической практике - для успешного и предсказуемого восстановления периодонтальных и костных тканей. В середине 1980х гг. была проведена серия исследований, основанных на гипотезе, что для оптимизации тканевой регенерации периодонтальных и альвеолярных структур необходимо создание барьера,

отделяющего их от быстрорастущих мягких тканей [1]. С тех пор была проведена масса исследований в области пародонтологии и костной регенерации, положившая начало многообразию методов и биоматериалов для решения задач GBR. Другое популярное направление развития этой темы связано со сравнительно недавним появлением обогащенного тромбоцитами фибрина (PRF), который был представлен в 2001 г. [2]. С тех пор наблюдается его быстрое распространение, как на 100% натурального, аутологичного источника факторов роста, получение которого не требует больших затрат. PRF значительно отличается от предыдущего поколения тромбоцитарных концентратов, среди которых обогащенная тромбоцитами плазма (PRP) и плазма, обогащенная факторами роста (PRGF), так как не содержит антикоагулянтов. Таким образом, фибриновый сгусток может свободно формироваться в процессе центрифугирования. Это позволяет получать концентрат с плотной консистенцией и с повышенным содержанием аутологичных факторов роста. PRF-сгусток может разрезаться на небольшие фрагменты и смешиваться с материалами для костной аугментации либо использоваться в качестве барьерной мембраны в процедурах GTR/GBR. PRF имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными коллагеновыми мембранами, так как содержит аутологичные факторы роста, а также живые лейкоциты организма-хозяина. Эти клетки борются с патогенными микроорганизмами, что позволяет уменьшить инфицирование почти в 10 раз [3]. По этой причине PRF-мембраны могут быть экспонированы в полость рта с минимальным риском их контаминации - благодаря большому содержанию в них иммунных клеток организма-хозяина, способных бороться с инфекциями. Несмотря на то, что положительное влияние PRF на ангиогенез хорошо задокументировано, данных о его роли в регенерации костных тканей и его значении для процедур GBR не много. Большинство публикаций к настоящему времени описывает исключительно влияние PRF на заживления мягких тканей [4] и содержит лишь небольшой объем информации, касающейся участия PRF в костной регенерации. В данной главе мы приводится обзор современных процедур GBR и используемых для этой цели биоматериалов, а также описание эффекта от применения PRF при GBR, как в сочетании с заменителями костной ткани, так и в качестве барьерных мембран.

11.2 Обзор процедур направленной костной регенерации

Для стабильности натуральных зубов и имплантатов необходим достаточный вертикальный и горизонтальный объем альвеолярной кости [5]. Концепции направленной костной регенерации и применения барьерных мембран появились примерно 30 лет назад [6-9]. Им предшествовало открытие факта, что скорость роста и свойства миграции клеток мягких тканей, покрывающих альвеолярный отросток, и клеток подлежащей кости различаются [6]. Поначалу, в рамках данных концепций предпринимались попытки оградить костные дефекты, подлежащие регенерации, от быстрорастущих и "бесполезных" для неё клеток эпителия - для беспрепятственного заживления медленно формирующейся костной ткани [10] (рис. 11.1 и 11.2). В последующие годы изучалось влияние на заживление костной ткани дополнительных факторов, таких как организация пространства для регенерации тканей, надёжность формирования кровяного сгустка, механическая стабилизация тканей, потенциал клеточной инфильтрации, биосовместимость и резорбируемость [11]. Применяемые вначале синтетические нерезорбируемые мембраны из холодноотянутого политетрафторэтилена (PTFE) позволяли добиваться хороших результатов [6,7], однако необходимость дополнительной хирургической процедуры для удаления таких мембран заставила специалистов обратиться в сторону биоразлагаемых материалов [12,13]. Это привело к появлению резорбируемых коллагеновых и синтетических мембран, практически вытеснивших PTFE-мембраны из обихода. В целом, для GBR разработаны подробные и хорошо зарекомендовавшие себя протоколы, которые позволяют добиваться необходимых результатов с высокой степенью предсказуемости, обеспечивающих долю успешных имплантаций на уровне 91,9-92,6% при средней продолжительности послеоперационного периода в 12,5 лет, по данным текущих проспективных исследований [5]. Эксперименты с участием людей и животных продолжают демонстрировать эффективность методов направленной тканевой регенерации при лечении заболеваний периодонта: проникающих и фуркационных костных дефектов, десневых рецессий и поверхностных дефектов альвеолярной кости [14-17]. Стоит отметить, что тщательное закрытие раны является обязательным условием при выполнении стандартных процедур GBR - для предотвращения: 1) врастания в зону регенерации мягких тканей; 2) бактериальной контаминации; 3) дегисценций мягких тканей и экспозиции графта.

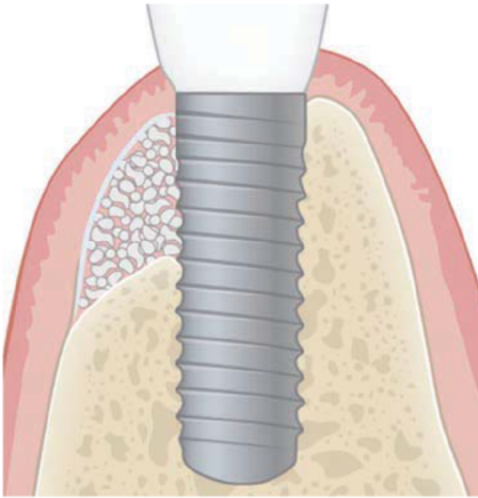


Рис. 11.1 Схематическое изображение направленной костной регенерации вокруг имплантата. Вначале в зоне костного дефекта помещается материал для костной аугментации, а затем поверх него располагается барьерная мембрана - для предотвращения инфильтрации мягких тканей в формирующуюся кость. Кроме того, мембрана позволяет организовать пространство для прохождения в нём тканевой регенерации.

На сегодняшний день на рынке представлены сотни марок мембран для GBR; оборот рынка материалов для костной аугментации и заменителей костной ткани насчитывает несколько миллиардов долларов в год, а в продаже появляются все новые и новые продукты такого рода [5,18]. Далее приводится обзор доступных на сегодняшний день вариантов выполнения GBR, а затем мы коснемся PRF - дешёвого, простого в производстве мембранного материала, получаемого из 100% аутологичных источников и потенциал его применения в процедурах GBR в сочетании с материалами для костной аугментации и в качестве "живой" аутогенной функциональной мембраны.

11.3 Современные техники направленной костной регенерации

Фундаментальными требованиями к биоматериалам, используемым при GBR, является их биосовместимость - для предотвращения отторжения со стороны организма-хозяина и необходимая резорбируемость - для адекватной костной регенерации и постепенной замены биоматериала собственной костной тканью организма. В идеале, материалы для GBR должны обладать определённой механической прочностью, гарантирующей поддержание полезного объёма - для прохождения в нём регенерации и для миграции в него клеток из окружающих костных тканей. Барьерные мембраны должны предотвращать инфильтрацию фиброзной ткани (то есть обладать противоклеточными барьерными свойствами), препятствующую регенерации костного дефекта, а материал для аугментации должен способствовать миграции остеогенных клеток, таких как остеобласты, к его поверхности [19]. В настоящее время на рынке представлено множество барьерных мембран для разных клинических применений, каждая из которых имеет свои определённые достоинства и недостатки, приведённые в Таблице 11.1 и обсуждаемые ниже [19-21].

11.4 Нерезорбируемые PTFE-мембраны

Для изготовления таких мембран используется холоднотянутый политетрафторэтилен высокой плотности (e-,d-PTFE) и армированный титаном холоднотянутый политетрафторэтилен (Ti-e-PTFE) [21]. Главным недостатком синтетических нерезорбируемых мембран является необходимость дополнительного хирургического вмешательства для их удаления по завершении костной регенерации (рис. 11.3) [22]. Хотя при использовании ePTFE-мембран наблюдается улучшение результатов формирования костной ткани и клинически подтвержденное увеличение уровня прикрепления десны [23], необходимость дополнительной операции для извлечения мембран спустя 4-6 недель после имплантации является их существенным недостатком, сопряженным с нежелательным повторным травмированием тканей [19]. Кроме того, проведение дополнительной операции требует затрат времени хирурга и, следовательно, влечёт за собой дополнительные расходы, не считая дискомфорта пациента. Из-за этого PTFE-мембраны редко используются в современной стоматологии (хотя и доступны для приобретения).

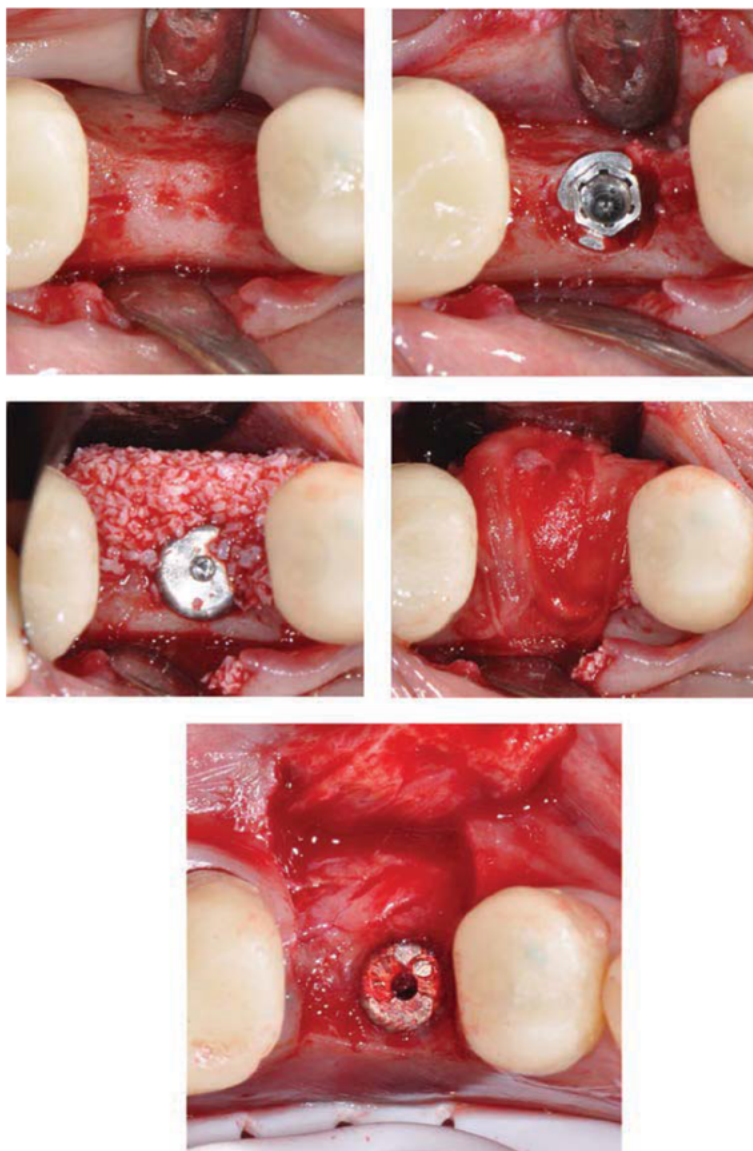


Рис. 11.2 Демонстрация процедуры GBR в месте установки имплантата с целью коррекции дефицита альвеолярной кости в щечно-язычном аспекте. После проведения имплантации материалы для костной аугментации могут быть расположены с буккальной стороны альвеолярного отростка и отделены от мягких тканей мембраной - для предотвращения их инфильтрации в формирующуюся костную ткань. На нижнем снимке показаны итоги костной регенерации по истечении 5 месяцев заживления, наблюдаемые при экспозиции имплантата: дефект заполнился новообразованной костной тканью.

Табл.11.1 Список доступных мембран для направленной костной регенерации. Источник: Zhang et al. 2013 [19]. СС-ВУ.

Тип мембраны	Торговое название	Производитель, страна	Материал	Свойства	Комментарий
Нерезорбируемые мембраны	e-PTFE	Gore-Tex	W. L. Gore & Associates, Inc., США	Хорошее поддержание объема для регенерации. Просрота использования	Самый длительный опыт клинического использования
		Gore-Tex-PI	W. L. Gore & Associates, Inc., США	Отличное поддержание объема для регенерации без доп. средств	Экспозиция титановой армировки не допускается. Как правило используется при аугментации альв. кости
	d-PTFE	Gore-Tex высокой плотности	W. L. Gore & Associates, Inc., США	Поры 0,2 мкм	Избегать повторного вмешательства
		Cytoplast	Osteogenics Biomedical., США	Поры <0,3 мкм	Можно не производить первичное закрытие раны
		TefGen FD	Lifecore Biomedical, Inc., США	Поры 0,2-0,3 мкм	Легкое отделение
		Нерезорбируемая ACE	Surgical supply, Inc., США	Поры <0,2 мкм Толщина 0,2 мм	Ограничивает пролиферацию клеток
	Титановые сетки	TI-Micromesh ACE	Surgical supply, Inc., США	Перфорированные Толщина 0,1 мм	Идеальные показатели долговременной выживаемости
		Tocksystem Mesh	Tocksystem, Италия	Поры 0,1-6,5 мм Толщина 0,1 мм	Минимальные резорбция и воспаление
		Frios BoneShields	Dentsply Friadent, Германия	Поры 0,03 мм Толщина 0,1 мм	Достаточность кости для регенерации
		M-TAM		Перфорированные Толщина 0,1-0,3 мм	Превосходная совместимость с тканями

Синтетические резорбируемые мембраны	OsseoQuest	W. L. Gore & Associates, Inc., США	Гидролизиремый полиэстер	Резорбция: 16–24 неделя	Хорошая интеграция с тканями
	Biofix	Bioscience Oy, США	Полигликолиевая кислота	Резорбция: 24–48 неделя	Изолирует пространство для регенерации от мягких тканей и бактерий
	Vicryl	Johnson & Johnson, США	Polyglactin 910 Полигликолид/ полилактид9:1	Хорошая адаптация Резорбция: 4–12 неделя	Плетеная мембрана Доступна в четырех формах
	Atrisorb	Tolmar, Inc., США	Поли-DL-лактид с растворителем	Резорбция: 36–48 неделя Интересные характеристики	Индивидуальные мембраны “Barrier Kit”
	EpiGuide	Kensey Nash corporation, США	Поли-DL-молочная кислота	Трехслойная мембрана Резорбция: 6–12 неделя	Держит форму Сохраняет образовавшийся кровяной сгусток
	Resolut	W. L. Gore & Associates, Inc., США	Поли-DL-лактид/ ко-гликолид	Резорбция: 10 неделя Хорошее поддержание объема для регенерации	Хорошая интеграция с тканями Отдельный шовный материал
	Vivosorb	Polyganics B.V. Нидерланды	DL-лактид-ε-капролактон (PLCL)	Неприлипающая барьерная мембрана Сохранение механических свойств до 8 недель	Проводит нервные импульсы

(продолжение)

Табл.11.1 (продолжение)

Тип мембраны	Торговое название	Производитель, страна	Материал	Свойства	Комментарии
Натуральные биоразлагаемые мембраны	Плазма, обогащенная факторами роста (PRGF-Endoret)	VTI Biotechnology Institute, Vitoria, Испания	Собственная кровь пациентов	Высокое содержание факторов роста влияющих на поведение клеток Различные модификации для разных целей. Полная резорбция	Улучшает остеоинтеграцию и первичную стабильность имплантата Способствует формированию костной ткани и регенерации мягких тканей
	Bio-Gide	Osteohealth Company, ОАЭ	Свиной коллаген I и III типов	Резорбция: 24 недели Механическая прочность: 7.5 МПа	Обычно используется вместе с наполнителями
	Bio-mend	Zimmer, США	Телячий коллаген I типа	Резорбция: 8 недель Механическая прочность: 3.5–22.5 МПа	Волокнистая структура. Модулирование клеточной активности
	Biosorb membrane	3M ESPE, США	Телячий коллаген I	Резорбция: 26–38 недель	Интеграция с тканями
	Neomem	Citagenix, Канада	Телячий коллаген I	Двухслойная мембрана Резорбция: 26–38 недель	Использование в тяжелых случаях
	OsseoGuard	BIOMET 3i, США	Телячий коллаген I	Резорбция: 24–32 недели	Улучшение эстетических свойств постоянной реставрации
	Ossix	OraPharma, Inc., США	Свиной коллаген I	Резорбция: 16–24 недели	Увеличение концентрации пучковой кости

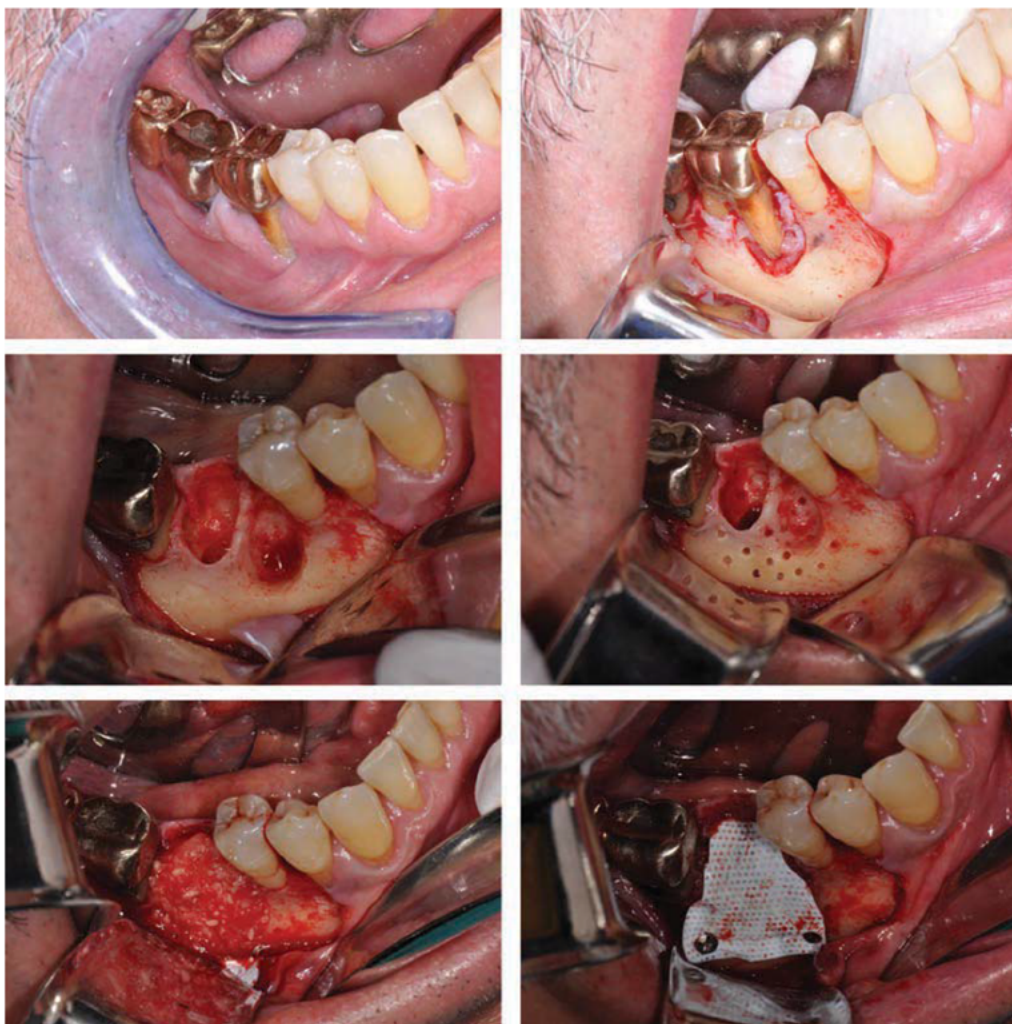


Рис. 11.3 Использование нерезорбируемой PTFE-мембраны при направленной костной регенерации вслед за удалением боковых зубов. Такие мембраны хорошо защищают место проведения костной аугментации от инфильтрации мягких тканей. Основным недостатком данных мембран является необходимость дополнительной операции для их удаления по прошествии периода заживления (случай из клинической практики д-ра Майкла А. Пикоса).

11.5 Применение титановых сеток в процедурах GBR

С некоторых пор в практике GBR стали использоваться армирующие (или несущие) титановые сетки - из-за высокой биосовместимости и прочности титана и его сплавов (рис. 11.4). Такие сетки обеспечивают превосходную механическую поддержку и значительное пространство для восстановления объема кости и мягких тканей, предохраняя подлежащие ткани, прохо-

дящие регенерацию, от сдавливания. Благодаря этим преимуществам титановые сетки получили большее распространение, чем нерезорбируемые мембраны [24].

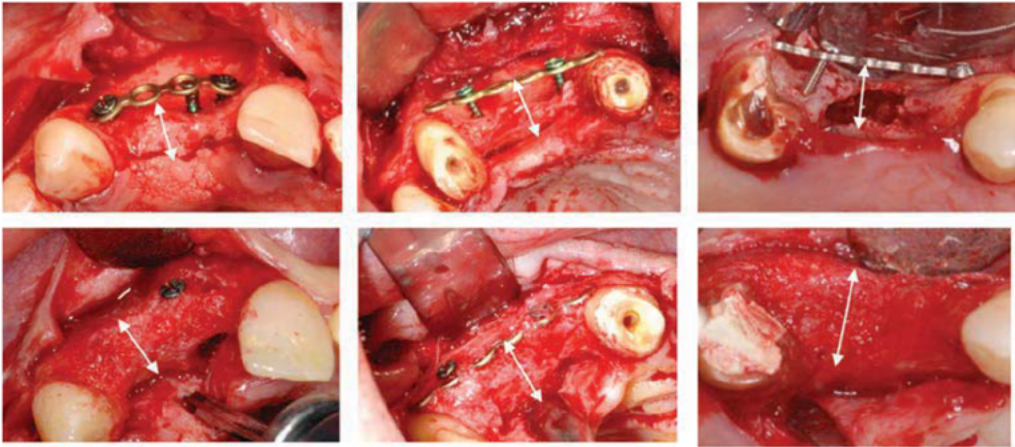


Рис. 11.4 Процедура обширной костной регенерации с использованием титановой сетки для предохранения графта от сдавливания. Титановые сетки получили широкое распространение благодаря высокой механической прочности и способности, под действием нагрузок, поддерживать сформированный с их помощью объем для регенерации тканей (случай из клинической практики д-ра Доминика Каспара).

11.6 Применение резорбируемых коллагеновых мембран в процедурах GBR

Основное преимущество этих резорбируемых барьерных мембран второго поколения в том, что они не требуют удаления и проведения для этого дополнительной операции, что позволяет избежать травмирования тканей и дискомфорта пациента. Изначально, основным недостатком таких мембран было непредсказуемое время их резорбции, а оно напрямую влияет на формирование новой костной ткани [25]. Периоды резорбции различных барьерных мембран приведены в Таблице 11.1. Источником для производства коллагеновых мембран может быть человеческая или свиная кожа, а также ахилловы сухожилия крупного рогатого скота. Такие мембраны отличаются превосходным сродством к клеткам организма-хозяина и биосовместимостью. Будучи самыми популярными из всех мембран для GBR, они имеют, однако, свои недостатки, среди которых недостаточная жёсткость и, следовательно, плохая способность к поддержанию необходимого объёма для прохождения регенерации; высокая стоимость; вероятность появления реакции на инородное тело со стороны организма-хозяина, а также риск инфицирования мембраны, если по итогам операции она оказывается экспонированной в полость рта.

11.7 Синтетические резорбируемые мембраны для процедур GBR

В дополнение к резорбируемым коллагеновым мембранам существует класс синтетических резорбируемых мембран, изготавливаемых из полиэфиров (например, производных гликолевой кислоты - PGA, молочной кислоты - PLA, капроновой кислоты - PCL [поликапролактон]) (Табл. 11.1) [19,26]. Основным преимуществам данных материалов является возможность их производства в больших количествах и с небольшими затратами. Кроме того, им можно придать различные физические, химические и механические свойства. Основной недостаток таких мембран в высокой вероятности возникновения реакций отторжения со стороны организма-хозяина, что препятствует процессу заживления. Поэтому для процедур GBR чаще используют коллагеновые мембраны.

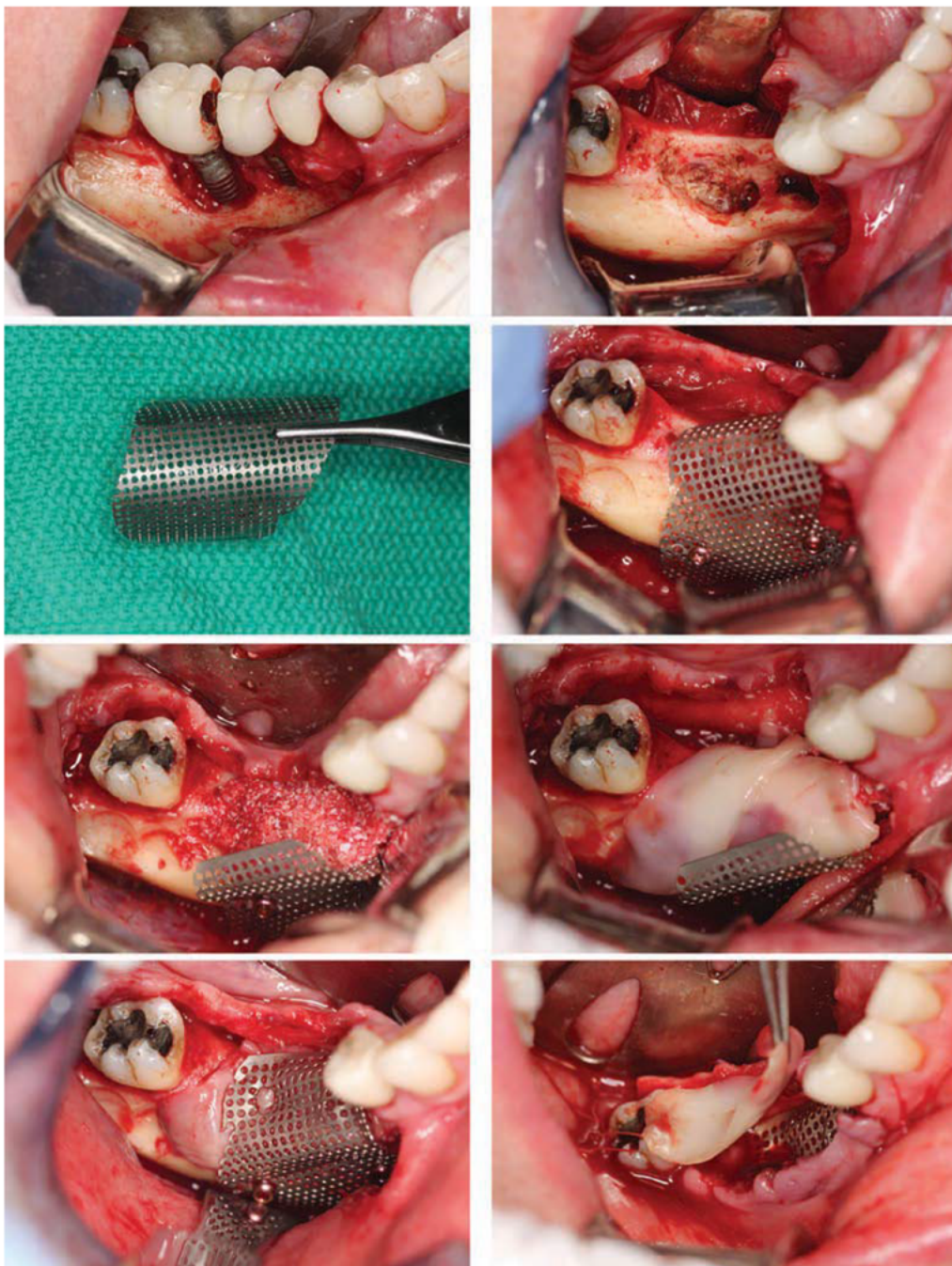


Рис. 11.5 Процедура обширной костной регенерации с применением титановой сетки для предохранения графта от сдавливания. В данном случае под титановой сеткой и поверх неё размещается PRF - для улучшения васкуляризации как твёрдых, так и мягких тканей (случай из клинической практики д-ра Майкла А. Пикоса).

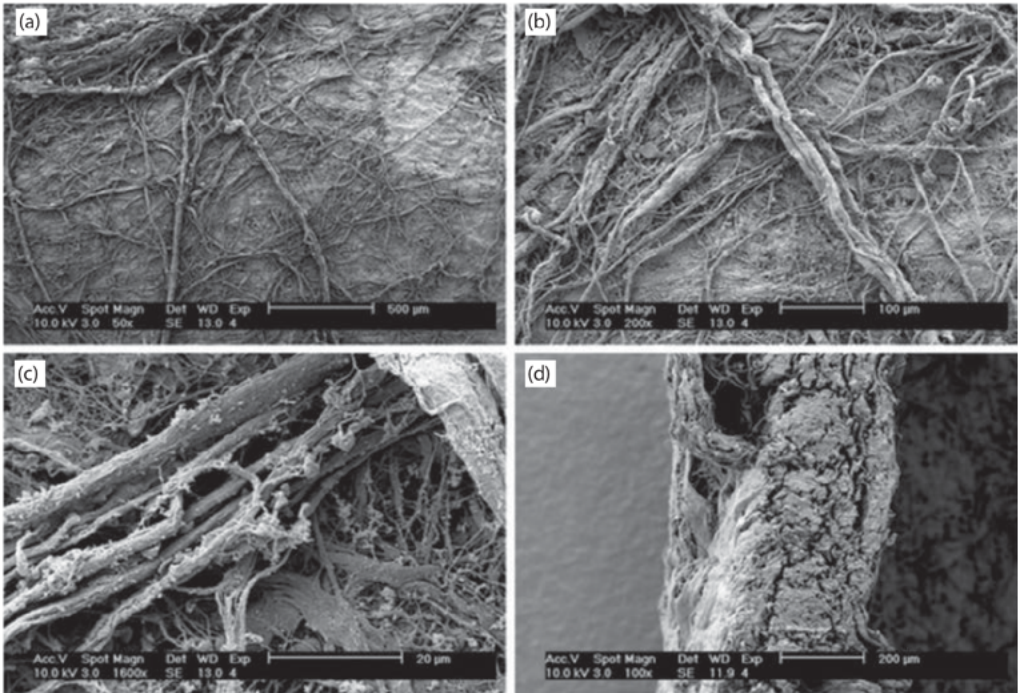


Рис. 11.6 Снимки поверхности коллагеновой барьерной мембраны, сделанные с помощью растрового электронного микроскопа. а,б: На поверхности мембраны наблюдается множество пересекающихся коллагеновых волокон, имеющих разную толщину и направление (увеличение а: 50х; б: 200х). с: Снимки с высоким разрешением демонстрируют коллагеновые волокна толщиной 1-5 мкм (увеличение 1600х). d: Вид поперечного сечения коллагеновой мембраны толщиной ок. 300 мкм (увеличение 100х). Источник: Miron et al. 2013 [36]. Воспроизводится с разрешения Springer-Verlag.

11.8 Применение тромбоцитарных концентратов в процедурах GBR

Одной из областей исследований, завоевавшей популярность в последнее десятилетие, было использование тромбоцитарных концентратов как потенциальной альтернативы барьерным мембранам. С 1990х гг. стало известно о ключевой роли тромбоцитов в процессе заживления ран. Обогащенная тромбоцитами плазма (PRP) была одной из первых модификаций аутологичных концентратов, которую стали использовать в сочетании с барьерными мембранами, однако её распространение сдерживалось присутствием в ней антикоагулянтов, негативно влияющих на заживление [27–30]. Позднее появился обогащенный тромбоцитами фибрин (PRF) [31–35]. Процесс его приготовления гораздо менее сложен, включает лишь один цикл центрифугирования, менее дорог и не требует добавления антикоагулянтов и активаторов. Полученным PRF-сгусткам можно придать плоскую форму и применять их в

качестве барьерных мембран в процедурах GBR (рис. 11.6) [36]. Такие, полностью натуральные, PRF-мембраны, состоящие из фибринового матрикса, могут использоваться как сами по себе, так и, в измельченном виде, в сочетании с заменителями костной ткани, о чем мы расскажем далее в этой главе.

11.9 Выбор материалов для костной аугментации при проведении процедур GBR

В настоящий момент на рынке представлено множество материалов для костной аугментации. Мы не будем описывать все их особенности, однако заметим, что такого рода материалы используются в большинстве процедур GBR. Это могут быть аутографты, аллографты, ксенографты и аллопласты (синтетические заменители костной ткани) (табл. 11.2) [37]. Аутогенные костные графты всё ещё рассматриваются в качестве золотого стандарта, благодаря сочетанию остеокондуктивных, остеокондуктивных

Таблица 11.2 Классификация материалов для костной аугментации, применяемых для регенерации проникающих костных дефектов

Свойства материала	Идеал	Автографт	Аллографт	Ксенографт	Аллопласт
Биосовместимость	+	+	+	+	+
Безопасность	+	+	+	+	+
Свойства поверхности	+	+	+	+	+
Геометрия	+	+	+	+	+
Удобство использования	+	+	+ /—	+	+
Механические свойства	+	+	+ /—	+	—
Остеогенные свойства	+	+	—	—	—
Остеоиндуктивность	+	+	+ /—	—	—
Остеокондуктивность	+	+	+	+	+

и остеогенных свойств [38]. Однако их количество ограничено, а их взятие сопровождается травмированием и дискомфортом пациента [39]. Аллографты имеют хорошую остеокондуктивность, а некоторые их разновидности обладают некоторой остеоиндуктивностью, обусловленной высвобождением костных морфогенетических белков (BMP) в деминерализованных графтах [40]. Ксенографты, получаемые из биоматериала животного происхождения (тканей крупного рогатого скота, свиней, лошадей), обладают исключительными остеокондуктивными свойствами. Кроме того, на рынке представлены модели синтетические материалы (гидроксиапатит, трикальцийфосфат, двухфазный фосфат кальция и биоактивное стекло), демонстрирующие остеокондуктивные свойства, однако не обладающие остеогенным или остеоиндуктивным потенциалом [37,39,41].

11.10 Альтернативные стратегии стимулирования процесса формирования костной ткани при проведении GBR

Все материалы для костной аугментации имеют остеокондуктивные свойства, необходимые для пространственного роста новой костной ткани. Однако основным ожидаемым свойством таких материалов является их остеоиндуктивность [42]. По этой причине существуют две стратегии, при которых материалы для костной аугментации сочетаются либо с остеогенными клетками/мезенхимальными стволовыми клетками, либо с биоактивными факторами роста [43–45]. Первый подход направлен на использование мезенхимальных стволовых клеток для регенеративных процедур

путём изолирования стволовых клеток и их высеивание напрямую на костные субстраты [46]. Хотя такая стратегия продемонстрировала положительные результаты в рандомизированных клинических исследованиях, сложность проведения подобных процедур ограничивает их применение в каждодневной стоматологической практике. Более подходящим подходом оказалось сочетание материалов для костной аугментации с биологическими агентами/факторами роста, способными ускорять формирование костной ткани, такими как BMP, производные эмалевого матрикса и тромбоцитарный фактор роста [22,47,48]. Наибольшая активность в этой группе наблюдалась у BMP2, ставшего коммерчески доступным с одобрения FDA [44,49–53]. Интересно, что PRP и PRF также исследовались в качестве биоактивных модификаторов и потенциальных источников факторов роста для костной регенерации. Использование PRF в процедурах GBR будет рассмотрено далее в этой главе.

11.11 Современные хирургические методы применения PRF при GBR

К настоящему времени существуют два метода применения PRF в процедурах GBR. В первом PRF, которому придана плоская форма, выступает в качестве натуральной аутологичной барьерной мембраны с периодом резорбции 10–14 дней, которая, к тому же, способствует заживлению мягких тканей, покрывающих место проведения GBR (рис. 11.3). Вторая стратегия - разрезание PRF-мембран на мелкие фрагменты и их смешивание с частицами материала для костной аугментации. Полученная смесь удобнее в аппликации и является дополнительным источником протеинов и факторов роста, улучшающих ангиогенные

свойства материалов для аугментации. Ниже мы иллюстрируем эти техники двумя различными клиническими случаями.

11.12 Использование PRF в качестве барьерной мембраны при процедурах GBR

Как уже было сказано ранее в этой главе, основным принципом GBR является защита пространства с медленно растущей костной тканью от внедрения быстрорастущих мягких тканей. На рынке представлено множество барьерных мембран для решения этой задачи, и их число особенно увеличилось в последние годы. Сразу после своего появления PRF стал использоваться для самых разных процедур в стоматологии, и его воздействие на мягкие ткани натолкнуло специалистов на мысль, что он может применяться в качестве барьерной мембраны при проведении GBR. Сейчас известно, что PRF способствует регенерации мягких тканей, покрывающих место проведения GBR, защищает костную ткань от патогенных микроорганизмов (благодаря повышенной концентрации иммунных клеток организма-хозяина, таких как лейкоциты) и ускоряет неоангиогенез в ней.

Наш первый клинический случай демонстрирует применение типичной PRF-мембраны, полученной центрифугированием цельной крови (рис. 11.7). Плоская форма мембран достигается использованием специального набора ("PRF box"). Такие мембраны могут заменять традиционные коллагеновые барьерные мембраны как в простых, так и в сложных процедурах GBR - либо в качестве покрытия материалов для костной

аугментации, либо при проведении имплантации (рис 11.8). Часто возникает вопрос: следует ли использовать PRF сам по себе, или он должен конкурентно сочетаться с коллагеновыми барьерными мембранами? Годы исследований привели специалистов к консенсусу, что PRF-мембраны могут использоваться сами по себе в тех процедурах GBR, в которых не предполагается повторное хирургическое вмешательство в месте проведения регенерации. В отличие от "неживой" коллагеновой мембраны, которая "наглухо" перекрывает доступ к надкостнице, содержащей ряд клеток-предшественников, PRF-матрикс открывает ей доступ к живым клеткам, содержащимся в нём. В таких условиях образуется связь PRF с надкостницей, поэтому, при планировании повторного вмешательства, предпочтительно использование коллагеновой барьерной мембраны, которое облегчит отслаивание десневого лоскута. Следовательно, при планировании двухэтапного хирургического протокола следует использовать PRF в сочетании с коллагеновой барьерной мембраной, причём последняя должна располагаться непосредственно на материале для костной аугментации - для облегчения повторного вмешательства, а PRF-мембрана - поверх неё и в контакте с покрывающими место регенерации мягкими тканями, на которые он оказывает наиболее выраженный эффект [4]. При таком подходе коллагеновые барьерные мембраны дополнительно защищены от экспозиции в полость рта и возможного риска их инфицирования.

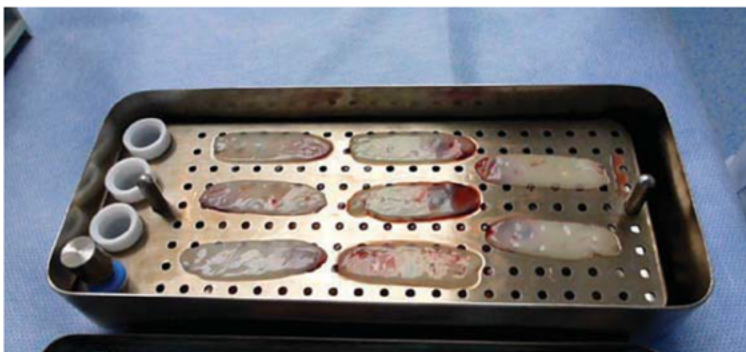


Рис. 11.7 PRF-матриксам придана плоская форма для использования их в качестве барьерных мембран в процедуре направленной костной регенерации

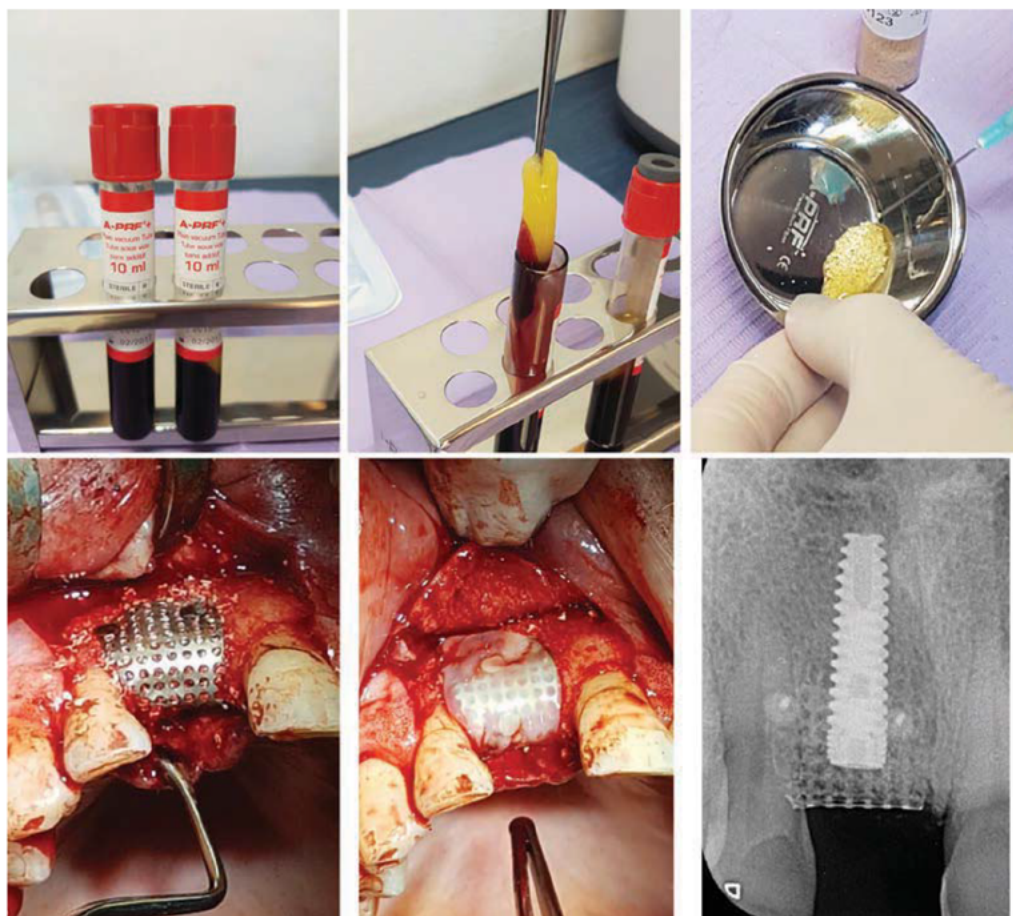


Рис. 11.8 Процедура направленной костной регенерации в области отсутствующего верхнего резца с применением материала для костной аугментации в сочетании с жидким PRF. Кроме того, используется титановая сетка для защиты графта от сдавливания (случай из клинической практики д-ра Адины Мануэлы Ахайану).

11.13 Использование PRF при GBR в сочетании с материалами для костной аугментации

В последнее время стал популярен метод, при котором PRF-мембраны разрезаются на небольшие фрагменты и смешиваются с материалами для костной аугментации. Влияние тромбоцитарных концентратов на поведение остеобластов, формирующих костную ткань, долгое время дебатировалось, и сегодня принято считать, что основная роль PRF заключается в его участии в неоангиогенезе - процессе, непосредственно относящемся к регенерации костной ткани и являющимся её ключевым фактором. В нашем случае две PRF-мембраны, показанные на рис. 11.9, разрезаны на мелкие фрагменты и смешаны с таким же объёмом

материала для костной аугментации. Вместо фрагментов PRF-мембран может применяться инъектируемый (жидкий) PRF - для улучшения стабильности смеси, поскольку придаёт ей клейкость. Стоит заметить, однако, что в специальной литературе высказываются сомнения относительно остеоиндуктивного потенциала таких смесей. Хотя сам по себе PRF не рассматривается в качестве остеоиндуктивного агента, поскольку по итогам его применения возможно формирование эктопической костной ткани, однако его сочетание с клетками-предшественниками улучшает остеоиндуктивный потенциал стволовых клеток [54]. Таким образом, при условии создания определённой среды для костной регенерации, рассматриваемое здесь сочетание может улучшать её протекание. Ниже приводится обзор результатов исследований по этой теме.

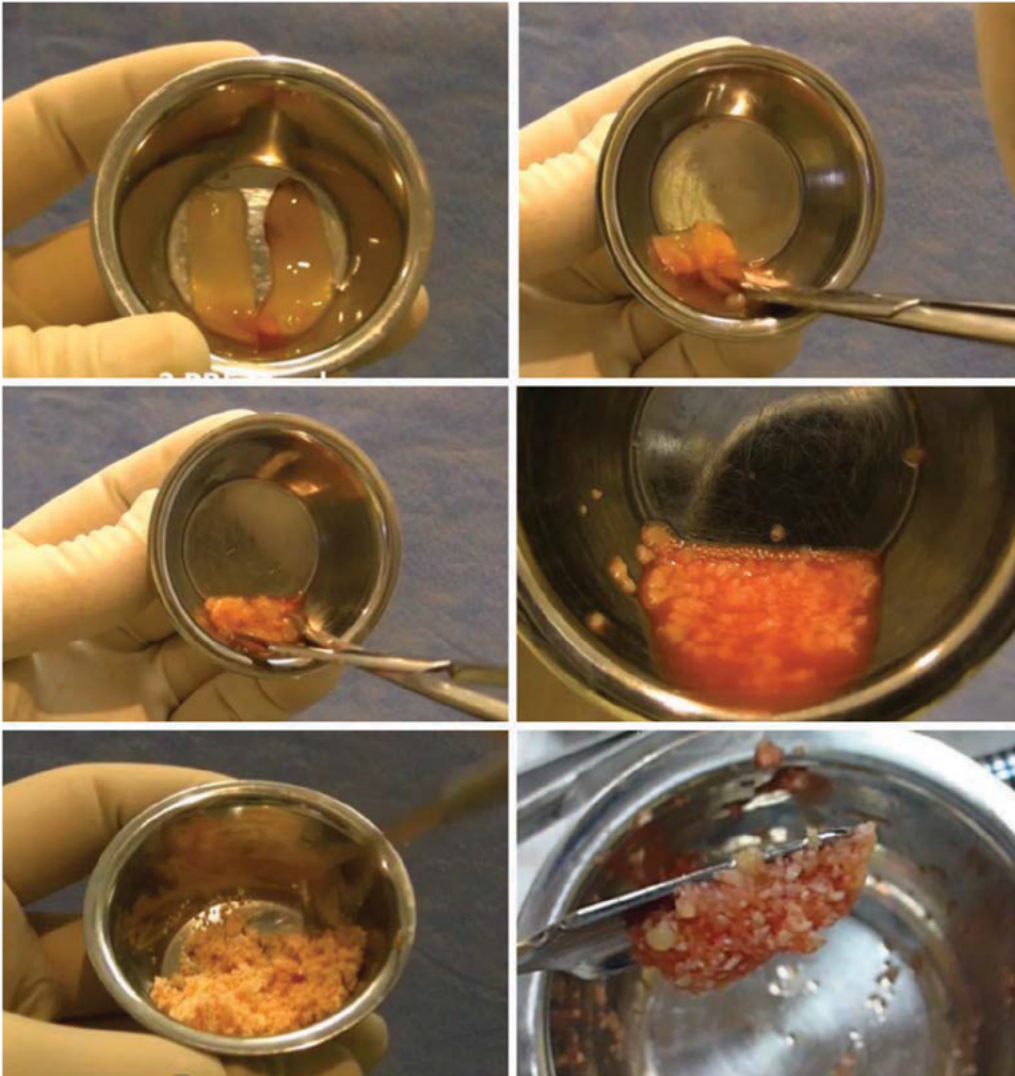


Рис. 11.9 Две PRF-мембраны разрезаны на фрагменты хирургическими ножницами и смешаны с измельченной костью. Обратите внимание, что полученная смесь прилипает к инструменту, что облегчает манипуляции с ней.

11.14 Обзор исследований применения PRF в процедурах GBR

Несмотря на публикацию множества исследований, посвящённых участию PRF в предотвращении морфологических изменений альвеолярной кости после удаления зубов [3,55–59], влияние PRF на костную регенерацию в процедурах GBR изучено мало. Стоит отметить, что все исследова-

ния, изучавшие эффект PRF при GBR, проводились на животных, и лишь одно клиническое исследование было посвящено изучению стабильности имплантатов после костной регенерации с использованием PRF (Таблица 11.3). В первом исследовании Liao et al. (2011) изучалось влияние сочетания PRF, мезенхимальных стволовых клеток (MSC) и мембран для GBR на остеогенный потенциал заменителей костной ткани. Было обнаружено, что PRF в сочетании с MSC обладает хорошим потенциалом костной

регенерации, хотя в данном исследовании на было надлежащим образом организованных контрольных групп [60]. Затем Ozdemir et al. (2013) провели опыты на костях основания черепа 24 новозеландских кроликов. В опытных группах GBR проводилась с использованием следующих протоколов: 1) без дополнительных средств (контрольная группа), 2) с использованием PRF, 3) с использованием минеральной составляющей кости крупного рогатого скота (ABB, BioOss), 4) с использованием двухфазного фосфата кальция (BCP). Контрольные периоды заживления были 1 и 3 месяца. Было выявлено значительно большее образование костной ткани в PRF-группе, чем в контрольной группе, однако среди групп PRF, BCP и ABB не было обнаружено статистически значимых различий по итогам первого месяца заживления. В группах PRF и ABB наблюдались превосходные результаты формирования костной ткани по сравнению с контрольной и BCP группами по итогам 3 месяцев заживления [61]. Yoon et al. (2014) изучали влияние PRF на ангиогенез и остеогенез в процедурах GBR с использованием ксеногенного костного графта в искусственных дефектах основания черепа кроликов по истечении 1, 2 и 4 месяцев заживления. На каждом из опытных участков использовалась смесь указанного ксенографта с PRF, а на каждом из контрольных участков - только ксенографт, поэтому было возможно непосредственное сравнение результатов. По итогам всех контрольных периодов интенсивность иммунохимического окрашивания клеток на VEGF была значительно выше в PRF-группе, чем в контрольной группе. Однако различия между контрольной и экспериментальной группами по итогам гистоморфометрического и иммуногистохимического анализов сформировавшейся костной ткани не были статистически значимыми [62]. Таким образом, данное исследование не выявило существенного положительного эффекта от применения PRF в отношении костной регенерации.

В отчёте об одном клиническом исследовании, проведённом Angelo et al. (2014), изучалась биомеханическая стабильность участков альвеолярной кости верхней челюсти, прошедших аугментацию с использованием заменителей костной ткани с добавлением или без добавления PRF [63]. 82 пациента с горизонтальной атрофией передних отделов альвеолярного отростка верхней челюсти получили лечение с использованием двухфазного (60% гидроксиапатит/40% бета-трикальцийфосфат) или монофазного (100% бета-трикальцийфосфат) заменителя костной ткани в сочетании с PRF или без него [63]. По итогам прохождения костной регенерации было установлено, в общей сложности, 109 имплантатов, эксплуатация которых контролировалась на

протяжении 8,3 месяцев. Биомеханическая стабильность костной ткани, образовавшейся в результате аугментации, оценивалась по величине усилия вкручивания имплантатов (ITV). В данном исследовании был сделан вывод, что применение PRF не влияет на стабильность имплантатов, установленных на участках кости, аугментированных заменителями костной ткани с его добавлением [63].

Knapen et al. (2015) исследовали эффект от использования PRF при искусственной костной регенерации, смоделированной в 72 титановых полусферах, установленных на кости основания черепа 18 кроликов. Полусферы заполнялись PRF, гидроксиапатитом из кости крупного рогатого скота (BHA), а также BHA в сочетании с PRF. Для контроля использовались пустые полусферы (рис. 11.10) [64]. Гистологические и гистоморфометрические анализы проводились по истечении контрольных периодов в 1, 5 и 12 недель, по итогам аутопсий 6 кроликов на каждом этапе. Было обнаружено, что, хотя на ранней стадии костной регенерации (1 неделя) в двух BHA-группах наблюдалось повышенное количество соединительной ткани, заполнявшей полусферы, среди четырёх групп не было замечено статистически значимых различий в количестве и качестве костной ткани по истечении каждого из контрольных периодов ($P=0,3623$) (рис. 11.11) [64]. Другими словами, оказалось, что в данном исследовании PRF, похоже, не оказал дополнительного влияния на кинетику и количество сформировавшейся костной ткани при выбранном способе моделирования GBR [64].

Ezirganli et al. (2015) исследовали итоги влияния PRF, а также BioOss- и BCP-графтов на общий объём резорбции после проведения аугментации в опытах на девяти новозеландских кроликах [65]. Контроль посредством компьютерной томографии производился по прошествии 90, 120, 150 и 180 дней заживления. Между группами DBBG и BCP не было статистически значимых различий в результатах, однако они наблюдались между группами BioOss/BCP и PRF ($P<0,001$). Хотя в данном исследовании не изучалась возможность улучшения результатов регенерации при сочетании PRF с заменителями костной ткани, оно продемонстрировало, что одного PRF для полноценной GBR недостаточно [65].

Таблица 1.1.3 Использование PRF в различных процедурах направленной костной регенерации в исследованиях с участием людей и животных. (GTR=направленная тканевая регенерация; MSC=мезенхимальные стволовые клетки; BCP=дикальцийфосфатный заместитель костной ткани)

Автор	Тип дефектов	Период заживления	Группы	Основные результаты
Liao et al. (2011)	Направленный остеогенез (собаки)	2 и 4 мес.	1) GTR+ PRF, 2) PRF MSC, 3) только GTR, 4) пустые	1) Сочетание PRF с остеокондуктивными мезенхимальными стволовыми клетками обладает хорошим потенциалом для костной регенерации. 2) В PRF-группе наблюдалось значительно большее количество образовавшейся костной ткани по сравнению с контрольной группой. Среди PRF, BCP и ABG групп не было обнаружено статистически значимых различий по итогам первого месяца заживления. В PRF и ABG группах были отмечены лучшие результаты формирования костной ткани по сравнению с BCP-группой по итогам трех месяцев заживления.
Ozdemir et al. (2013)	GBR на кости основания черепа кроликов	1, 3 мес.	1) контроль 2) PRF, 3) BioOss, 4) BCP	3) По истечении каждого из контрольных периодов интенсивность иммунохимического окрашивания клеток на VEGF была значительно выше в опытных группах, чем в контрольной группе. Однако PRF в сочетании с ксеногенными заменителями костной ткани не оказал существенного влияния на её регенерацию.
Yoon et al. (2014)	GBR на кости основания черепа кроликов	1, 2, 4 недели	1) BioOss, 2) BioOss+PRF	4) Использование PRF не даёт преимуществ для итоговой стабильности имплантатов, установленных в зонах, аугментированных его сочетанием с заменителями костной ткани, по сравнению с применением этих же материалов, но без добавления PRF.
Angelo et al. (2015)	Биомех. стабильность после аугментации верх. альвеолярной кости	8 мес.	1) кост. графт, 2) кост. графт + PRF	5) Представленное исследование показывает, что L-PRF, похоже, не оказывает дополнительного влияния на кинетику образования костной ткани при использовании данного протокола GBR.
Knapen et al. (2015)	72 Тп полусферы на основании черепа кроликов	1, 5 и 12 недель	1) пустые, 2) PRF, 3) BioOss, 4) BioOss + PRF	6) При оценке общего объема образовавшейся костной ткани по прошествии 90 и 180 дней не было обнаружено статистически значимых различий между группами BioOss и BCP, однако такие различия наблюдались между PRF-группой и остальными группами (P<0.001).
Ezirganly et al. (2015)	18 костных дефектов у кроликов	90, 120, 150, 180 дней	1) PRF, BioOss, 3) BCP	7) Применение техники компрессии с нагревом при производстве PRF позволило повысить период его резорбции до 21 дня (по сравнению с десятидневным периодом, наблюдавшимся в опытах на мышах).
Kawase et al. (2015)	Подкожные дефекты у мышей	10-21 дней	1) PRF, 2) PRF после нагрева	

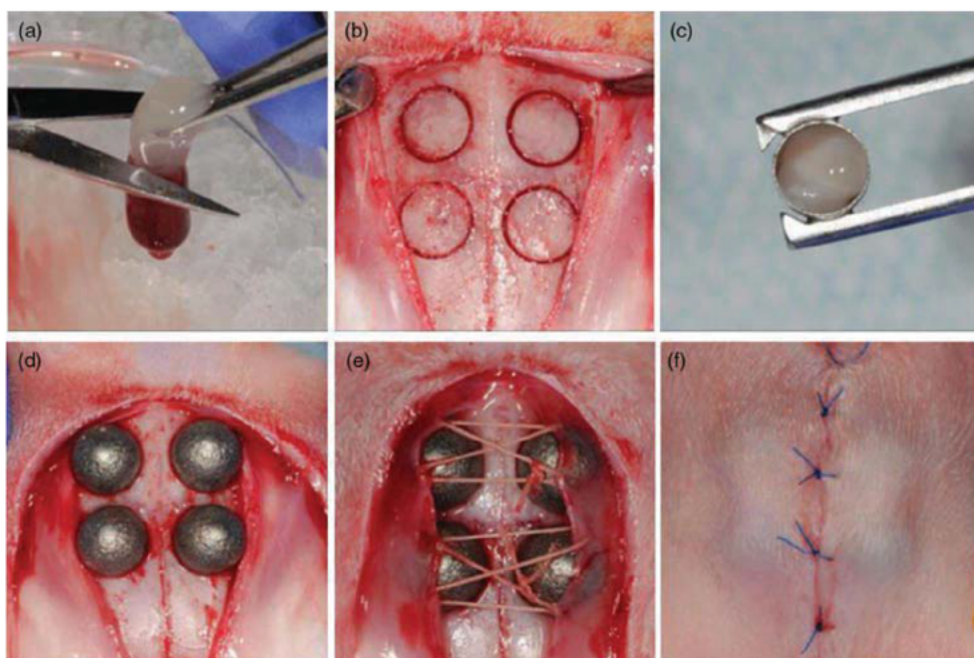


Рис. 11.10 Исследование влияния сочетания PRF с материалами для костной аугментации на формирование костной ткани в эксперименте на животных. (А) приготовление PRF: отделение фибринового сгустка; (В) произведенная кольцевая остеотомия для размещения полусфер; (С) PRF помещён в титановую полусферу; (D) полусферы установлены в полученных костных пазах; [Е] после размещения полусфер края надкостницы зафиксированы швами; [F] вид после закрытия раны и наложения швов. Источник: Knapen et al. 2015 [64]. Воспроизводится с разрешения John Wiley & Sons.

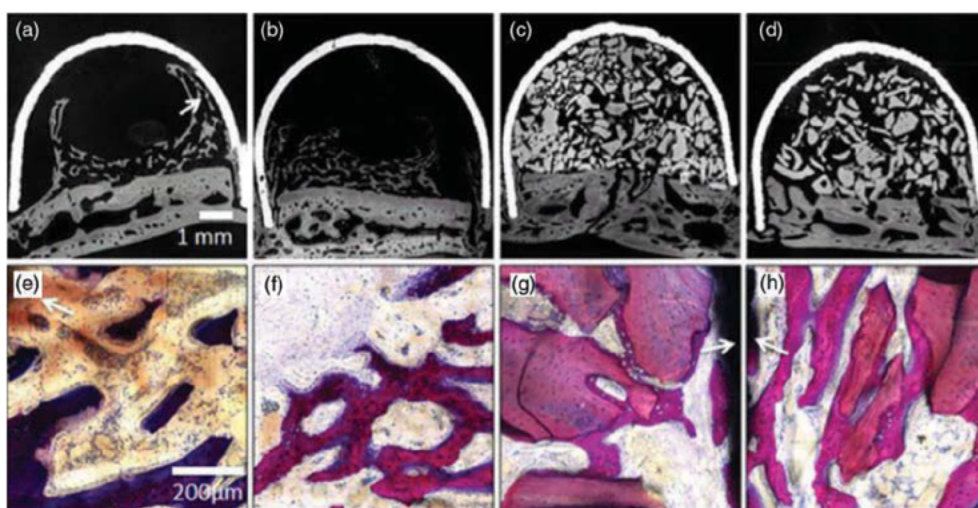


Рис. 11.11 Результаты исследования, демонстрирующие, что сочетание PRF с материалами для костной аугментации не оказывает существенного влияния на формирование новой костной ткани. Для снимков А, В, С, D, как и для снимков Е, F, G, H был использован единый масштаб. Снимки, сделанные с помощью растрового электронного микроскопа по прошествии 5 недель заживления: (А) пустая полусфера, белая стрелка показывает образование костной ткани у её стенки; (В) полусфера с L-PRF; (С) полусфера с BHA; (D) полусфера с BHA + L-PRF. Препараты, окрашенные метиленовым синим/основным фуксином: (Е) пустая полусфера, белой стрелкой обозначен большой кровяной сгусток; (F) полусфера с L-PRF; (G) полусфера с BHA, белой стрелкой показана титановая стенка; (H) полусфера с BHA + L-PRF, белой стрелкой показана титановая стенка. BHA = гидроксиапатит из кости крупного рогатого скота; L-PRF = обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами фибрин; Источник: Knapen et al. 2015 [64]. Воспроизводится с разрешения John Wiley & Sons.

В исследовании Kawase et al. (2015) было выявлено, что нагрев влияет на продолжительность периода резорбции PRF-мембран, однако такой подход не был адаптирован в клинической практике [66].

Подводя итоги, можно сказать, что:

- 1) Исключительное использование PRF для горизонтальной и вертикальной костной аугментации неэффективно, и для этой цели требуется его сочетание с костными графтами.
- 2) PRF способен оказывать умеренное влияние на процесс образования новой костной ткани при проведении процедур GBR, благодаря
- 3) улучшению ранней васкуляризации костных тканей, играющей важную роль в их формировании в сложных случаях регенерации. Исходя из обзора представленных выше исследований, можно сделать вывод, что научных данных об использовании PRF в процедурах GBR при лечении людей всё ещё недостаточно.

11.15 Обсуждение и перспективы дальнейших исследований

Несмотря на всё возрастающую популярность PRF и её применение в регенеративной стоматологии, наблюдается недостаток исследований (в особенности клинических), подтверждающих его эффективность при проведении GBR. А тем временем результаты успешного применения PRF для регенерации мягких тканей указывают на его несомненный потенциал в этой области [4]. Гипотетически, использование PRF в качестве барьерной мембраны должно существенно влиять на регенерацию тканей после проведения процедуры GBR, однако ни одно из исследований до сих пор не дало оценку данному потенциалу PRF. Следовательно, имеется несомненная необходимость в таких исследованиях.

Ведь ранее было выяснено, например, что PRF способен оказывать положительное влияние на формирование новой костной ткани в альвеолах удалённых зубов. Необходимы исследования, которые прольют свет на наблюдаемые различия в результатах применения PRF для разных клинических приложений. Ведь известно, что использование PRF для менеджмента альвеол удалённых зубов однозначно способствует сохранению качества и объёма альвеолярной кости, препятствует инфицированию и уменьшает продолжительность хирургических процедур. Указанные преимущества PRF позволяют снизить себестоимость лечения и минимизировать риск заражения. В недавнем систематическом обзоре группа из 20 ведущих экспертов сделала вывод о необходимости дальнейших исследований влияния

PRF на формирование костной ткани. Хотя применение коллагеновых мембран является стандартом для процедур GBR, их сочетание с PRF или их полная замена им, возможно, способны улучшить эффективность этих процедур, по сравнению с исключительным применением коллагеновых мембран. Для выяснения данного потенциала PRF необходимы новые исследования.

Другим направлением исследований регенеративных возможностей PRF является изучение его использования в процедурах GBR совместно с аутологичными/аллогенными костными блоками либо в сочетании с титановыми сетками. Например, одной из проблем, описываемых в специальной литературе, является риск экспозиции аутогенных и, особенно, аллогенных костных блоков (рис. 11.12) в полость рта. Поэтому, возможно, было бы целесообразно полностью покрывать аутогенные костные блоки PRF-мембранами - для улучшения их реваскуляризации и снижения риска их экспозиции и инфицирования. Подобный риск экспозиции наблюдается также при использовании титановых сеток в процедурах GBR [67]. Из-за этого предпринимались попытки покрытия титановых сеток PRF-мембранами в сочетании с коллагеновыми мембранами или без них (рис. 11.13). Хотя данный подход взят на вооружение многими специалистами, отчётов о результатах его применения не много, что не позволяет сделать однозначного вывода об эффективности такого метода профилактики экспозиций.

Следует также отметить, что, поскольку PRF стимулирует формирование тканей, главным образом, благодаря своим ангиогенным свойствам, его потенциал распространяется на регенерации сразу многих типов тканей, а не какой-то одной, специфической ткани. Кроме того, PRF оказывает влияние на многие типы клеток - например, задействует клетки эндотелия, десневых фибробластов, хондроцитов и остеобластов и стимулирует их пролиферацию, значительно улучшая, таким образом, процесс заживления и ангиогенез в местах повреждения тканей [68,69]. Остаётся лишь сравнить опытным путём влияние аутологичных факторов роста, содержащихся в PRF, и набирающих популярность рекомбинантных факторов роста, таких как PDGF или BMP, на регенерацию различных тканей полости рта [42,70–72]. Поскольку основной протеин крови, обнаруженный в PRF, это тоже PDGF, интересно сравнить влияние rhPDGF и PRF на процесс заживления в контролируемых исследованиях на стандартизованных дефектах тканей. Хотя рекомбинантные протеины обладают доказанным регенеративным потенциалом [73–75], множество биологических ограничений их применения, включая низкую стабильность и малое время жизни, в сочетании



Рис. 11.12 Процедура GBR с использованием аутологических/аллогенных костных блоков сопряжены с потенциальным риском их экспозиции в полость рта по завершении хирургической процедуры (случай из клинической практики д-ра Майкла А. Пикоса).

с высокой стоимостью, может способствовать распространению использования PRF. В будущих исследованиях, поэтому, необходимо сравнить продолжительность жизни и биоактивность факторов роста, содержащихся в PRF, и рекомбинантных факторов роста. Другим направлением исследований, тесно связанным с применением PRF и набирающим популярность в последние годы, является персонализированная медицина. Интересно отметить, что для авторов данной главы, исходя из их персонального опыта, очевидно, что не все протоколы центрифугирования одинаковы в аспекте итоговой концентрации факторов роста в PRF. Главным образом, это является следствием

особенностей гематокрита, а также других факторов, таких как возраст, пол, анамнез пациента и препараты, которые он принимает. Остаётся практически неизвестным, в какой степени любой из этих параметров может влиять на образование фибринового сгустка и его стабильность, а также на характер высвобождения из него факторов роста. Поэтому необходимы будущие исследования влияния особенностей пациента и характера их изменений во времени - в частности, параметров гематокрита, на характеристики PRF, с вероятной необходимостью корректировки протоколов центрифугирования. Подводя итог обзору публикаций в специальной литературе, можно сделать вывод, что применение PRF в регенеративных процедурах оказывает больший эффект на мягкие, чем на твёрдые ткани. В настоящее время мы располагаем лишь небольшим объемом экспериментальных данных, подтверждающих способность PRF влиять на формирование костной ткани, в связи с чем имеется насущная необходимость исследований в этом направлении. В целом, исследования показывают, что PRF ускоряет ангиогенез в тканях, и этот фактор тесно связан с костной регенерацией. Кроме того, использование материалов для костной аугментации можно сделать более удобным путём их сочетания с PRF, в особенности в плане стабильности получаемых смесей. Исследования применения обогащенного тромбоцитами фибрина в качестве барьерной мембраны, а также в виде замены традиционным коллагеновым мембранам, похоже, являются наиболее вероятным развитием темы PRF в области направленной костной регенерации.

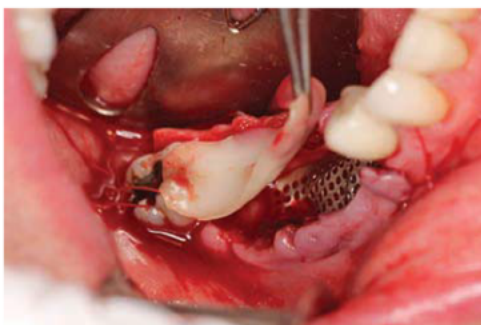


Рис. 11.13 Процедура GBR, демонстрирующая использование PRF-мембран для покрытия титановой сетки с целью уменьшения риска её экспозиции в полость рта (случай из клинической практики д-ра Майкла А. Пикоса).

References

- 1 Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol*. 1984;11(8):494–503.
- 2 Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie*. 2001;42(55):e62.
- 3 Hoaglin DR, Lines GK. Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *International journal of dentistry*. 2013; 2013:875380.
- 4 Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue engineering Part B, Reviews*. 2016.
- 5 Jung RE, Fenner N, Hammerle CH, Zitzmann NU. Long-term outcome of implants placed with guided bone regeneration (GBR) using resorbable and non-resorbable membranes after 12-14 years. *Clinical oral implants research*. 2013; 24(10):1065–73.
- 6 Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg*. 1988; 81(5):672–6.
- 7 Buser D, Dula K, Belser U, Hirt HP, Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. 1. Surgical procedure in the maxilla. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 1993;13(1):29–45.
- 8 Buser D, Dahlin C, Schenk R. Guided bone regeneration. Chicago: Quintessence. 1994.
- 9 Hardwick R, Dahlin C. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 1994;9(1):13–29.
- 10 Fujihara K, Kotaki M, Ramakrishna S. Guided bone regeneration membrane made of polycaprolactone/calcium carbonate composite nano-fibers. *Biomaterials*. 2005;26(19):4139–47.
- 11 Toffler M. Guided bone regeneration (GBR) using cortical bone pins in combination with leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Compend Contin Educ Dent*. 2014;35(3):192–8.
- 12 Salata LA, Hatton PV, Devlin AJ, Craig GT, Brook IM. In vitro and in vivo evaluation of e-PTFE and alkali-cellulose membranes for guided bone regeneration. *Clinical oral implants research*. 2001;12(1):62–8.
- 13 Carbonell J, Martín IS, Santos A, Pujol A, Sanz-Moliner J, Nart J. High-density polytetrafluoroethylene membranes in guided bone and tissue regeneration procedures: a literature review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2014;43(1):75–84.
- 14 Sigurdsson TJ, Hardwick R, Bogle GC, Wikesjö UM. Periodontal repair in dogs: space provision by reinforced ePTFE membranes enhances bone and cementum regeneration in large supraalveolar defects.

- Journal of periodontology. 1994;65(4): 350–6.
- 15 Sculean A, Donos N, Brex M, Reich E, Karring T. Treatment of intrabony defects with guided tissue regeneration and enamel-matrix-proteins. *Journal of clinical periodontology*. 2000;27(7):466–72.
- 16 Chiapasco M, Zaniboni M. Clinical outcomes of GBR procedures to correct peri-implant dehiscences and fenestrations: a systematic review. *Clinical oral implants research*. 2009;20(s4): 113–23.
- 17 Kuchler U, Chappuis V, Gruber R, Lang NP, Salvi GE. Immediate implant placement with simultaneous guided bone regeneration in the esthetic zone: 10-year clinical and radiographic outcomes. *Clinical oral implants research*. 2016;27(2): 253–7.
- 18 Zitzmann NU, Naef R, Schärer P. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1997;12(6).
- 19 Zhang Y, Zhang X, Shi B, Miron R. Membranes for guided tissue and bone regeneration. *Annals of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2013;1(1):10.
- 20 Gentile P, Chiono V, Tonda-Turo C, Ferreira AM, Ciardelli G. Polymeric membranes for guided bone regeneration. *Biotechnology Journal*. 2011;6(10): 1187–97.
- 21 Rakhmatia YD, Ayukawa Y, Furuhashi A, Koyano K. Current barrier membranes: titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. *Journal of prosthodontic research*. 2013;57(1):3–14.
- 22 Nguyen TT, Mui B, Mehrabzadeh M, Chea Y, Chaudhry Z, Chaudhry K, et al. Regeneration of Tissues of the Oral Complex: Current. *J Can Dent Assoc*. 2013; 79:d1.
- 23 AlGhamdi AS, Ciancio SG. Guided tissue regeneration membranes for periodontal regeneration—a literature review. *Journal of the International Academy of Periodontology*. 2009;11(3):226–31.
- 24 Rakhmatia YD, Ayukawa Y, Furuhashi A, Koyano K. Current barrier membranes: Titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. *J Prosthodont Res*. 2013;57(1): 3–14.
- 25 Thoma DS, Halg GA, Dard MM, Seibl R, Hammerle CH, Jung RE. Evaluation of a new biodegradable membrane to prevent gingival ingrowth into mandibular bone defects in minipigs. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20(1):7–16.
- 26 Sculean A, Nikolidakis D, Schwarz F. Regeneration of periodontal tissues: combinations of barrier membranes and grafting materials - biological foundation and preclinical evidence: a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2008; 35(8 Suppl):106–16.
- 27 Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: Periodontal and dentoalveolar surgery. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2012;13(7): 1207–30.
- 28 Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2012;13(7):1231–56.
- 29 Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;62(4):489–96.
- 30 Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1998;85(6): 638–46.

- 31 Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2006; 101(3):e56–60.
- 32 Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2006;101(3):e37–44.
- 33 Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2006;101(3):e45–50.
- 34 Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2006;101(3): e51–5.
- 35 Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2006; 101(3):299–303.
- 36 Miron RJ, Saulacic N, Buser D, Iizuka T, Sculean A. Osteoblast proliferation and differentiation on a barrier membrane in combination with BMP2 and TGFbeta1. Clinical oral investigations. 2013;17(3): 981–8.
- 37 Miron RJ, Sculean A, Shuang Y, Bosshardt DD, Gruber R, Buser D, et al. Osteoinductive potential of a novel biphasic calcium phosphate bone graft in comparison with autographs, xenografts, and DFDBA. Clinical oral implants research. 2016;27(6):668–75.
- 38 Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. Injury. 2005; 36(3):S20–S7.
- 39 Fretwurst T, Gad LM, Nelson K, Schmelzeisen R. Dentoalveolar reconstruction: modern approaches. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2015;23(4): 316–22.
- 40 Sanz M, Vignoletti F. Key aspects on the use of bone substitutes for bone regeneration of edentulous ridges. Dental Materials. 2015;31(6):640–7.
- 41 Donos N, Kostopoulos L, Tonetti M, Karring T, Lang NP. The effect of enamel matrix proteins and deproteinized bovine bone mineral on heterotopic bone formation. Clinical oral implants research. 2006;17(4):434–8.
- 42 Miron RJ, Zhang YF. Osteoinduction: a review of old concepts with new standards. Journal of dental research. 2012;91(8): 736–44.
- 43 Lioubavina-Hack N, Carmagnola D, Lynch SE, Karring T. Effect of Bio-Oss® with or without platelet-derived growth factor on bone formation by “guided tissue regeneration”: a pilot study in rats. Journal of clinical periodontology. 2005;32(12): 1254–60.
- 44 Zhang Y, Yang S, Zhou W, Fu H, Qian L, Miron RJ. Addition of a Synthetically Fabricated Osteoinductive Biphasic Calcium Phosphate Bone Graft to BMP2 Improves New Bone Formation. Clinical implant dentistry and related research. 2015.
- 45 Hämmerle CH, Giannobile WV. Biology of soft tissue wound healing and regeneration—Consensus Report of Group 1 of the 10th European Workshop on Periodontology. Journal of clinical periodontology. 2014;41(s15).
- 46 Kaigler D, Pagni G, Park CH, Braun TM, Holman LA, Yi E, et al. Stem cell therapy for craniofacial bone regeneration: a

- randomized, controlled feasibility trial. *Cell transplantation*. 2013;22(5):767–77.
- 47 Turri A, Elgali I, Vazirisani F, Johansson A, Emanuelsson L, Dahlin C, et al. Guided bone regeneration is promoted by the molecular events in the membrane compartment. *Biomaterials*. 2016;84: 167–83.
- 48 Shuang Y, Yizhen L, Zhang Y, Fujioka-Kobayashi M, Sculean A, Miron RJ. In vitro characterization of an osteoinductive biphasic calcium phosphate in combination with recombinant BMP2. *BMC Oral Health*. 2016;17(1):35.
- 49 Ryoo H-M, Lee M-H, Kim Y-J. Critical molecular switches involved in BMP-2-induced osteogenic differentiation of mesenchymal cells. *Gene*. 2006;366(1): 51–7.
- 50 Wang D, Tabassum A, Wu G, Deng L, Wismeijer D, Liu Y. Bone regeneration in critical-sized bone defect enhanced by introducing osteoinductivity to biphasic calcium phosphate granules. *Clinical oral implants research*. 2016.
- 51 Torrecillas-Martinez L, Monje A, Pikos MA, Ortega-Oller I, Suarez F, Galindo-Moreno P, et al. Effect of rhBMP-2 upon maxillary sinus augmentation: a comprehensive review. *Implant dentistry*. 2013;22(3):232–7.
- 52 Misch CM, Jensen OT, Pikos MA, Malmquist JP. Vertical bone augmentation using recombinant bone morphogenetic protein, mineralized bone allograft, and titanium mesh: a retrospective cone beam computed tomography study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2015;30(1).
- 53 Misch C, Wang H-L. Clinical applications of recombinant human bone morphogenetic Protein-2 for bone augmentation before dental implant placement. *Clinical Advances in Periodontics*. 2011;1(2):118–31.
- 54 Wang Z, Weng Y, Lu S, Zong C, Qiu J, Liu Y, et al. Osteoblastic mesenchymal stem cell sheet combined with Choukroun platelet-rich fibrin induces bone formation at an ectopic site. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials*. 2015;103(6):1204–16.
- 55 Girish Rao S, Bhat P, Nagesh KS, Rao GH, Mirle B, Kharbhari L, et al. Bone regeneration in extraction sockets with autologous platelet rich fibrin gel. *Journal of maxillofacial and oral surgery*. 2013; 12(1):11–6.
- 56 Suttapreyasri S, Leepong N. Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. *The Journal of craniofacial surgery*. 2013;24(4):1088–94.
- 57 Hauser F, Gaydarov N, Badoud I, Vazquez L, Bernard JP, Ammann P. Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study. *Implant dentistry*. 2013;22(3):295–303.
- 58 Anwandter A, Bohmann S, Nally M, Castro AB, Quirynen M, Pinto N. Dimensional changes of the post extraction alveolar ridge, preserved with Leukocyte- and Platelet Rich Fibrin: A clinical pilot study. *Journal of dentistry*. 2016;52:23–9.
- 59 Temmerman A, Vandessel J, Castro A, Jacobs R, Teughels W, Pinto N, et al. The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2016;43(11):990–9.
- 60 Liao HT, Chen CT, Chen CH, Chen JP, Tsai JC. Combination of guided osteogenesis with autologous platelet-rich fibrin glue and mesenchymal stem cell for mandibular reconstruction. *The Journal of trauma*. 2011;70(1):228–37.
- 61 Ozdemir H, Ezirganli S, Isa Kara M, Mihmanli A, Baris E. Effects of platelet rich fibrin alone used with rigid titanium barrier. *Archives of oral biology*. 2013; 58(5):537–44.
- 62 Yoon JS, Lee SH, Yoon HJ. The influence of platelet-rich fibrin on angiogenesis in guided bone regeneration using xenogenic bone substitutes: a study of rabbit cranial defects. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery* : official publication of the

- European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 2014;42(7):1071–7.
- 63 Angelo T, Marcel W, Andreas K, Izabela S. Biomechanical Stability of Dental Implants in Augmented Maxillary Sites: Results of a Randomized Clinical Study with Four Different Biomaterials and PRF and a Biological View on Guided Bone Regeneration. *BioMed research international*. 2015;2015:850340.
 - 64 Knapen M, Gheldof D, Drion P, Layrolle P, Rompen E, Lambert F. Effect of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) on bone regeneration: a study in rabbits. *Clinical implant dentistry and related research*. 2015;17 Suppl 1:e143–52.
 - 65 Ezirganli S, Kazancioglu HO, Mihmanli A, Sharifov R, Aydin MS. Effects of different biomaterials on augmented bone volume resorptions. *Clinical oral implants research*. 2015;26(12):1482–8.
 - 66 Kawase T, Kamiya M, Kobayashi M, Tanaka T, Okuda K, Wolff LF, et al. The heat-compression technique for the conversion of platelet-rich fibrin preparation to a barrier membrane with a reduced rate of biodegradation. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials*. 2015;103(4):825–31.
 - 67 Louis PJ, Gutta R, Said-Al-Naief N, Bartolucci AA. Reconstruction of the maxilla and mandible with particulate bone graft and titanium mesh for implant placement. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008;66(2):235–45.
 - 68 Roy S, Driggs J, Elgharably H, Biswas S, Findley M, Khanna S, et al. Platelet-rich fibrin matrix improves wound angiogenesis via inducing endothelial cell proliferation. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2011;19(6):753–66.
 - 69 Chen FM, Wu LA, Zhang M, Zhang R, Sun HH. Homing of endogenous stem/progenitor cells for in situ tissue regeneration: Promises, strategies, and translational perspectives. *Biomaterials*. 2011;32(12):3189–209.
 - 70 Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. *Diabetic Ulcer Study Group. J Am Coll Surg*. 1996;183(1):61–4.
 - 71 Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes care*. 1998; 21(5):822–7.
 - 72 White AP, Vaccaro AR, Hall JA, Whang PG, Friel BC, McKee MD. Clinical applications of BMP-7/OP-1 in fractures, nonunions and spinal fusion. *International orthopaedics*. 2007;31(6):735–41.
 - 73 Young CS, Ladd PA, Browning CF, Thompson A, Bonomo J, Shockley K, et al. Release, biological potency, and biochemical integrity of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) combined with Augment(TM) Bone Graft or GEM 21S beta-tricalcium phosphate (beta-TCP). *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2009;140(3):250–5.
 - 74 Park YJ, Lee YM, Lee JY, Seol YJ, Chung CP, Lee SJ. Controlled release of platelet-derived growth factor-BB from chondroitin sulfate-chitosan sponge for guided bone regeneration. *J Control Release*. 2000;67(2-3):385–94.
 - 75 Wissink MJ, Beernink R, Poot AA, Engbers GH, Beugeling T, van Aken WG, et al. Improved endothelialization of vascular grafts by local release of growth factor from heparinized collagen matrices. *J Control Release*. 2000;64(1-3):103–14.

Применение PRF в современном подходе к одномоментной имплантации с немедленной нагрузкой при проведении полной реставраций зубных рядов

Ален Симонпьер

Краткое содержание главы

Дентальная реабилитация пациентов с полным отсутствием зубов требует от специалистов решения самых разных и зачастую непростых задач. По современным оценкам, свыше 20% людей, имеющих возраст 65 лет и более, страдают полным отсутствием зубов, и их число продолжает расти - вследствие прогрессирующего старения населения планеты. Многие десятилетия для реабилитации таких пациентов применяются полные съемные протезы, а в последнее время набирают популярность реставрации с опорой на имплантаты, способные существенно улучшить качество жизни пациентов, благодаря стабильной и надежной фиксации протезов. В связи с этим всё более востребованы протоколы полной дентальной реабилитации с применением имплантатов. Каждый из таких протоколов имеет свои преимущества и недостатки, обусловленные особенностями клинической ситуации и самого пациента, а также возможными противопоказаниями к такого рода лечению и финансовыми условиями. При немедленной нагрузке на имплантаты доля успешных имплантаций зачастую оценивается по итогам прохождения остеоинтеграции, а эстетическим результатам реставрации уделяется гораздо меньше внимания. И, хотя основными задачами лечения является получение надлежащей интеграции имплантатов и требуемой эстетики реставрации, как основополагающих составляющих её долгосрочной стабильности, стоит заметить, что состоянию костной ткани и толщине десны вокруг имплантата пока ещё уделяется недостаточно внимания, а между тем эти два параметра тесно взаимосвязаны.

В данной главе мы сосредоточимся на условиях, необходимых для достижения и поддержания долгосрочной стабильности реставрации путем использования аутологичного тромбоцитарного концентрата (PRF) в качестве биологического агента, способствующего ранней васкуляризации тканей. Кроме того, мы обсудим анатомические и хирургические аспекты оптимизации процесса позиционирования и ориентации имплантатов (применение системы Fast Guide; установку имплантатов ниже поверхности кортикальной пластинки, переключение платформ). В заключение мы расскажем о протетических аспектах реставраций как о важном факторе получения и сохранения эстетических результатов в долгосрочной перспективе (в частности, благодаря использованию жёстких временных протезов с винтовой фиксацией). В этой главе обобщён опыт 14-летнего клинического применения PRF в более чем 1100 случаях полной дентальной реабилитации на основе около 7500 одномоментных имплантаций с немедленной нагрузкой.

Основные тезисы главы

- Принципы одномоментной имплантации с немедленной нагрузкой при проведении полной реставрации зубных рядов
- Система Fast Guide для параллельной и симметричной установки имплантатов
- Использование PRF и инъектируемого

PRF для улучшения стабильности графтов в процедурах обширной костной аугментации

- Обсуждение биологических, анатомических, хирургических и протетических факторов, влияющих на долгосрочный прогноз эксплуатации полных протезов с немедленной нагрузкой на имплантаты

12.1 Введение

Реабилитация при полном отсутствии зубов остаётся одной из основных задач стоматологии [1]. Итоги национальных эпидемиологических исследований показывают, что доля населения с полным отсутствием зубов постепенно растёт [1] и к 2020 году она достигнет небывалой ранее величины - из-за значительного увеличения числа пожилых людей [1,2]. Результаты подобных исследований в странах третьего мира демонстрируют полное отсутствие зубов у 30% населения старше 65 лет [3]. В 2012 г. Eke et al. оценили распространение и степень тяжести пародонтита у взрослого населения США [4]. Было обнаружено, что более 47% населения (то есть примерно 60 млн человек) страдают пародонтитом: в 8,7% случаев - в умеренной форме, в 30% случаев - в средней и в 8,5% случаев - в тяжёлой. Для людей старше 65 лет эта статистика ещё хуже: 64% из них имеют среднюю и тяжёлую формы пародонтита [4]. К сожалению, наиболее частым исходом данной болезни становится потеря зубов.

Сейчас доля мирового населения в возрасте 65 лет и старше составляет примерно 14%, и у 20-30% из них наблюдается полное отсутствие зубов. По оценкам примерно 200-300 миллионам человек в мире требуются полные протезы. Хотя в большинстве случаев для такого рода реабилитации используются полные съёмные протезы, они имеют ряд хорошо известных недостатков, среди которых плохая стабильность в полости рта, дискомфорт при жевании и боль, связанная с их проблемными зонами [5]. Кроме того, такие протезы препятствуют поступлению слюны, ухудшают контроль за мышечной моторикой, а также снижают эффективность пережевывания пищи - из-за вынужденного уменьшения жевательной нагрузки [6-10], которая может оказаться в пять раз меньше той её величины, которая обеспечивается интактными зубами [11,12].

Всё это привело к появлению множества реабилитационных протоколов, разработанных в последние три десятилетия и имеющих в своей основе применение дентальных имплантатов в качестве средства для фиксации полных протезов, с целью улучшения их опоры и стабильности [1]. Ранние исследования результатов имплантаций оценивали выживаемость имплантатов в долгосрочной перспективе по итогам применения отсроченной нагрузки, но в какой-то момент исследователям стало интересно изучение итогов полной дентальной реабилитации на основе имплантатов с немедленной функциональной нагрузкой [13-19]. В отчётах о таких исследованиях говорится о высокой степени выживаемости таких же имплантатов по итогам долгосрочной эксплуатации [13-19].

В этой связи стоит отметить отдельные эксперименты по применению протоколов полной дентальной реабилитации с использованием одномоментной имплантации с немедленной нагрузкой, которые сокращают общее время, затрачиваемое на хирургические процедуры [20-26]. Хотя, в итоге, многие из таких протоколов удалось улучшить путём совершенствования дизайна имплантатов, а также подбором их длины, диаметра и/или ангуляции, лишь немногие исследования посвящены изучению долгосрочной стабильности мягких и твёрдых тканей после имплантации - параметра, одинаково важного как для долговечности установленных имплантатов, так и для профилактики периимплантита [27]. Большинство исследований в имплантологии сосредоточено на остеоинтеграции, от которой зависят итоги имплантации в долгосрочной перспективе, однако регенерация мягких тканей в данном аспекте не менее важна [28]. В этой главе мы рассмотрим результаты более чем 7500 одномоментных имплантаций в альвеолы удалённых зубов, сопровождавшихся немедленной нагрузкой, в более чем 1100 случаях полной реставрации зубных рядов. Средняя доля успешных исходов имплантации в указанных случаях оказалась на уровне 98%, при этом в хирургических процедурах использовался ряд подходов, во многом определивших успех реставраций - о них мы поговорим далее. Кроме того, мы рассмотрим влияние PRF, как в инъектируемой форме, так и в форме мембран, на заживление мягких тканей и ангиогенез в ранний послеоперационный период. В заключение я поделюсь своим личным опытом использования PRF при полной дентальной реабилитации с одномоментной имплантацией и немедленной нагрузкой.

12.2 Критерии эффективности одномоментной имплантации с немедленной нагрузкой

В специальной литературе приводится немало данных, что доля успешных реставраций на основе имплантации с немедленной нагрузкой составляет не менее 95% - как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [29-33]. При полной дентальной реабилитации, однако, этот процент оказывается меньше, если брать в расчёт эстетические результаты реставрации. На рис. 12.1 показаны примеры полных протезов с немедленной нагрузкой на имплантаты, остеоинтеграция которых прошла успешно, однако вряд ли можно сказать, что хоть какая-то из этих реставраций удачная. Следовательно, успех таких реставраций должен определяться не только результатами остеоинтеграции, но и получаемой в итоге эстетикой (рис. 12.2). Например, на конференции ITI Consensus Conference группа International Team

for Implantology сделала доклад, посвящённый стабильности мягких тканей как основополагающего фактора долгосрочной успешной эксплуатации имплантатов и сохранения объёма костной ткани [34].

Известно, что стабильность мягких тканей зависит от объёма альвеолярной кости - это взаимосвязанные параметры [35-37]. Другими словами, если происходит убыль кости, объём мягких тканей также теряется, и, если уменьшается объём десны, убывает и костная ткань (рис. 12.2). Концепция одномоментной имплантации прошла определённый путь развития, и теперь мы знаем, что для оптимизации результатов её применения должны выполняться следующие требования (рис. 12.3):

- а) Биологические
- б) Анатомические и хирургические
- с) Протетические

Все они абсолютно необходимы и создают условия для долгосрочной стабильности реставрации, о чем будет сказано далее.



Рис. 12.1 Примеры полных реставраций, в которых имплантаты прошли успешную остеоинтеграцию, однако, с эстетической точки зрения, едва ли можно назвать такое лечение удачным.



Рис. 12.2 Пример действительного эстетического результата полной дентальной реабилитации, демонстрирующий естественные контуры и толщину мягких тканей, обеспечиваемую достаточным объемом кости.

12.3 Биологические требования

Во многих смыслах, первоочередным условием формирования и роста тканей является их адекватное кровоснабжение [38]. Было продемонстрировано, что простое добавление крови к биоматериалам для костной регенерации приводит к заметному увеличению числа кровеносных сосудов, образующихся в аугментированном объеме костной ткани [39]. Для любого хирургического протокола справедливы два наблюдения: а) количество кровеносных сосудов в костной ткани напрямую связано с её плотностью [40] и б) напряжения в тканях негативно сказываются на ангиогенезе в них [41]. Поэтому во многих направлениях хирургической стоматологии применяется техника фиксации десневого лоскута без напряжений [42]. Другими важными факторами являются системные состояния пациента, например диабет, повышенный уровень холестерина и дефицит витамина D, негативно влияющие на заживление ран [43-50].

Среди биологических факторов, обладающих потенциалом ускорения регенерации тканей, можно отметить использование факторов роста и материалов для костной аугментации - в особенности, содержащих коллаген [51-56]. Одним из последних достижений в области регенеративных технологий стала возможность использования аутологичных факторов роста, содержащихся в тромбоцитарных концентратах [57-60]. Обогащенный тромбоцитами фибрин (PRF) представляет собой трёхмерный фибриновый матрикс и содержит ряд натуральных факторов роста. Данное сочетание способно существенно влиять на васкуляризацию тканей полости рта и, вследствие этого, на их регенерацию. Кроме того, улучшение васкуляризации тканей может быть достигнуто уменьшением их сдавливания путем применения специфических техник - в частности, снимающих напряжения с десневого лоскута, а также расположением матрасных швов с его апикальной стороны (рис. 12.4).

1. Биологические требования



2. Анатомические
и хирургические требования

3. Протетические
требования

Рис.12.3 При проведении полной дентальной реабилитации с применением немедленной нагрузки на имплантаты необходимо соблюдение биологических, анатомических/хирургических и протетических требований, от которых зависит долгосрочная стабильность реставрации.



Рис. 12.4 Улучшение васкуляризации тканей может быть достигнуто уменьшением их сдавливания посредством применения специфических техник - в частности, снятием напряжений с десневого лоскута и расположением матрасных швов с его апикальной стороны.

12.4 Анатомические и хирургические требования

12.4.1 При установке имплантатов

В последнее десятилетие одним из наиболее популярных направлений исследований стало изучение влияния техник имплантации на эстетические результаты дентальной реставрации [61]. Если речь идёт о замещении единичного зуба в его естественной позиции путём одномоментной имплантации, за ней зачастую следует буккальная рецессия десны, сопровождающаяся экспозицией имплантата [62, 63]. Это ещё более критично в эстетической зоне, поскольку, в большинстве случаев, толщина буккальной стенки альвеолы составляет 1 мм и менее [64]. По этой причине группа International Team for Implantology и другие авторитетные источники рекомендуют устанавливать имплантаты со смещением в небном/язычном направлении, что позволяет существенно улучшить стабильность реставрации в долгосрочной перспективе. Это справедливо и потенциально более важно при производстве полных протезов с применением одномоментной имплантации. На рис. 12.5 показан принятый метод установки имплантатов со смещением в небном/язычном направлении и с расчетом на будущую протетическую конструкцию с винтовой фиксацией. Хирургический опыт последних лет показал, что долгосрочные эстетические результаты реставрации во многом зависят от ориентации осей остеотомии и самого имплантата. Поэтому разрабатываются всё новые средства планирования имплантации - в частности, специальное программное обеспечение и хирургические шаблоны. Выяснилось также, что одним из способов ориентации имплантатов естественным



Рис. 12.5 При имплантации, одномоментной с удалением зубов, впрочем как и в остальных случаях, как правило рекомендуется смещение имплантатов в небном/язычном направлении - для сохранения объёма и/или реконструкции тонкой буккальной стенки альвеолы и для возможности винтовой фиксации протезов.

образом является расположение их осей параллельно оси носонебного канала (рис.12.6). Мой протокол полной дентальной реабилитации с применением системы Fast Guide подразумевает установку всех имплантатов на одной глубине, с симметрией их коронарных частей и с идеальным расстоянием между ними в 7 мм (рис. 12.11). Данный подход может применяться на обеих челюстях. Все имплантаты устанавливаются на 2 мм ниже поверхности кортикальной пластинки - во избежание появления напряжений в ней. В результате такой установки имплантатов, между шейками абатментов и кортикальной пластинкой образуются зазоры. Следует использовать абатменты с переключением платформ - для более эффективной минимизации убыли костной ткани. Применение описанных принципов позволяет сохранить адекватную костную поддержку в интерпроксимальных зонах - для формирования десневых сосочков, поскольку резорбции кортикальной кости на этих участках удаётся избежать (рис. 12.13). Ещё одной интересной особенностью данного протокола, появившейся со временем - в основном благодаря расширению выбора имплантатов, является использование имплантатов малого диаметра. Недавние исследования позволили изучить физические свойства таких имплантатов, изготовленных из разных материалов [65,66].

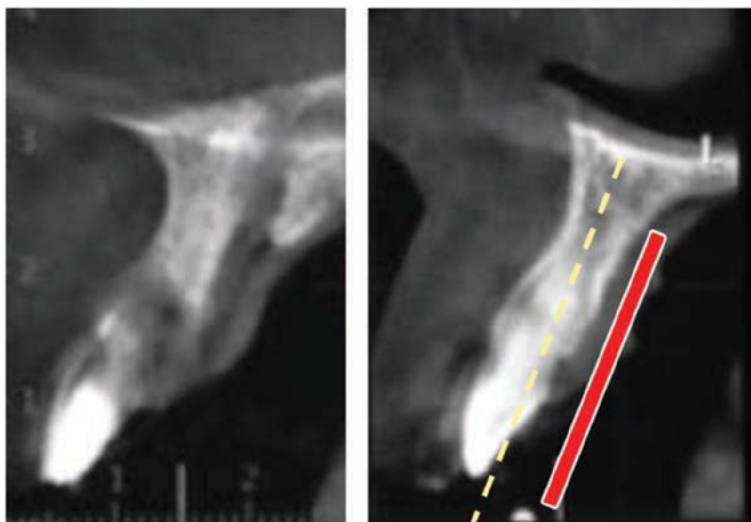


Рис. 12.6 Одной из самых естественных ориентаций имплантата при его расположении в верхней челюсти является направление оси носонебного канала, параллельного естественным осям центральных резцов.

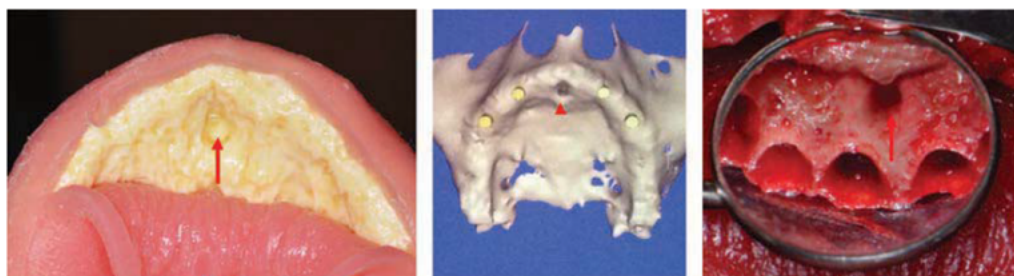


Рис. 12.7 В настоящее время имеется ряд средств для выбора оптимального расположения имплантатов в кости, включая компьютерные программы и хирургические шаблоны. Однако идеальным способом получения естественной ориентации имплантатов является их параллельность оси носонебного канала.

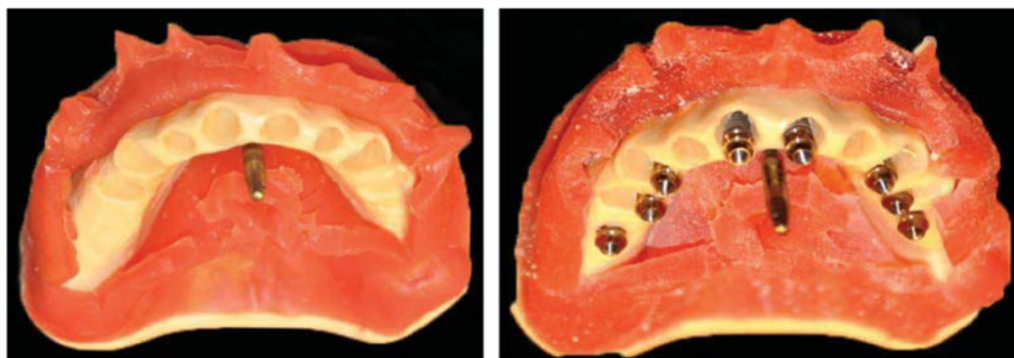


Рис. 12.8 Модель, демонстрирующая направляющую сверлильного кондуктора Fast Guide, установленную в носонебном канале. Обратите внимание на простоту установки и получения идеального шаблона для ориентации имплантатов.

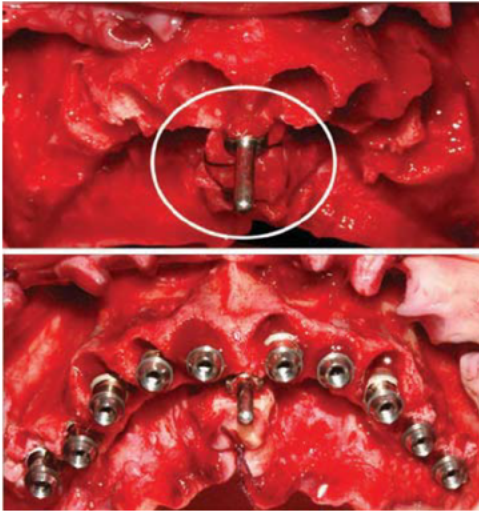


Рис. 12.9 Направляющая системы Fast Guide установлена в отверстии носонебного канала. Обратите внимание на лёгкость её установки и простоту получения идеального шаблона для ориентации имплантатов.

Использование тонких имплантатов менее травматично для кости и её сосудов, поэтому вокруг них возможно сохранение большего объема костной ткани. Кроме того, их применение позволяет минимизировать убыль кортикальной кости в пограничной зоне, благодаря более лёгкому обеспечению минимального расстояния между имплантатами в 3 мм [67]. Обычно при использовании данного протокола устанавливают 8-10 имплантатов на верхней челюсти и 4-8 - на нижней, в зависимости от скелетного типа и особенностей окклюзии.

Рис. 12.11 Первое применение рассматриваемого протокола было частью обычной процедуры имплантации, однако с тех пор он используется, главным образом, при имплантации с немедленной нагрузкой.

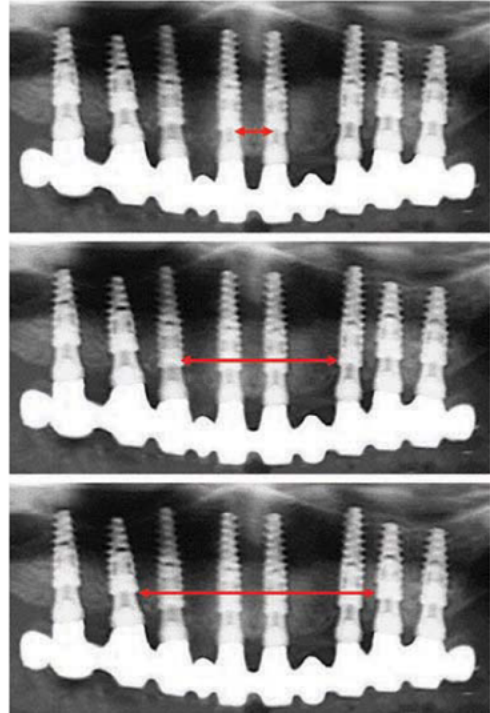


Рис. 12.10 Имплантация с применением описываемого протокола подразумевает симметричное расположение имплантатов.



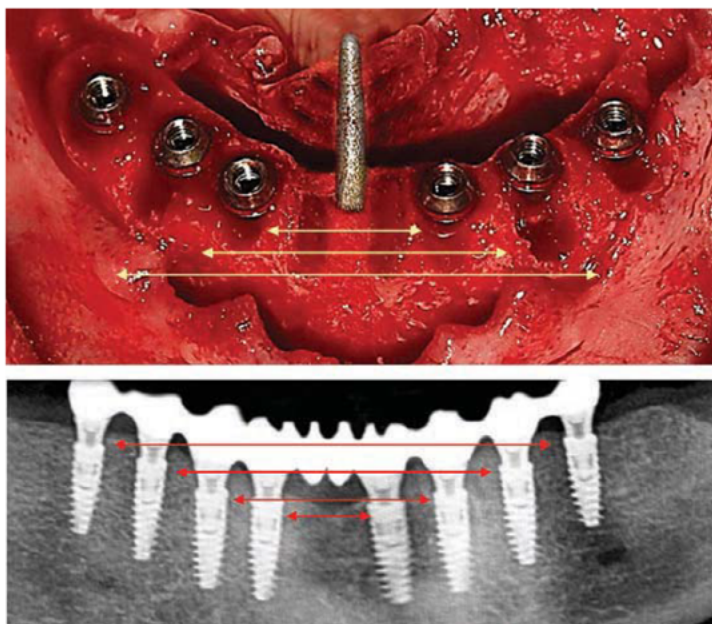


Рис. 12.12 Описываемый подход может использоваться как на верхней, так и на нижней челюсти. Симметрия расположения имплантатов, расстояние между ними и глубина установки - критические факторы долговечности эстетических результатов при рассматриваемом типе реабилитации.

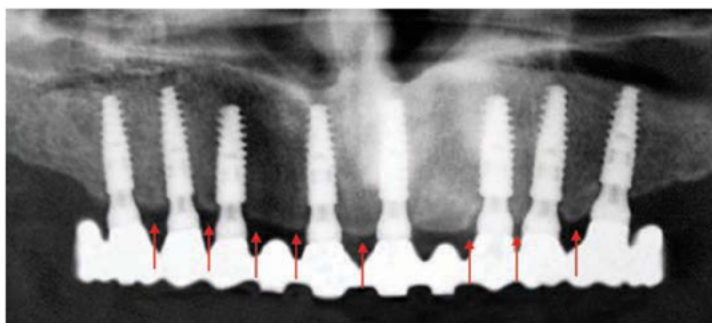


Рис. 12.13 Импантаты установлены на 2 мм ниже поверхности кортикальной пластинки. Использованы абатменты с переключением платформ - с целью более эффективной минимизации убыли кости вокруг имплантатов. Между сборками имплантатов с абатментами и кортикальной костью имеются зазоры, позволяющие избежать передачи на неё напряжений. Данный метод нацелен на получение адекватного объема костной ткани в интерпроксимальных зонах, что обеспечивает формирование десневых сосочков.

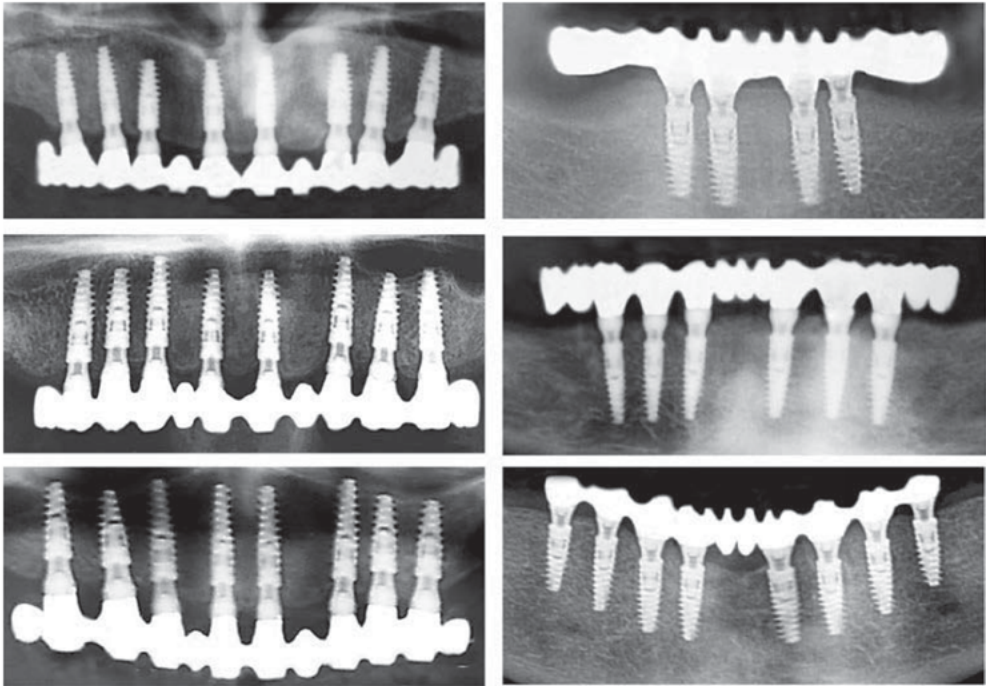


Рис. 12.14 Рассматриваемый протокол предполагает установку 8-10 имплантатов на верхней челюсти и 4-8 - на нижней, в зависимости от скелетного типа и особенностей окклюзии.

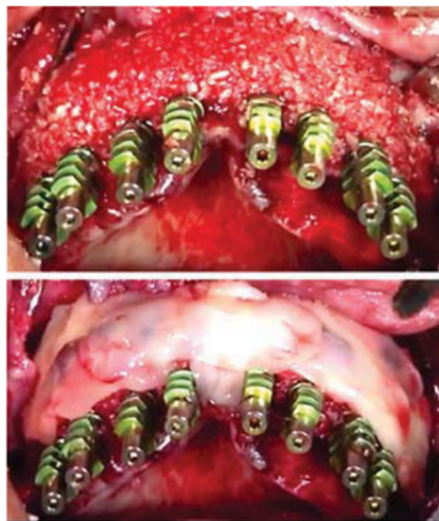


Рис. 12.15 После аугментации буккальной стенки альвеолы с применением FDBA в смеси с инъектируемым PRF, использована A-PRF-мембрана - для улучшения заживления мягких тканей и васкуляризации их аугментированного объема.



Рис. 12.16 Одним из определяющих факторов успеха полной дентальной реабилитации с немедленной нагрузкой на имплантаты являются протетические требования. В данном случае временный протез изготовлен на металлическом каркасе - для увеличения прочности. При таком подходе жевательная нагрузка распределяется максимально равномерно на все имплантаты, предотвращая их нежелательные микросмещения в кости. Основанию временного протеза придается конфигурация, призванная обеспечивать формирование требуемого контура десны.

12.4.2 Требования к костной аугментации

Одним из основных моментов при проведении полной дентальной реабилитации с немедленной нагрузкой на имплантаты, установленные одновременно с удалением зубов, является использование материалов для аугментации костной ткани на этапе имплантации. Из-за обычной сложности клинической ситуации в рассматриваемых случаях реабилитации приходится иметь дело со значительной убылью костной ткани и заболеваниями

периодонта. Имеются и другие факторы, осложняющие регенеративные процедуры - например, курение [68,69]. Для получения эстетических результатов реставрации, а также для предотвращения костной резорбции в будущем необходима аугментация буккальных стенок альвеол до толщины 2-4 мм. При рассматриваемом типе реабилитации, из-за недостаточной васкуляризации, необходимо применение следующих двух подходов:

Рис. 12.17 Примеры профилей мягких тканей через неделю после операции. Обратите внимание на превосходную адаптацию тканей к временному протезу и на раннее формирование их профиля, необходимого для получения эстетической реставрации. Заметно, что васкуляризация проходит успешно, а следов хирургического вмешательства почти не заметно.



Во-первых, всегда следует использовать материалы для костной аугментации, содержащие коллаген - например, сублимированный костный аллогraft (FDBA). Во-вторых, для улучшения васкуляризации, следует добавлять к ним инъектируемый PRF в сочетании с PRF-мембранами (рис. 12.15). Таким образом, рассматриваемый протокол основан на двух концепциях: на необходимом количестве и составе заменителей костной ткани и на использовании PRF для скорейшего восстановления кровоснабжения в зоне проведения аугментации.

12.4.3 Менеджмент десневого лоскута и техника наложения швов

Еще одной ключевой составляющей является устранение напряжений десневого лоскута при манипуляциях с ним - и это касается не только рассматриваемой техники, но и всех других процедур, в которых производится его отслаивание. Это достигается двумя путями: самим получением десневого лоскута (выбором метода иссечения надкостницы, предотвращением избыточного натяжения лоскута, сохранением его подвижности относительно подлежащей кости) и применением особой техники наложения матрасных швов вдоль его апикальной границы. Данная техника позволяет полностью зафиксировать десневой лоскут, не создавая напряжений в нём.

Для достижения максимальной эффективности данной техники следует располагать линию шва на расстоянии, как минимум, в 1 см от края лоскута (рис. 12.14). Для швов обычно используется монофиламентная гликолиновая нить с ожидаемым периодом резорбции 3-4 недели.

12.5 Протетические требования

Протетическое (ортопедическое) планирование играет большую роль в долгосрочном успехе одномоментной имплантации с немедленной нагрузкой. Совместная работа специалистов высокого уровня - залог предсказуемого успеха дентальной реабилитации. Не следует приступать к хирургическим процедурам, если протетические этапы до конца не спланированы. Во всех случаях описываемой реабилитации мы устанавливали временные протезы на 4-8 день после имплантации. Все они должны иметь высокую жёсткость и винтовую фиксацию [70]. Интересно, что из 1300 одномоментных имплантаций и последующих реставраций, произведенных Hruska et al., по итогам 21 года оказались успешными 99,3% протоколов, при которых применялась интраоральная лазерная сварка; 98,3% протоколов, в которых использовались временные полимерные протезы на металлическом каркасе; 97,9% протоколов, в которых протезы имели металлические крыловид-

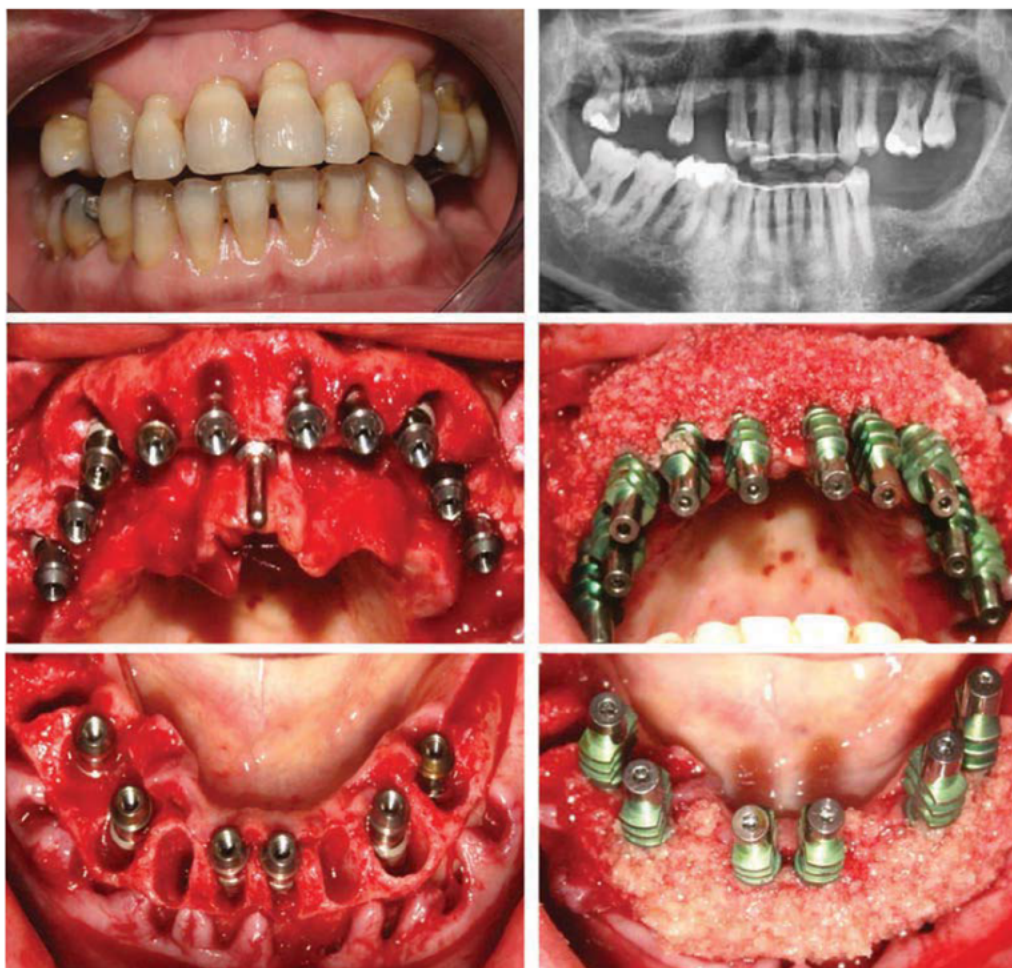


Рис. 12.18 Пример ещё одного клинического случая двусторонней реабилитации на верхней челюсти с применением рассматриваемого протокола. Здесь также произведена аугментация буккальных стенок альвеолы до толщины 2-4 мм с использованием i-PRF, с последующей установкой временных протезов, изготовленных по тем же принципам, что и в предыдущих случаях.

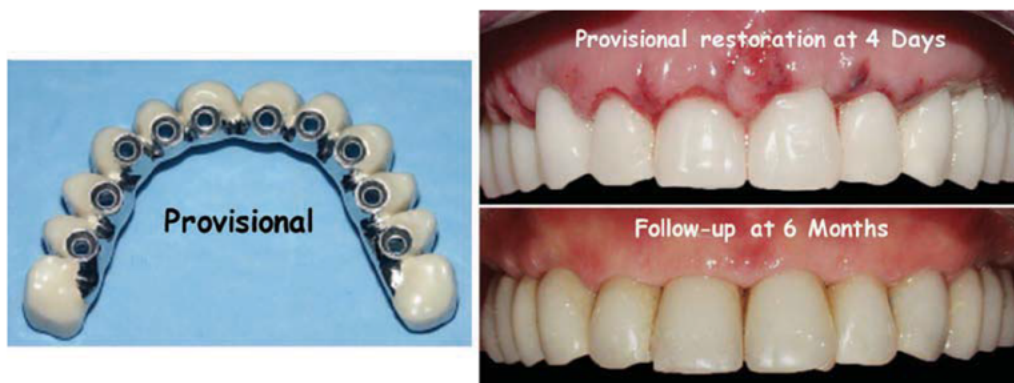


Рис. 12.19 Временный протез на металлическом каркасе и контур десны на 4й день после его установки и спустя 6 месяцев. Обратите внимание на степень адаптации мягких тканей к временному протезу по прошествии 6 месяцев.



Рис. 12.20 Постоянная керамическая реставрация в клиническом случае, представленном на рис. 12.18 и 12.19.

ные крепления и 88,02% протоколов, в которых устанавливались временные протезы из пластика. В последней группе результаты были значительно хуже, поэтому использование полимерных временных протезов было прекращено [70]. Это было сделано с целью минимизации нежелательных микроперемещений имплантатов, затрудняющих их остеоинтеграцию [71,72]. Кроме того, конфигурация оснований временных протезов должна способствовать формированию требуемого профиля дёсен (рис. 12.16). Рекомендуется визит пациента в клинику через неделю после имплантации - для контроля процесса заживления. На рис. 12.17 показаны результаты заживления по прошествии 6 дней после операции с применением PRF. Использование PRF в рассматриваемом протоколе реабилитации значительно улучшает заживление мягких тканей, благодаря влиянию на процесс их васкуляризации. Кроме того, замена коллагеновых барьерных мембран аутологичным материалом из крови пациента даёт возможность надкостнице десневого лоскута напрямую взаимодействовать с ним и с подлежащей костной тканью на протяжении 10-14 дней. Обратите внимание на заживление мягких тканей во всех представленных случаях, на их симметрию, а также на формирование десневых сосочков, постепенно заполняющих интерпроксимальные пространства.



Рис.12.21 Одной из главных целей реставрации с применением одномоментной имплантации с немедленной нагрузкой является получение долговременного эстетического эффекта. Обратите внимание на итоги формирования мягких тканей после применения рассматриваемого протокола и использованием тромбоцитарных концентратов для ускорения процесса заживления.



Рис. 12.22 Еще один случай, демонстрирующий долгосрочные итоги формирования мягких тканей в аспекте увеличения их толщины по итогам восьмилетней эксплуатации протеза.

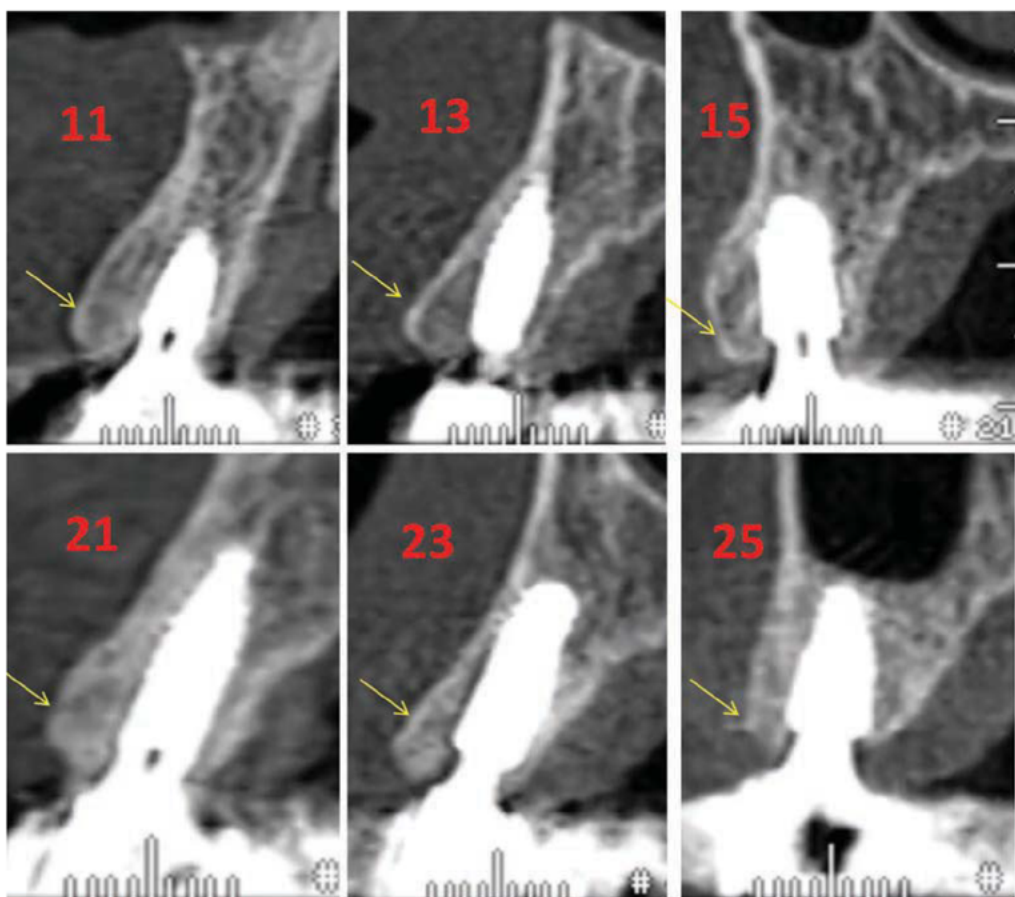


Рис. 12.23 Радиографическое подтверждение сохранения объёма костной ткани с вестибулярной/буккальной стороны альвеолярного отростка верхней челюсти после одномоментной имплантации с немедленной нагрузкой и аугментации с использованием FDBA, по итогам которой была получена толщина буккальных стенок альвеол в диапазоне 2-4 мм. Снимки сделаны спустя 7 лет после операции.

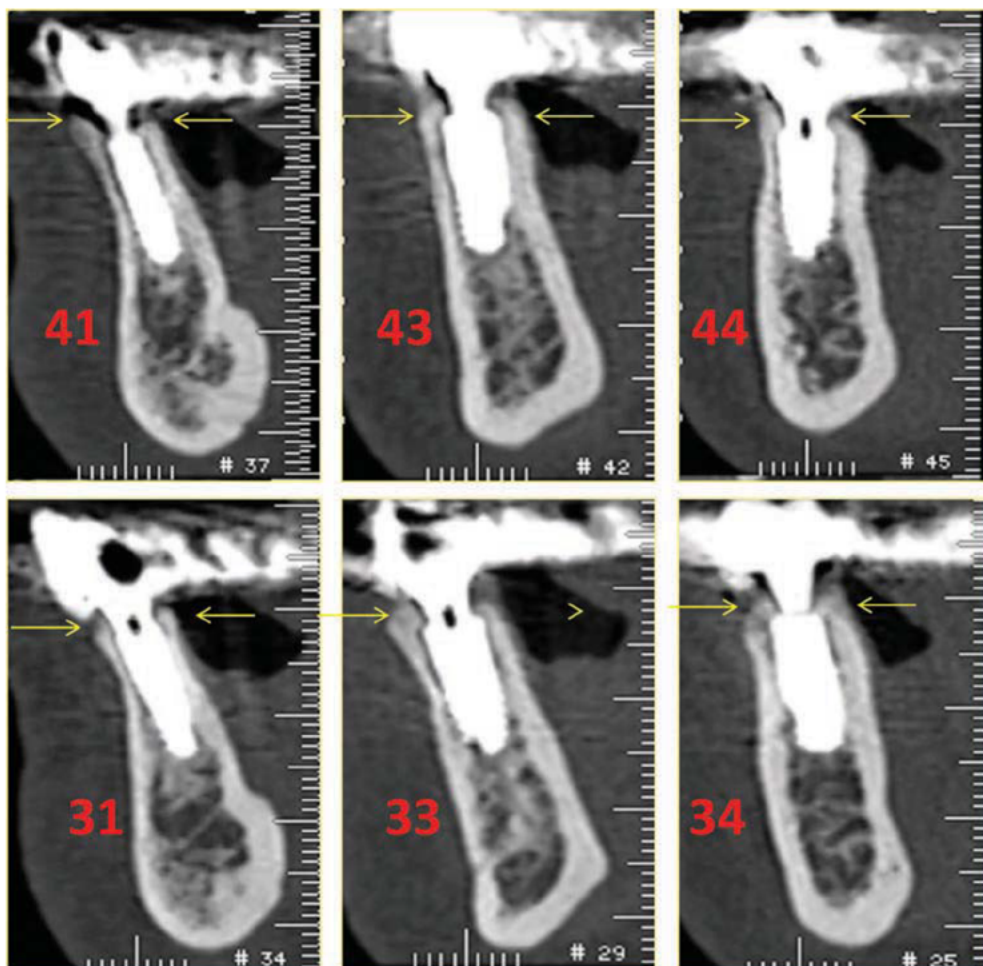


Рис. 12.23 Радиографическое подтверждение сохранения объема костной ткани с вестибулярной/буккальной стороны альвеолярного отростка нижней челюсти после одномоментной имплантации и аугментации с использованием FDBA, по итогам которой была получена толщина буккальных стенок альвеол в диапазоне 2-4 мм. Снимки сделаны спустя 7 лет после операции.

Итоги имплантаций с 2002 г.	
1102 :	Полных реставраций с немедленной нагрузкой
Имплантатов : 7692	3i , Astratech, Tekka
Верх. челюсть : 483	Ниж. челюсть : 619
2.895 имплантатов	4.797 имплантатов
Неудачных имплантаций	
79 = 1%	

Рис. 12.24 Итоги полных реставраций зубных рядов с одномоментной имплантацией и немедленной нагрузкой: свыше 1100 случаев реставрации с установкой, в общей сложности, более 7700 имплантатов. За весь период лишь 79 имплантаций оказались неудачными.

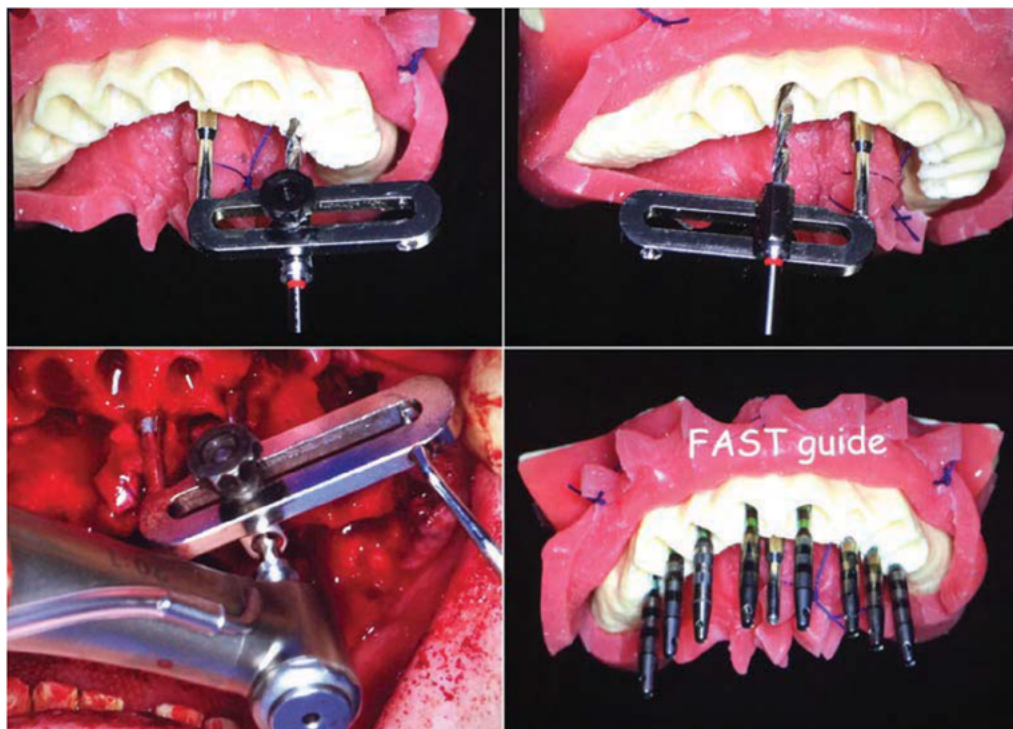


Рис 12.26 Компоненты системы Fast Guide

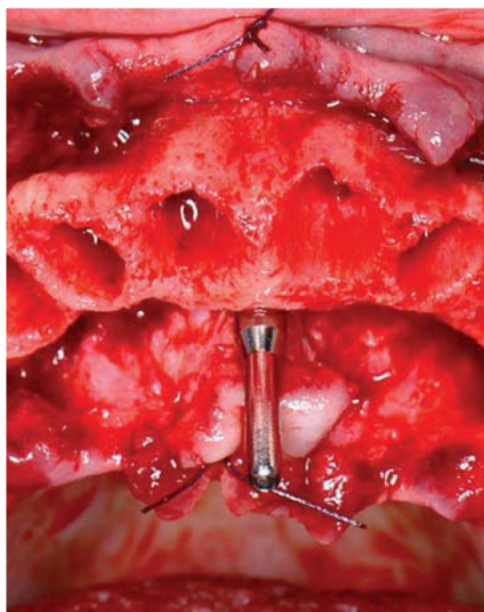


Рис. 12.27 Направляющая системы Fast Guide установлена в отверстии носослезного канала.

12.6 Долгосрочные итоги применения рассматриваемого протокола реабилитации

Наши наблюдения результатов дентальной реабилитации с применением описанных принципов на протяжении 15 лет позволяют сделать вывод об их эффективности в долгосрочной перспективе. Рис. 12.18 демонстрирует ещё один пример применения рассматриваемого протокола при реставрации верхнего зубного ряда. Здесь также произведена аугментация буккальных стенок альвеолы до толщины 2-4 мм с использованием i-PRF, с последующей установкой временных протезов, изготовленных по тем же принципам, что и в предыдущих случаях. На рис. 12.19 показаны результаты применения временного протеза по прошествии 6 дней и 6 месяцев заживления. Обратите внимание, что основание протеза создаёт условия для адаптации мягких тканей и формирования их контура в целом и десневых сосочков в частности (рис. 12.20). К сформированному таким образом контуру десны легко адаптировать постоянный керамический протез.

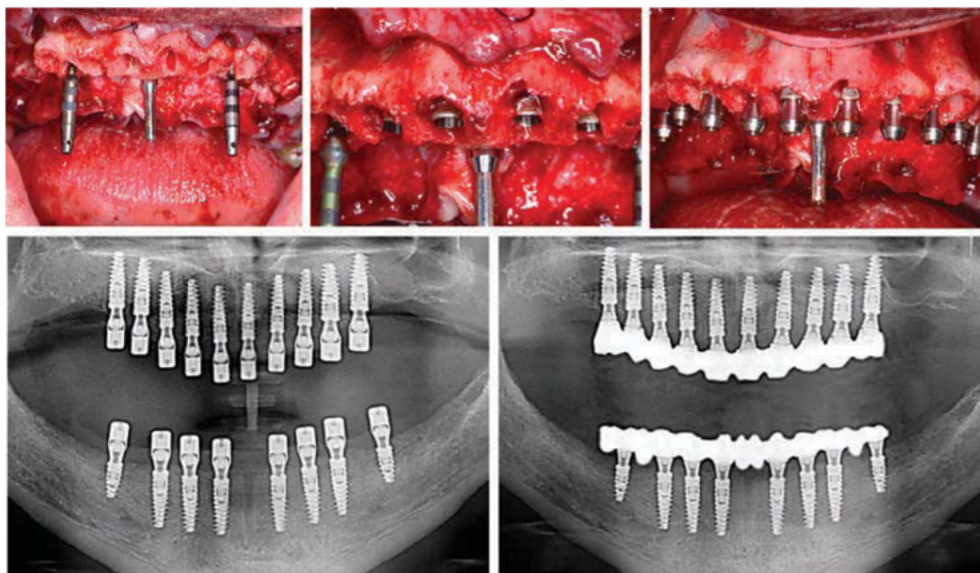


Рис. 12.28 Основным преимуществом системы Fast Guide является возможность сориентировать оси устанавливаемых имплантатов параллельно друг другу и разместить их симметрично во всех четырёх квадрантах альвеолярных отростков.

12.7 Подтвержденная долгосрочная стабильность реставраций

Долгосрочная стабильность реставраций, выполненных с применением одномоментной имплантации и немедленной нагрузки является основным критерием их эффективности. Имеются результаты исследований, демонстрирующих, что следствием одномоментной имплантации может быть рецессия десны и уменьшение объёма её кератинизированного слоя, что ведёт к инфицированию тканей вокруг имплантата и к возможной потере его интеграции с костью. На рис. 12.21 показан клинический случай, относящийся к 2008 г. Интересно наблюдать итоги проведённой реабилитации спустя 9 лет, в конце 2016 г. Обратите внимание на стабильное увеличение объёма кератинизированной десны. На рис. 12.22 показан ещё один случай реставрации, демонстрирующей превосходную стабильность по итогам продолжительного периода эксплуатации протезов. Одной из причин такого успеха является возможность адекватного поддержания чистоты протезов и прилегающих тканей. Результаты более тысячи произведенных полных реставраций зубных рядов доказали нам, что объёмы твёрдых и мягких тканей взаимосвязаны. Долговременная стабильность костной ткани во всех рассматриваемых случаях достигалась аугментацией с применением FDBA, позволившей избежать ее резорбции (рис. 12.23). Для реставрации нижнего зубного ряда используется такой же протокол, с тем же успехом (рис. 12.24).



Рис. 12.29 Инъецируемый PRF представляет собой верхнюю 1 мл фракцию 10 мл крови, подвергнутых центрифугированию при 700 об./мин. (60G) в течение 3 минут. Приготовленный таким образом i-PRF обладает повышенным содержанием лейкоцитов и факторов роста.

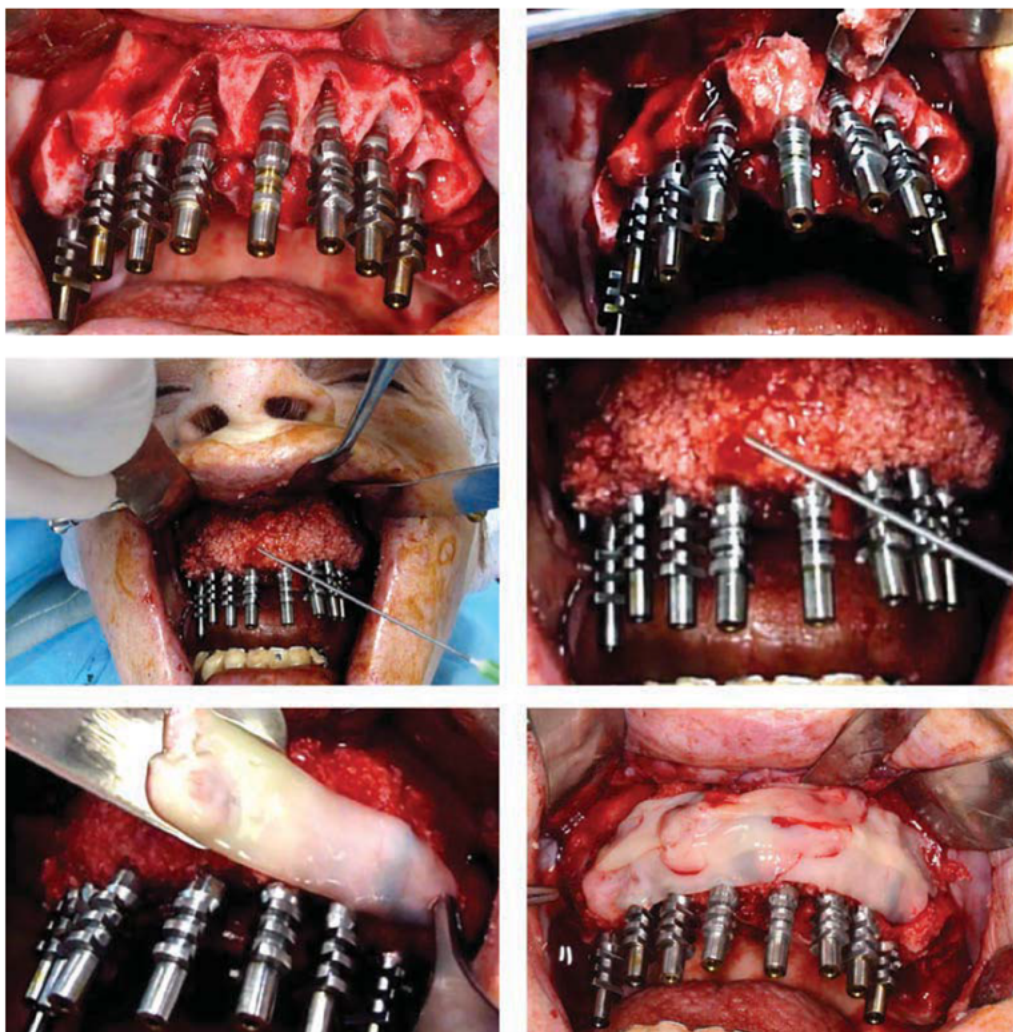


Рис. 12.30 Одномоментная имплантация с аугментацией буккальных стенок альвеол с применением FDBA. Спустя 1-2 минуты, необходимые для начала формирования кровяного сгустка в месте аугментации, к FDBA добавляется i-PRF. Затем поверх графта и имплантатов размещаются PRF-мембраны.

12.8 Долгосрочные результаты полной дентальной реабилитации с одномоментной имплантацией и немедленной нагрузкой

С 2002 г. было произведено более 1100 реставраций с применением описываемого протокола, при которых установлено свыше 7700 имплантатов (рис. 12.25). Лишь 1% из этих имплантаций были неудачными, и практически все отказы

имплантатов приходились на дистальные отделы верхней челюсти. Интересно, что почти все отказы относятся к периоду с 2002 по 2008 г., когда доля неудачных имплантаций была около 2%. Основываясь на своем личном опыте, я скорректировал данный протокол следующим образом:

1. Прекратил применять немедленную нагрузку имплантатов, установленных в дистальных отделах верхней челюсти при остаточной толщине дна гайморовых пазух менее 4 мм.

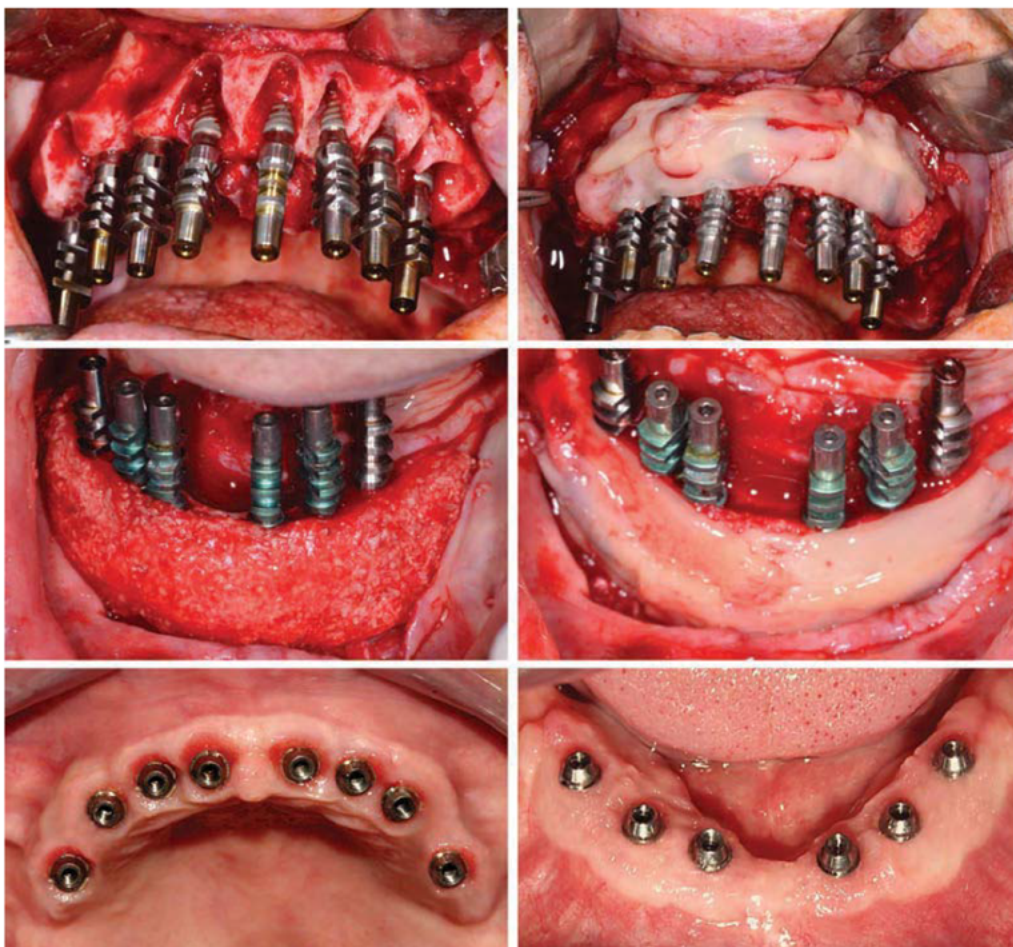


Рис. 12.31 Одномоментная имплантация с применением i-PRF и PRF-мембран на верхней и нижней челюстях. Обратите внимание на превосходные результаты заживления по итогам 6 месяцев (нижний ряд снимков), учитывая изначальную сложность клинической ситуации.

2. Стал активнее применять биохимические анализы, такие как определение уровня витамина D или холестерина, до проведения имплантации.

3. Ввёл технику наложения матрасных швов в апикальной области десневого лоскута - с целью минимизации его сдавливания вследствие натяжения и для улучшения реваскуляризации тканей.

4. Кроме того, мой опыт в проведении одномоментной имплантации с немедленной нагрузкой значительно вырос, по сравнению с 2002 г.

Помимо этого, в 2014 г. в данный протокол были внесены три новые усовершенствования, призванные повлиять на итоги тканевой регенерации:

1. Была разработана система Fast Guide, упростившая параллельную ориентацию имплантатов при их установке.

2. Появился инъектируемый PRF (i-PRF), используемый нами в качестве стабилизатора материалов для костной аугментации и способствующий их васкуляризации.

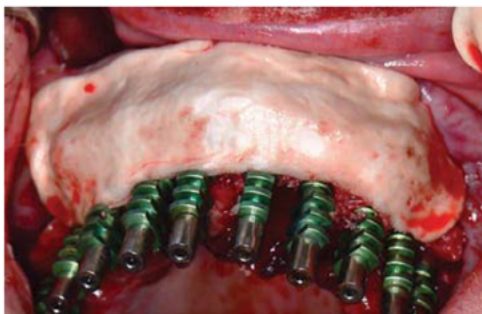


Рис. 12.32 Появление мембран Twin Matrix позволило добиваться большего объема кератинизированных тканей в сложных клинических случаях. Данный материал служит одновременно барьерной мембраной для мягких тканей и матриксом для их регенерации.

12.8.1 Система Fast Guide для одномоментной имплантации

Одной из инноваций для совершенствования одномоментной имплантации стала система Fast Guide, соавтором разработки которой я являюсь. На рис. 12.26 показаны компоненты данной системы. При работе с ней её сверлильный шаблон поворачивается вокруг направляющей, установленной в носонебном канале. На рис. 12.27 отдельно показана направляющая системы Fast Guide, установленная в носонебном канале перед одномоментной имплантацией на верхней челюсти. Основным преимуществом данной системы является возможность получения взаимной параллельности осей устанавливаемых имплантатов и их симметрия для всех четырёх квадрантов альвеолярных отростков (рис. 12.28).

3. Разработана коллагеновая матрица Twin Matrix, используемая нами в сложных клинических случаях и улучшающая кератинизацию десны при её заживлении.

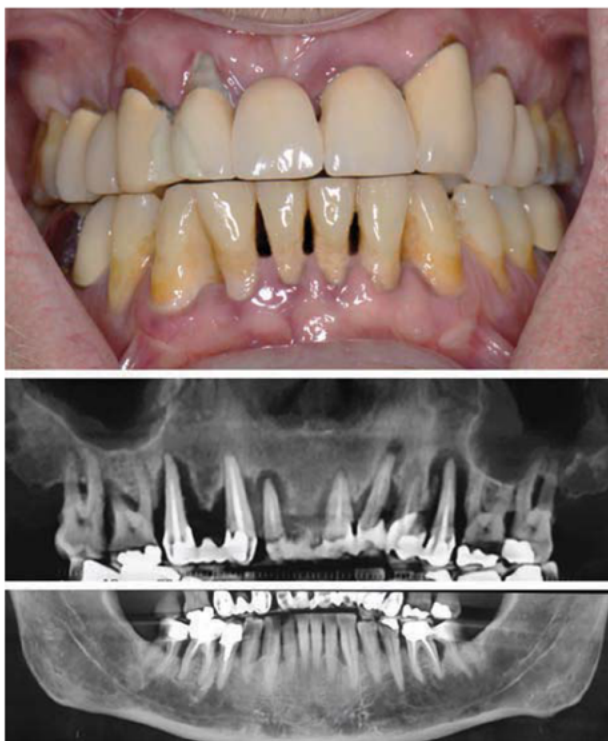


Рис. 12.33 Исходная клиническая картина и радиографические снимки случая хронического пародонтита. На рис. 12.34-12.36 показаны превосходные эстетические результаты реставрации с одномоментной имплантацией и немедленной нагрузкой, которых можно добиваться даже в таких сложных случаях.

12.8.2 Использование инъектируемого PRF (i-PRF) в качестве стабилизатора материалов для костной аугментации

Одним из факторов, зачастую не берущихся в расчёт, является влияние стабильности костных графтов на их консолидацию. В специальной литературе встречаются однотипные замечания, что адекватная первичная стабильность аутогенных костных блоков для аугментации, достигаемая винтовой фиксацией, необходима для их успешной интеграции в ткани организма-хозяина [73–75]. Это замечание можно рассматривать в качестве примера необходимости стабилизации костных графтов, которым, даже несмотря на их аутологичное происхождение, необходима адекватная стабилизация - во избежание микросмещений. С изобретением инъектируемого PRF (i-PRF) в 2014 г. появилась возможность быстрой стабилизации материалов для костной аугментации, поскольку i-PRF, имея жидкую форму, легко смешивается с ними и быстро коагулирует (рис. 12.29). Вследствие этого, использование i-PRF значительно увеличивает потенциал рассматриваемой хирургической техники, так как позволяет избежать применения искусственных субстанций. На рис.12.30 показан пример совместного использования i-PRF и PRF в регенеративных процедурах. Рис. 12.31 демонстрирует такое применение в одном из сложных случаев реабилитации.

12.8.3 Коллагеновая мембрана Twin Matrix

Одним из новых регенеративных биоматериалов, существенно упрощающих процедуру одномоментной имплантации при проведении полной реабилитации, является толстая коллагеновая барьерная мембрана Twin Matrix, предназначенная для процедур регенерации мягких тканей и призванная способствовать увеличению объёма кератинизированной десны (рис.12.32). Данный материал служит одновременно барьерной мембраной для мягких тканей и матриксом для их регенерации.

12.8.4 Принципы получения большего объёма мягких тканей

На рис. 12.33 можно наблюдать, как убыль костной ткани в результате пародонтита привела к потере объёма мягких тканей, сильно усложнив клиническую ситуацию. Такое развитие событий значительно сужает круг возможных регенеративных мер и средств. На рис.12.34 показано использование PRF совместно с Twin Matrix для улучшения результатов регенеративных процедур. Рис.12.35 демонстрирует временные полные

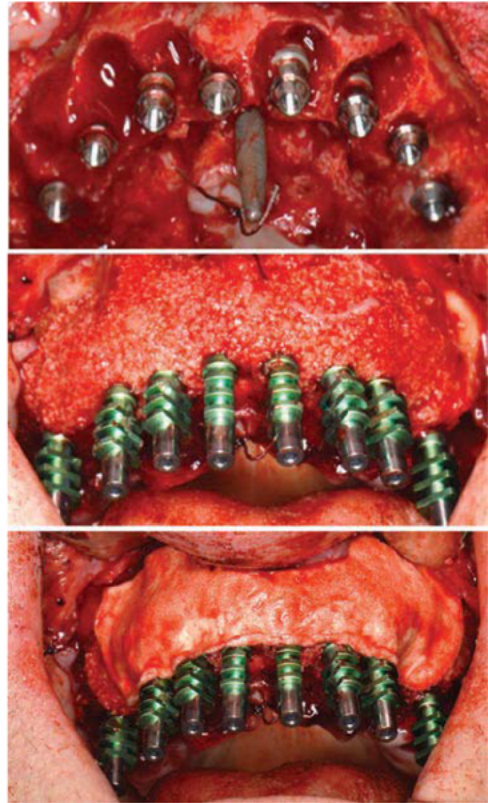


Рис. 12.34 Одномоментная имплантация в клиническом случае, представленном на рис. 12.33, с использованием i-PRF и мембраны Twin Matrix.

протезы с фиксацией на имплантатах. Обратите внимание на результаты применения указанной стратегии по итогам шестимесячного периода (рис. 12.36).

12.8.5 Пример коррекции эстетических результатов реставрации после неправильного менеджмента натяжения десневого лоскута, с применением Twin Matrix в сочетании с PRF

Данный раздел призван подтвердить значение концепции тромбоцитарных концентратов для менеджмента заживления тканей. Рис. 12.37 иллюстрирует клиническую ситуацию, когда избыточное натяжение десневого лоскута отразилось на эстетических результатах реставрации. Получение эстетического результата в этом случае было нелегкой задачей - в особенности из-за неглубокой переходной складки.

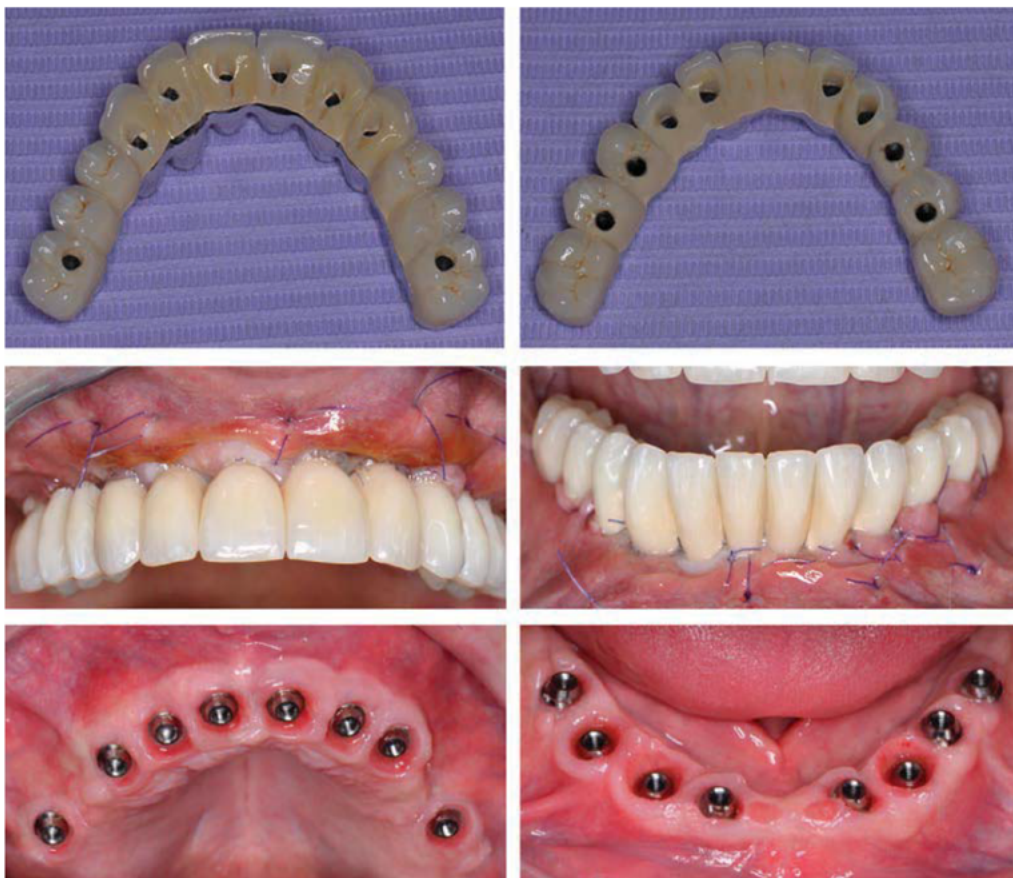


Рис. 12.35 Временные протезы для реабилитации в клиническом случае, представленном на рис. 12.33 и 12.34. В среднем ряду снимков показана ситуация через 4 дня после операции, а в нижнем ряду - спустя 6 месяцев.



Рис. 12.36 Постоянная реставрация в случае, осложненном тяжёлым пародонитом, представленном на рис. 12.33. Обратите внимание на результаты заживления мягких тканей и на способность кератинизированной десны сформировать десневые сосочки по итогам шестимесячного периода.

На первом хирургическом этапе мы устранили натяжение мягких тканей путем расщепления десны (рис. 12.38). В идеале, в итоге подобных манипуляций желательно добиться увеличения объема кератинизированной десны, однако такие процедуры проводятся редко, и по ним нет статистики, позволяющей судить, насколько они эффективны в долгосрочной перспективе. В данном случае была использована коллагеновая мембрана и восемь PRF-мембран поверх неё, которые были зафиксированы швами (рис. 12.38). Поскольку PRF-мембраны в изобилии содержат иммунные клетки (лейкоциты), то после операции они могут быть оставлены экспонированными в полость рта. В подобных случаях не следует использовать бесклеточные коллагеновые мембраны - из-за риска их инфицирования при такой экспозиции. В данном случае было интересно наблюдать существенный прогресс заживления тканей



Рис. 12.37 Приведённый случай демонстрирует неудачу эстетической реставрации из-за присутствия напряжений в десневом лоскуте - он потребовал повторного хирургического вмешательства. Получение требуемого эстетического эффекта было осложнено небольшой глубиной переходной складки.

уже через 15 дней после операции (рис. 12.39). И снова было получено заметное увеличение объёма кератинизированной десны по итогам 6 месяцев. На рис. 12.40 показана ситуация до и после установки постоянной реставрации. Особенно примечателен вид мягких тканей. Что позволяет сделать вывод о регенеративном потенциале PRF и i-PRF и его влиянии на эстетические результаты реставрации в приведённом случае.

12.9 Заключение

Четырнадцать лет практики в одномоментной имплантации с немедленной нагрузкой позволили нам создать протокол с долей успешных исходов в 98%. Долгосрочные эстетические результаты более чем 7700 проведённых имплантаций в 1100 случаях полных реставраций зубных рядов доказывают эффективность описываемого метода. За это время были оптимизированы многие технические составляющие данного протокола, и определено значение сопутствующих условий - биологических, анатомических, хирургических и протетических.

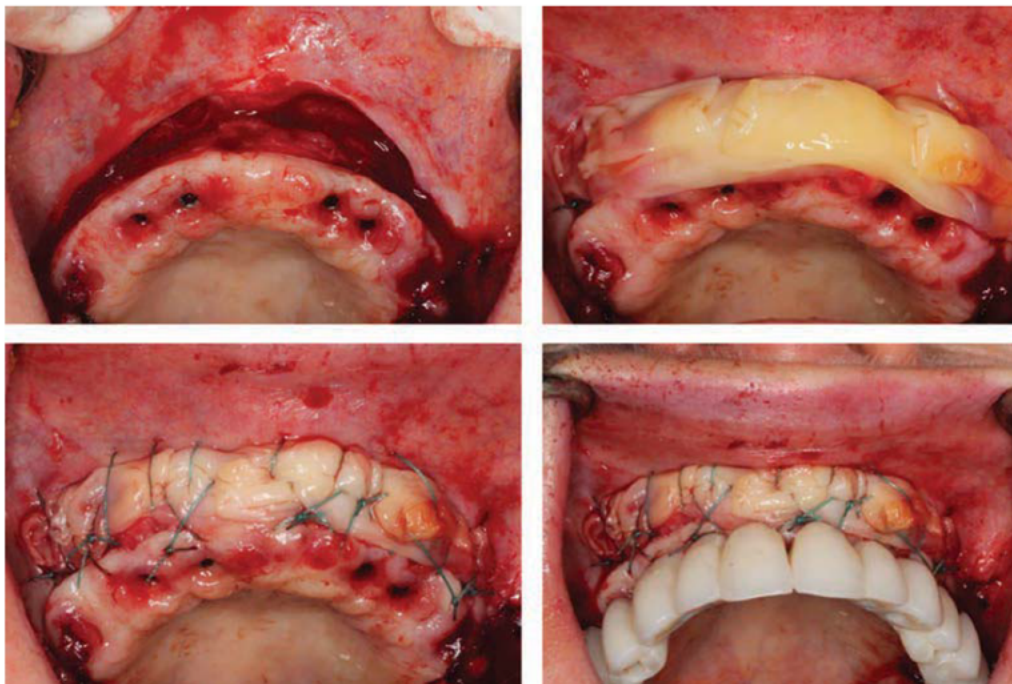


Рис. 12.38 Первым этапом вмешательства в описываемом случае было устранение напряжений в мягких тканях путем расщепления десны ниже её кератинизированного слоя. Затем была использована коллагеновая барьерная матрица из тканей лошади, а поверх неё - восемь PRF-мембран. После чего на имплантатах был смонтирован временный протез.

Кроме того, была разработана система Fast Guide, выступающая в качестве хирургического шаблона для имплантации с использованием рассматриваемого протокола, а также внедрена практика применения в его рамках определённых биоматериалов - i-PRF, PRF и коллагеновых матриц, призванных улучшать васкуляризацию и кератинизацию мягких тканей. Использование PRF помогает стабилизировать применяемые материалы для костной аугментации и способствует

заживлению ран, что позволяет добиваться превосходных результатов в долгосрочной перспективе.



Рис. 12.39 Результаты заживления аугментированных мягких тканей фронтальной области альвеолярного отростка через 15 дней после операции.



Рис. 04.21 Вид до и после проведения десневой пластики с использованием PRF. Обратите внимание на увеличение объема кератинизированной ткани по итогам 6 месяцев заживления.

Список литературы

- 1 Turkyilmaz I, Company AM, McGlumphy EA. Should edentulous patients be constrained to removable complete dentures? The use of dental implants to improve the quality of life for edentulous patients. *Gerodontology*. 2010;27(1):3–10.
- 2 Douglass CW, Shih A, Ostry L. Will there be a need for complete dentures in the United States in 2020? *J Prosthet Dent*. 2002;87(1):5–8.
- 3 Medina-Solis CE, Perez-Nunez R, Maupome G, Avila-Burgos L, Pontigo-Loyola AP, Patino-Marin N, et al. National survey on edentulism and its geographic distribution, among Mexicans 18 years of age and older (with emphasis in WHO age groups). *Journal of oral rehabilitation*. 2008;35(4):237–44.
- 4 Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *Journal of dental research*. 2012; 91(10):914–20.
- 5 Allen PF, McMillan AS. A longitudinal study of quality of life outcomes in older adults requesting implant prostheses and complete removable dentures. *Clinical oral implants research*. 2003;14(2):173–9.
- 6 Wolff A, Gadre A, Begleiter A, Moskona D, Cardash H. Correlation between patient satisfaction with complete dentures and denture quality, oral condition, and flow

- rate of submandibular/sublingual salivary glands. *Int J Prosthodont.* 2003;16(1):45–8.
- 7 Ikebe K, Matsuda K, Morii K, Furuya-Yoshinaka M, Nokubi T, Renner RP. Association of masticatory performance with age, posterior occlusal contacts, occlusal force, and salivary flow in older adults. *Int J Prosthodont.* 2006; 19(5):475–81.
- 8 Ishijima T, Koshino H, Hirai T, Takasaki H. The relationship between salivary secretion rate and masticatory efficiency. *Journal of oral rehabilitation.* 2004;31(1):3–6.
- 9 Koshino H, Hirai T, Ishijima T, Ikeda Y. Tongue motor skills and masticatory performance in adult dentates, elderly dentates, and complete denture wearers. *J Prosthet Dent.* 1997;77(2):147–52.
- 10 Koshino H, Hirai T, Ishijima T, Tsukagoshi H, Ishigami T, Tanaka Y. Quality of life and masticatory function in denture wearers. *Journal of oral rehabilitation.* 2006;33(5): 323–9.
- 11 Kapur KK, Soman SD. Masticatory performance and efficiency in denture wearers. 1964. *J Prosthet Dent.* 2006;95(6): 407–11.
- 12 Heath MR. The effect of maximum biting force and bone loss upon masticatory function and dietary selection of the elderly. *International dental journal.* 1982; 32(4):345–56.
- 13 Esposito M, Grusovin MG, Maghaireh H, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: different times for loading dental implants. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013;3: Cd003878.
- 14 Schnitman PA, Wohrle PS, Rubenstein JE, DaSilva JD, Wang NH. Ten-year results for Branemark implants immediately loaded with fixed prostheses at implant placement. *The International journal of oral & maxillofacial implants.* 1997;12(4): 495–503.
- 15 Balshi TJ, Wolfinger GJ. Immediate loading of Branemark implants in edentulous mandibles: a preliminary report. *Implant dentistry.* 1997;6(2):83–8.
- 16 Froberg KK, Lindh C, Ericsson I. Immediate loading of Branemark System Implants: a comparison between TiUnite and turned implants placed in the anterior mandible. *Clinical implant dentistry and related research.* 2006;8(4):187–97.
- 17 Randow K, Ericsson I, Nilner K, Petersson A, Glantz PO. Immediate functional loading of Branemark dental implants. An 18-month clinical follow-up study. *Clinical oral implants research.* 1999;10(1):8–15.
- 18 Degidi M, Piattelli A. 7-year follow-up of 93 immediately loaded titanium dental implants. *The Journal of oral implantology.* 2005;31(1):25–31.
- 19 Malo P, Rangert B, Nobre M. All-on-4 immediate-function concept with Branemark System implants for completely edentulous maxillae: a 1-year retrospective clinical study. *Clinical implant dentistry and related research.* 2005;7 Suppl 1:S88–94.
- 20 Daas M, Assaf A, Dada K, Makzoume J. Computer-Guided Implant Surgery in Fresh Extraction Sockets and Immediate Loading of a Full Arch Restoration: A 2-Year Follow-Up Study of 14 Consecutively Treated Patients. *International journal of dentistry.* 2015; 2015:824127.
- 21 Meloni SM, De Riu G, Pisano M, Dell'aversana Orabona G, Piombino P, Salzano G, et al. Computer-assisted implant surgery and immediate loading in edentulous ridges with dental fresh extraction sockets. Two years results of a prospective case series study. *European review for medical and pharmacological sciences.* 2013;17(21):2968–73.
- 22 Mozzati M, Arata V, Gallesio G, Mussano F, Carossa S. Immediate postextraction implant placement with immediate loading for maxillary full-arch rehabilitation: A two-year retrospective analysis. *Journal of the American Dental Association (1939).* 2012;143(2):124–33.
- 23 Mozzati M, Arata V, Gallesio G, Mussano F, Carossa S. Immediate postextractive dental implant placement with immediate

- loading on four implants for mandibular-full-arch rehabilitation: a retrospective analysis. *Clinical implant dentistry and related research*. 2013;15(3): 332–40.
- 24 Pellicer-Chover H, Penarrocha-Oltra D, Bagan L, Fichy-Fernandez AJ, Canullo L, Penarrocha-Diago M. Single-blind randomized clinical trial to evaluate clinical and radiological outcomes after one year of immediate versus delayed implant placement supporting full-arch prostheses. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*. 2014;19(3):e295–301.
 - 25 Penarrocha M, Boronat A, Garcia B. Immediate loading of immediate mandibular implants with a full-arch fixed prosthesis: a preliminary study. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2009; 67(6):1286–93.
 - 26 Romanos GE, Gupta B, Gaertner K, Nentwig GH. Distal cantilever in full-arch prostheses and immediate loading: a retrospective clinical study. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2014;29(2):427–31.
 - 27 Wang Y, Zhang Y, Miron RJ. Health, Maintenance, and Recovery of Soft Tissues around Implants. *Clinical implant dentistry and related research*. 2015.
 - 28 Sculean A, Gruber R, Bosshardt DD. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41 Suppl 15:S6–22.
 - 29 Crespi R, Cappare P, Crespi G, Lo Giudice G, Gastaldi G, Gherlone E. Immediate Implant Placement in Sockets with Asymptomatic Apical Periodontitis. *Clinical implant dentistry and related research*. 2016.
 - 30 Han CH, Mangano F, Mortellaro C, Park KB. Immediate Loading of Tapered Implants Placed in Postextraction Sockets and Healed Sites. *The Journal of craniofacial surgery*. 2016;27(5):1220–7.
 - 31 Peron C, Romanos G. Immediate Placement and Occlusal Loading of Single-Tooth Restorations on Partially Threaded, Titanium-Tantalum Combined Dental Implants: 1-Year Results. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2016;36(3):393–9.
 - 32 Ketabi M, Deporter D, Atenafu EG. A Systematic Review of Outcomes Following Immediate Molar Implant Placement Based on Recently Published Studies. *Clinical implant dentistry and related research*. 2016.
 - 33 Xu L, Wang X, Zhang Q, Yang W, Zhu W, Zhao K. Immediate versus early loading of flapless placed dental implants: a systematic review. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2014;112(4):760–9.
 - 34 Proceedings of the Third ITI (International Team for Implantology) Consensus Conference. Gstaad, Switzerland, August 2003. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2004;19 Suppl: 7–154.
 - 35 Puisys A, Linkevicius T. The influence of mucosal tissue thickening on crestal bone stability around bone-level implants. A prospective controlled clinical trial. *Clinical oral implants research*. 2015;26(2): 123–9.
 - 36 Fu JH, Lee A, Wang HL. Influence of tissue biotype on implant esthetics. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2011;26(3):499–508.
 - 37 Lee A, Fu JH, Wang HL. Soft tissue biotype affects implant success. *Implant dentistry*. 2011;20(3):e38–47.
 - 38 Ghanaati S, Unger RE, Webber MJ, Barbeck M, Orth C, Kirkpatrick JA, et al. Scaffold vascularization in vivo driven by primary human osteoblasts in concert with host inflammatory cells. *Biomaterials*. 2011;32(32):8150–60.
 - 39 Barbeck M, Najman S, Stojanovic S, Mitic Z, Zivkovic JM, Choukroun J, et al. Addition of blood to a phycogenic bone substitute leads to increased in vivo vascularization. *Biomedical materials (Bristol, England)*. 2015;10(5):055007.
 - 40 Udagawa A, Sato S, Hasuike A, Kishida M, Arai Y, Ito K. Micro-CT observation of

- angiogenesis in bone regeneration. *Clinical oral implants research*. 2013;24(7):787–92.
- 41 Mammoto A, Connor KM, Mammoto T, Yung CW, Huh D, Aderman CM, et al. A mechanosensitive transcriptional mechanism that controls angiogenesis. *Nature*. 2009;457(7233):1103–8.
- 42 Park JC, Kim CS, Choi SH, Cho KS, Chai JK, Jung UW. Flap extension attained by vertical and periosteal-releasing incisions: a prospective cohort study. *Clinical oral implants research*. 2012;23(8):993–8.
- 43 Annibali S, Pranno N, Cristalli MP, La Monaca G, Polimeni A. Survival Analysis of Implant in Patients With Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Implant dentistry*. 2016;25(5):663–74.
- 44 King S, Klineberg I, Levinger I, Brennan-Speranza TC. The effect of hyperglycaemia on osseointegration: a review of animal models of diabetes mellitus and titanium implant placement. *Archives of osteoporosis*. 2016;11(1):29.
- 45 Zhang J, Shirai M, Yamamoto R, Yamakoshi Y, Oida S, Ohkubo C, et al. Effect of Nerve Growth Factor on Osseointegration of Titanium Implants in Type 2 Diabetic Rats. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2016;31(5):1189–94.
- 46 Du Z, Xiao Y, Hashimi S, Hamlet SM, Ivanovski S. The effects of implant topography on osseointegration under estrogen deficiency induced osteoporotic conditions: Histomorphometric, transcriptional and ultrastructural analysis. *Acta Biomater*. 2016;42:351–63.
- 47 Giro G, Chambrone L, Goldstein A, Rodrigues JA, Zenobio E, Feres M, et al. Impact of osteoporosis in dental implants: A systematic review. *World journal of orthopedics*. 2015;6(2):311–5.
- 48 Siebert T, Jurkovic R, Statelova D, Streacha J. Immediate Implant Placement in a Patient With Osteoporosis Undergoing Bisphosphonate Therapy: 1-Year Preliminary Prospective Study. *The Journal of oral implantology*. 2015;41 Spec No: 360–5.
- 49 Choukroun J, Khoury G, Khoury F, Russe P, Testori T, Komiyama Y, et al. Two neglected biologic risk factors in bone grafting and implantology: high low-density lipoprotein cholesterol and low serum vitamin D. *The Journal of oral implantology*. 2014;40(1):110–4.
- 50 Javed F, Malmstrom H, Kellesarian SV, Al-Kheraif AA, Vohra F, Romanos GE. Efficacy of Vitamin D3 Supplementation on Osseointegration of Implants. *Implant dentistry*. 2016;25(2):281–7.
- 51 Salata LA, Franke-Stenport V, Rasmusson L. Recent outcomes and perspectives of the application of bone morphogenetic proteins in implant dentistry. *Clinical implant dentistry and related research*. 2002;4(1):27–32.
- 52 Kim NH, Lee SH, Ryu JJ, Choi KH, Huh JB. Effects of rhBMP-2 on Sandblasted and Acid Etched Titanium Implant Surfaces on Bone Regeneration and Osseointegration: Spilt-Mouth Designed Pilot Study. *BioMed research international*. 2015;2015: 459393.
- 53 Lee SW, Hahn BD, Kang TY, Lee MJ, Choi JY, Kim MK, et al. Hydroxyapatite and collagen combination-coated dental implants display better bone formation in the peri-implant area than the same combination plus bone morphogenetic protein-2-coated implants, hydroxyapatite only coated implants, and uncoated implants. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2014;72(1):53–60.
- 54 Wang J, Zheng Y, Zhao J, Liu T, Gao L, Gu Z, et al. Low-dose rhBMP2/7 heterodimer to reconstruct peri-implant bone defects: a micro-CT evaluation. *Journal of clinical periodontology*. 2012;39(1):98–105.
- 55 Zhang Y, Yang S, Zhou W, Fu H, Qian L, Miron RJ. Addition of a Synthetically Fabricated Osteoinductive Biphasic Calcium Phosphate Bone Graft to BMP2 Improves New Bone Formation. *Clinical implant dentistry and related research*. 2015.

- 56 Fujioka-Kobayashi M, Schaller B, Saulacic N, Zhang Y, Miron RJ. Growth Factor Delivery of BMP9 Utilizing a Novel Natural Bovine Bone Graft with Integrated Atelo-Collagen Type I: Biosynthesis, Characterization and Cell Behavior. *Journal of biomedical materials research Part A*. 2016.
- 57 Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006;101(3):e45–50.
- 58 Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized Platelet Rich Fibrin With the Low Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility and Cellular Response. *Journal of periodontology*. 2016:1–17.
- 59 Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *The Journal of oral implantology*. 2014;40(6): 679–89.
- 60 Miron R, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue engineering Part B, Reviews*. 2016.
- 61 Chappuis V, Engel O, Shahim K, Reyes M, Katsaros C, Buser D. Soft Tissue Alterations in Esthetic Postextraction Sites: A 3-Dimensional Analysis. *Journal of dental research*. 2015;94(9 Suppl): 187s–93s.
- 62 Chen ST, Buser D. Esthetic outcomes following immediate and early implant placement in the anterior maxilla—a systematic review. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2014;29 Suppl:186–215.
- 63 Morton D, Chen ST, Martin WC, Levine RA, Buser D. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding optimizing esthetic outcomes in implant dentistry. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2014;29 Suppl:216–20.
- 64 Chappuis V, Buser R, Bragger U, Bornstein MM, Salvi GE, Buser D. Long-term outcomes of dental implants with a titanium plasma-sprayed surface: a 20-year prospective case series study in partially edentulous patients. *Clinical implant dentistry and related research*. 2013;15(6): 780–90.
- 65 Nelson K, Schmelzeisen R, Taylor TD, Zabler S, Wiest W, Fretwurst T. The Impact of Force Transmission on Narrow-Body Dental Implants Made of Commercially Pure Titanium and Titanium Zirconia Alloy with a Conical Implant-Abutment Connection: An Experimental Pilot Study. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2016;31(5): 1066–71.
- 66 Shabanpour R, Mousavi N, Ghodsi S, Alikhasi M. Comparative Evaluation of Fracture Resistance and Mode of Failure of Zirconia and Titanium Abutments with Different Diameters. *The journal of contemporary dental practice*. 2015;16(8): 613–8.
- 67 Tarnow D, Cho S, Wallace S. The effect of inter-implant distance on the height of inter-implant bone crest. *Journal of periodontology*. 2000;71(4):546–9.
- 68 Khlat M, Sermet C, Le Pape A. Increased prevalence of depression, smoking, heavy drinking and use of psycho-active drugs among unemployed men in France. *European journal of epidemiology*. 2004; 19(5):445–51.
- 69 Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980–2012. *Jama*. 2014;311(2):183–92.
- 70 Hruska A, Borelli P, Bordanaro AC, Marzaduri E, Hruska KL. Immediate loading implants: a clinical report of 1301

- implants. *The Journal of oral implantology*. 2002;28(4):200–9.
- 71** Degidi M, Piattelli A. Immediate functional and non-functional loading of dental implants: a 2- to 60-month follow-up study of 646 titanium implants. *Journal of periodontology*. 2003;74(2):225–41.
- 72** Degidi M, Piattelli A. Comparative analysis study of 702 dental implants subjected to immediate functional loading and immediate nonfunctional loading to traditional healing periods with a follow-up of up to 24 months. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2005;20(1):99–107.
- 73** Regev E, Smith RA, Perrott DH, Pogrel MA. Maxillary sinus complications related to endosseous implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1995;10(4).
- 74** Schwartz-Arad D, Levin L, Sigal L. Surgical success of intraoral autogenous block onlay bone grafting for alveolar ridge augmentation. *Implant dentistry*. 2005; 14(2):131–8.
- 75** Barone A, Covani U. Maxillary alveolar ridge reconstruction with nonvascularized autogenous block bone: clinical results. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007;65(10):2039–46.

Применение обогащенного тромбоцитами фибрина в эстетической косметологии и процедурах омоложения кожи лица

Клеопатра Накопулос

Реферат статьи

Поскольку в данной книге в основном рассказывается о применении обогащенного тромбоцитами фибрина (PRF) в стоматологии, важно отметить растущее число врачей-стоматологов, обучающихся эстетической косметологии лица. По мере старения многие люди все больше и больше озадачиваются эстетикой своей внешности, и для процедур омоложения лица применяется целый спектр косметологических продуктов, таких как Ботокс, гиалуроновые кислоты, нити PDO, плазма с высоким содержанием тромбоцитов (PRP) и др. Согласно статистике, на сегодняшний день более 16 миллионов эстетических процедур проводятся ежегодно только в Соединенных Штатах, и эта тенденция, как ожидается, будет продолжать расти, поскольку люди стареют, а процедуры становятся только более комфортными, финансово доступными и безопасными. Разработка протокола центрифугирования на более низких скоростях позволила получить жидкий PRF, который можно использовать в качестве замены традиционной PRP-терапии, поскольку жидкий PRF имеет явное преимущество: в нем не содержится никаких добавок, включая антикоагулянты — известные ингибиторы регенерации тканей. В этой главе освещаются традиционные косметологические процедуры для лица, а затем обсуждается использование жидкого инъекционного PRF для омоложения лица.

Основные моменты

- Введение в сферу эстетической косметологии лица
- Растущий во всем мире спрос на эстетическую косметологию лица
- Материалы, существующие на сегодняшний день на рынке, и их недостатки
- Натуральный подход с применением PRF
- Клинические фото применения PRF для омолаживающих процедур лица

1. Введение

Старение кожи — это неизбежный процесс, который начинается в определенном возрасте (рис. 13.1) [1,2]. Было доказано, что несколько факторов, как генетических, так и экологических, таких как воздействие солнца и загрязнения, влияют на кожу, вызывая повреждение ДНК [3]. Кроме того, может возникать комплекс различных физических изменений кожи, включая атрофию, телеангиэктацию, мелкие и глубокие морщины, пожелтение (солнечный эластоз) и диспигментацию. Неправильное питание, недостаток физической активности, потребление кофеина, курение и наркотические вещества — известные факторы, ускоряющие процесс старения [4]. Одним из ключевых факторов, которые благоприятствуют хорошему общему здоровью, является поддержание водного баланса в организме. Вода абсолютно необходима для общего хорошего состояния организма, а увлажнение кожи способствует образованию барьера, препятствующего чрезмерной трансэпидермальной потере влаги. С этой точки зрения обезвоживание кожи является основным известным фактором риска старения и других серьезных проблем, таких как сухость кожи, апоптоз эпителиальных клеток и чрезмерное салоотделение, что приводит к неровному цвету и шелушению кожи.

AGING : process of becoming older



Рис. 13.1 Возрастные изменения, связанные со старением кожи. В сравнении с лицом, подверженным возрастным изменениям, на молодом лице видно оптимальное распределение кожи.

Старение также связано с очевидными демаркациями, например, в углах рта, в областях щек, век, лба, бровей и носа [5]. Исходя из видимых изменений, возникающих при старении, были предложены различные концепции процедур омоложения.

Одна из первых известных методик, предложенная для омоложения кожи лица, включала иглоукалывание [6]. Концепция была построена на факте, что травмирование кожи медицинской иглой, мезоаппаратом или мезороллером провоцирует легкое повреждение клеток, ведущее к ангиогенезу и выделению факторов роста, способствующим ускорению процесса заживления в зонах повреждения. Более инвазивные техники, присутствовавшие на рынке косметологических услуг, включали подтяжку кожи, агрессивное лечение лазером и различные трансплантационные вмешательства [7-9]. Эти техники предполагали серьезное вмешательство, и зачастую пациенты долго испытывали болевые ощущения, а также период реабилитации после процедур был длительным. Кроме того, результаты хирургического вмешательства часто были необратимы и имели вторичные осложнения.

Поэтому тенденцией последних лет стал поиск менее инвазивных и более природоподобных решений. Таким образом, появились всевозможные процедуры, включая, среди прочих, Ботокс, филлеры (силикон, гидроксиапатит кальция, продукты полиметилметакрилата гиалуроновой кислоты, гиалуроновая кислота + гидроксиапатит кальция, полимолочная кислота), различные виды лазерной терапии с разной длиной / интенсивностью волн, а также нити PDO [10-12].

Эти менее инвазивные методы лечения применялись чаще благодаря снижению рисков при хирургическом вмешательстве / страха пациента, а также риска развития соответствующих осложнений. Согласно статистике Американской Ассоциации Пластической Хирургии, на сегодняшний день более 16 миллионов эстетических процедур проводятся ежегодно только в Соединенных Штатах (Рис. 13.2 и 13.3). Эти поразительные цифры демонстрируют очевидный рост популярности эстетической косметологии и тенденцию того, что малоинвазивные процедуры с применением биологически безопасных препаратов становятся нормой. Поэтому использование собственной крови пациента, из которой посредством центрифугирования высвобождаются факторы роста в сверхфизиологических концентрациях способствует естественному процессу заживления без провоцирования реакции организма на введение инородного биоматериала, такого как филлеры. В данной главе рассказывается о применении PRF в эстетической косметологии с акцентом на выбор пациентов, их анамнез и ранее проведенные процедуры.

Далее освещается применение инъекционного PRF как методики при определенных показаниях к проведению косметологического лечения кожи лица.

Aesthetic medicine focuses on improving cosmetic appearance

- scars
- skin laxity
- wrinkles
- moles
- liver spots
- excess fat
- cellulite
- unwanted hair
- skin discoloration
- spider veins



Рис. 13.2 Данная область эстетической медицины специализируется на улучшении физического и морального состояния пациентов, занимаясь такими проблемами, как, например, шрамы, дряблость кожи, морщины, родинки, пигментные пятна, чрезмерное салоотделение, целлюлит, нежелательные волосы, нарушение окраски кожи, паутинообразные вены и т.д.

2. Свойства кожи

Основная функция кожи — защита внутренних органов от физических, биологических и химических агентов, а также от ультрафиолетового (УФ) излучения [13]. Она также играет важную роль в предотвращении обезвоживания, контролируя потерю и восполнение жидкостей.

Aesthetic medicine includes dermatology, reconstructive surgery and plastic surgery



Рис. 13.3 В сфере эстетической медицины США на сегодняшний день ежегодно проводится более 16 миллионов процедур, в областях дерматологии, реконструктивной хирургии и пластической хирургии.

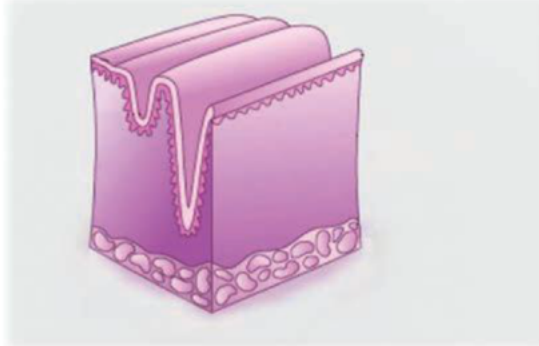
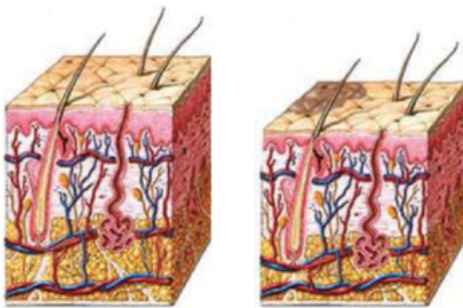


Рис. 13.4 Различные слои кожи

С биологической точки зрения, кожа состоит из 2 слоев: внешнего эпидермиса и внутренней дермы. Эпидермальный барьер имеет пять основных функций: 1) защита от патогенов, 2) водно-ионный баланс и защита от 3) механических, 4) химических повреждений, а также 5) солнечной радиации. Необходимо хорошо понимать физиологические функции эпидермиса для того, чтобы лучше понять важность этих тканей при старении кожи и омолаживающих процедурах (Рис. 13.4) [14].

Эпидермис состоит из стратифицированного плоского эпителия толщиной в 4-5 слоев клеток нескольких типов. Эти слои далее классифицируются на базальный слой, шиповидный слой, зернистый слой, элеидиновый слой (только в толстой коже) и роговой слой, и включают также клетки-хозяева, в основном состоящие из кератиноцитов, но также меланоцитов, клеток Лангерганса и клеток Меркеля.

Базальный слой — одиночный слой кубических базальных клеток, плотно прикрепленных друг к другу с помощью межклеточных соединений, называемых кадгеринами и десмосомами. Когда они прикрепляются к базальной мембране, соединения клетка-мембрана (называемые гемидесмосомами) содержат интегрины. Одной из основных функций этого слоя является то, что кератиноциты непрерывно размножаются и обновляют слой эпидермиса самого наружного поверхностного слоя. Шиповидный слой является самым внешним слоем базального слоя и состоит из нескольких слоев клеток, которые постепенно теряют контакт с базальной мембраной. Эти клетки гистологически выглядят уплощенными, поскольку они движутся к внешней поверхности и становятся менее активными со временем.

Зернистый слой содержит еще большее количество клеток, уплощенных на вид, с гранулами кератохиалина. Эти гранулы содержат про-филагрин, предшественник филагрина, который связывает кератиновые филаменты. Элеидиновый слой — это клеточный слой, в котором клетки утратили ядра и органеллы и содержат богатую кератином цитоплазму. И, наконец, роговой слой состоит из омертвевших, высоко кератинизированных клеток. Кератиновые филаменты твердеют, образуя сильные дисульфидные связи. Доказано, что ламеллярные гранулы выделяют свои липиды, которые заполняют межклеточные пространства, что способствует повышению барьерных свойств эпидермиса.

Комбинация этих вышеупомянутых слоев в нормальных тканях снабжает кожу свойствами, обеспечивающими защиту от внешних вредоносных воздействий. Сюда же относятся десмосомы, которые предотвращают проникновение бактерий, выделение липидов из ламеллярных гранул и постоянная миграция кератиноцитов.

Хотя можно предположить, что эпидермальный барьер выполняет единственную функцию для кожи, важно отметить, что в коже содержится несколько других типов клеток, которые играют

колоссальную роль в эстетической косметологии, благодаря их способности распознавать материалы инородных тел.

Например, клетки Лангерганса активируют адаптивный иммунный ответ, поставляя антигены Т-лимфоцитов [15]. Инъекция инородных материалов может приводить к отрицательной активации их рецепторов, тем самым выделяя обилие провоспалительных цитокинов организма-хозяина, создавая, таким образом, иммунологический барьер. Аналогичным образом, меланоциты играют определенную роль в защите организма-хозяина от ультрафиолетового излучения и выражаются в разных количествах у людей различных рас.

3. Старение и функциональные механизмы эпидермального барьера в эстетике кожи

По мере старения человека происходит ряд изменений, которые напрямую влияют на физиологию тканей человеческого организма. Это наиболее заметно в эпидермальном слое, который претерпевает изменения текстуры, увлажненности и состава кожи [16]. Патофизиологический признак стареющей кожи — атрофия. В этом отношении, дермо-эпидермальный переход становится более плоским. Хорошо известно, что кератиноциты теряют свою пролиферативную способность, и наблюдается снижение количества меланоцитов и клеток Лангерганса. Регенеративные процедуры использовались для того, чтобы прекратить эти изменения с помощью неинвазивных методов, а также с помощью инвазивных хирургических техник, описанных далее в этой главе. Следует отметить клинические проявления изменений кожи с возрастом. К ним относятся кожа с забившимися порами, где наблюдается повышенный риск воспалений из-за усиления салоотделения для компенсации сухости. Кожа может шелушиться при обезвоживании и потере ровного цвета.

В процессе нормального старения можно ожидать появления следующих изменений:

- Углы рта опускаются
- Щеки обвисают, делают скулы массивнее
- Обвисают участки кожи вокруг глаз
- Обвисают веки (верхнее и нижнее)
- Ткани со лба смещаются вниз, формируя морщины и опущение бровей
- Нос может удлиняться, а кончик носа опускаться вниз
- На носу может постепенно сформироваться явно выраженная горбинка
- Кончик носа может увеличиться и принять грушевидную форму
- Естественным образом на лице возникают морщины

Кроме того, известны несколько хронических нарушений при старении из-за врожденных болезней, таких как синдром Хатчинсона-Гилфорда / прогерия, синдром Вернера / взрослая прогерия и синдром Элерса-Данлоса. В процессе старения все клетки человеческого организма выявляют снижение клеточной активности [17]. Наблюдаются уменьшение плотности костной ткани, увеличение жировой ткани, сокращение выработки коллагена. Снижение синтеза коллагена I и II типов и связанное с ним ускорение разложения являются негативными аспектами процесса старения, приводящими к потере коллагенов, содержащихся в коже и обеспечивающих ее эластичность и здоровье.

4. Предварительная оценка и выбор пациента

Во время отбора и оценки все пациенты проходят консультации в течение длительного периода времени для того, чтобы можно было точно сопоставить ожидания пациентов с их действительными потребностями (Рис. 13.5). Лично я рекомендую просить пациентов принести их

фото, сделанное в те времена, когда они были довольны своей внешностью, а затем обсуждать, какие результаты достижимы и чего можно ожидать. Всегда важно помнить, что наиболее натуральный вид для пациента — его собственная внешность, и что создание фальшивых тканей никогда не должно быть целью эстетической косметологии лица.



Рис. 13.5. Первичная консультация пациента включает в себя различные аспекты, включая обсуждение ожиданий пациента, клинические фотографии, оценку состояния кожи и выяснение привычек пациента.

В целом, важно оценивать не только возраст пациента, но и многие другие факторы, включая, но не ограничиваясь общим здоровьем. На кожу могут влиять различные кожные заболевания, образ жизни, курение, потребление алкоголя / наркотиков, вес, диета, увлажненность кожи, тип кожи, воздействие солнца. В этом отношении, молодые пациенты (от 20 до 30 лет) с менее поврежденной кожей, могут ожидать наиболее заметные улучшения при профилактике старения. В таких случаях рекомендуется мезотерапия, о чем рассказывается далее. Если пациент относится к средней возрастной категории [35-45], я необходимо искать решения борьбы с более глубокими морщинами, повреждениями кожи от воздействия солнца и потерей увлажненности кожи. В таких случаях применение производных кровяных тромбоцитов является способом проникнуть в дерму кожи, чтобы заполнить носогубные складки и скорректировать контур лица. Кроме того, мезотерапия в комбинации с жидким инъекционным PRF (i-PRF) обогащает кожу множеством факторов роста и лейкоцитами для ускорения физиологического воспалительного процесса.

Для пациентов из старших возрастных групп рекомендуется совмещение лечебных методик. В комбинации можно применять тромбоцитарные концентраты, лазерную терапию, филлеры, нити ПДО и другие материалы. В таких случаях настоятельно рекомендуется комбинировать традиционные хирургические методики с малоинвазивными процедурами PRF для восполнения и омоложения тканей кожи.

Для пациентов старше 65 лет план лечения остается таким же: комбинация методик, более частые визиты и увеличенные объемы материалов. Однако важно понимать ограничения данных процедур, особенно при сравнении применения тромбоцитарных концентратов с хирургической подтяжкой лица. Следует упомянуть о том, что во всех случаях необходимо документировать все изменения в ходе лечения. Доктор может вести записи об изменении состояния пациента, фиксировать условные ожидания пациента от следующего курса процедур с учетом возраста и других данных пациента.

5. Традиционные процедуры в эстетической косметологии лица

Традиционные виды терапии для эстетической косметологии лица имеют внушительный перечень по сей день применяемых методик, а также материалов, не оправдавших свое применение. Вероятно, самые широко применяемые и известные препараты являются токсинами, такими как ботулинический токсин (Ботокс) [18,19]. Данные продукты приобрели популярность благодаря грамотному маркетингу, и многие публичные личности регулярно проходят такие процедуры, что еще больше увеличивает популярность препаратов. Существует огромное количество успешных клинических примеров в разнообразных эстетических процедурах. Одной из самых востребованных процедур является увеличение губ (инъекция филлера) (Рис. 13.6). Следует отметить, что, несмотря на некоторые отрицательные результаты, медицинское использование Ботокса обычно считается безопасным и эффективным, при этом тысячи пациентов прошли данный вид процедуры с относительно небольшим количеством серьезных побочных эффектов.



Рис. 13.6 Увеличение объема губ является одной из самых востребованных эстетических процедур.

Важно отметить, однако, что успех данных методик в значительной степени зависит от нормальных защитных механизмов эпидермиса, которые могут быть изменены или нарушены после их применения. Поэтому использование таких продуктов, как Ботокс, имеет вторичные эффекты, которые могут вызвать каскад реакций с (еще неопределенными) последствиями [20]. Кроме того, пациенту для поддержания внешнего вида требуются постоянные инъекции каждые 4-6 месяцев. Имеются задокументированные данные, свидетельствующие о том, что Ботокс может привести к временной денервации и расслаблению мышц в течение нескольких недель после использования, препятствуя выработке нейротрансмиттера ацетилхолина в периферических нервных окончаниях.

Хотя он безопасен для устранения гиперфункциональных линий и улучшает общий внешний вид лица [21], он может вызывать вторичные эффекты, связанные с увеличением зернистого слоя или истончением эпидермиса в результате реакции организма на этот материал как на инородное тело [22,23]. Другие известные побочные эффекты включают в основном случаи парезиса мышц, включая мышечную слабость, птоза бровей, птоза верхнего века, птоза нижнего века, бокового поднятия бровей, двоения в глазах или помутнения зрения, невозможности или затруднения при

закрывании глаз, птоза верхней губы, неровной улыбки, латерального птоза губ, уплощения нижней губы, слабости круговой мышцы рта, затруднения жевания, дисфагии, изменения голоса и слабости мышц шеи.

Кроме того, Ботокс также содержит дополнительные нейротоксин-ассоциированные белки, которые могут вызывать внутриклеточные реакции, которые влияют на нормальную физиологию кожи [24]. Их присутствие также было зарегистрировано в более чем 40 случаях слепоты, вызванной инъекциями дермального филлера. Хотя данный продукт используется практически каждый день в области эстетической косметологии лица, совершенно понятно, что и другие материалы постоянно исследуются как потенциальные альтернативы без побочных эффектов. Самым важным критерием является подготовленность доктора к сокращению количества осложнений.

Гиалуроновая кислота является вторым по частоте применения продуктом, обладая большей биосовместимостью с тканями человеческого организма, в то время как Ботокс, как считается, вызывает реакцию организма на чужеродное тело [25].

Основные проблемы при использовании филлеров включают, но не ограничиваются, неоправданные ожидания пациента, синяки/ гематомы, недостаточную коррекцию проблемных участков, асимметрию, неровность распределения материала, ятрогенные факторы и аллергические реакции. Мы намереваемся заменить эти материалы натуральными продуктами, полученными из крови, такими как PRF, для более естественного лечения. При использовании филлеров результат виден сразу, однако они рассасываются в течение 4-6 месяцев. Благодаря факторам роста, содержащимся в PRF, мы можем естественным образом производить наш собственный коллаген и эластин, которые обеспечат более стабильный и длительный результат.

6. Лазеры и функция эпидермального барьера

Лазерная терапия, применяемая в эстетической медицине, с развитием лазерных технологий, по-видимому, все чаще используется в процедурах по омоложению тканей кожи [26,27]. Данная техника, разумеется, считается более инвазивной, чем инъекционная косметология, и может временно нарушать барьерную функцию эпидермиса из-за отеков и покраснения участков кожи после обработки лазером. В качестве вариантов обновления эпителия были предложены методы лечения с применением высокоэнергетических импульсных углекислых лазеров и фракционированных углекислых лазеров, увеличивающих пролиферацию кератиноцитов [20]. Кроме того, было доказано, что лазеры стимулируют синтез коллагена [25]. По приведенным выше причинам лазеры часто применяются самостоятельно, либо в комбинации с другими методиками эстетической косметологии лица. Лечение основано на изменении функции эпидермиса посредством лазерного возбуждения.

Тем не менее, зафиксированы вторичные побочные эффекты, включающие отек, пигментацию, раздражение или инфицирование кожи.

7. Обзор использования тромбоцитарных производных в эстетической косметологии лица

Несколько лет назад была выдвинута гипотеза о том, что тромбоцитарные концентраты и, в особенности, обогащенная тромбоцитами плазма (PRP), могут применяться в области эстетической косметологии лица [28-30]. Было показано, что PRP ускоряет регенерацию различных тканей, именно увеличивая приток крови к дефектным тканям. Поэтому последовало применение PRP в эстетической косметологии лица. С тех пор, благодаря усовершенствованию технологии до формы PRF, стало возможным применение тромбоцитарного концентрата без

добавления антикоагулянтов, которые, как известно, являются ингибиторами регенерации тканей (Рис. 13.7). Поскольку иглоукалывание с давних времен является средством омоложения кожи, идея использования альтернатив иглы, таких как шприц, дермапен и мезороллер, в сочетании с естественными факторами роста стала популярной, так как она построена на концепции естественного восстановления с помощью натуральных продуктов.

Поскольку PRF — полностью аутогенный продукт, так как для его приготовления используется собственная кровь пациента без антикоагулянтов (Рис. 13.8 и 13.9), терапия безопасна и не вызывает аллергических реакций и реакции отторжения инородного тела. Кроме того, стоимость такого материала невысока.

8. Клинические процедуры с применением PRF в эстетической косметологии лица

PRF применяется для разнообразных медицинских процедур, которые нацелены на коррекцию и улучшение эстетического вида кожи, включая шрамы, дряблость кожи и морщины. Важно понимать, что в области эстетической косметологии лица используются только пластиковые пробирки во избежание коагуляции жидкой формы и превращения ее в фибриновый сгусток PRF. В данной главе рассматриваются 2 вида PRF: жидкая инъекционная форма, получаемая центрифугированием на очень низкой скорости (700 об/мин, 60G в течение 3 минут, i-PRF), и плотный матрикс PRF, применяемый для тканевой аугментации (1300 об/мин в течение 8 минут; матрикс PRF, жидкий A-PRF). Множество хирургических методик были направлены на повышение самооценки, качества жизни и психологического равновесия пациентов, а с развитием технологии PRD это стало возможным малоинвазивным естественным способом.

Cervico-facial lifting + Coleman technique (fat graft) + PRF



Рис. 13.7 Различные косметологические процедуры, применявшие обогащенную тромбоцитами плазму (PRP), были заменены обогащенными тромбоцитами фибрином (PRF). Основным преимуществом является то, что заживление происходит без антикоагулянтов, содержащихся в PRP.

В своей практике я применяю комбинацию PRF (1300 об/мин, 8 мин.) и i-PRF (700 об/мин, 3 мин.) для усиления эстетического результата и ускорения процесса заживления ран.

При подготовке к лечению доктор в первую очередь должен обратить внимание на анатомию кожного покрова для того, чтобы выбрать оптимальную методику и добиться поставленной цели. Поэтому необходимо полностью оценить эпидермис (внешний слой кожи), дерму (внутренний слой кожи) и подкожный жировой слой. Кроме того, полностью обследуются линии, морщины и заломы для определения степени проблемности кожи.

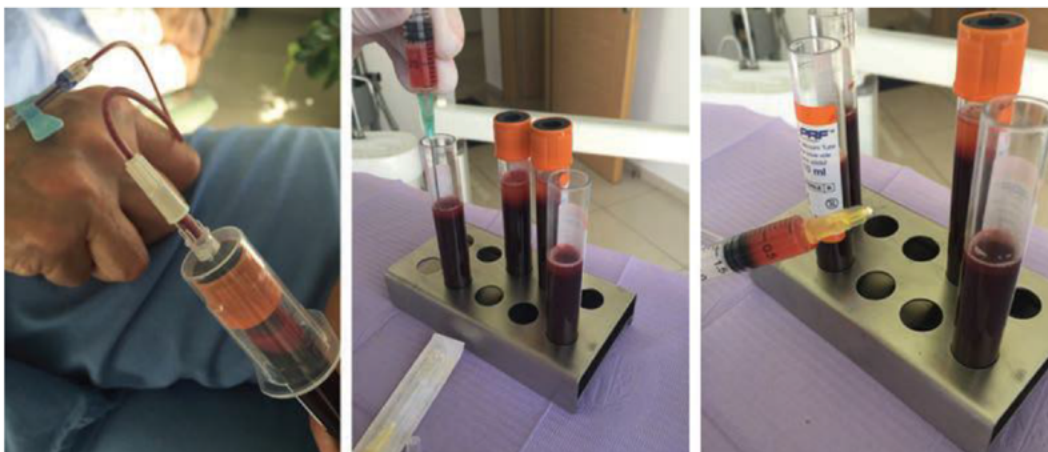


Рис. 13.8 После центрифугирования на 700 об/мин в течение 3 минут сверху содержимого пробирки появляется заметный слой жидкого PRF. В ходе данной процедуры не используется никаких добавок.



Рис. 13.9 Пример жидкого инъекционного PRF (i-PRF), который может применяться для регенерации различных участков кожи лица. i-PRF не содержит антикоагулянтов и поэтому должен использоваться в течение 10 минут после забора крови.

При проведении процедуры коррекции формы губ, i-PRF применяется в комбинации с PRF для контурирования губ. PRF способен увеличить объем тканей, в то время как i-PRF поставляет больше лейкоцитов и более высокие концентрации факторов роста на тот же вводимый объем препарата. Данная процедура обычно проводится каждые 15 дней на протяжении 60 дней для достижения оптимальной эстетики. Напротив, для мезотерапии при постугревых рубцах используется дермапен (36 игл) для создания множественных проколов примерно на расстоянии

3-5 мм друг от друга, чтобы механически стимулировать кожу во время инъекций i-PRF. При наличии шрамов, PRF вводится под рубцовую ткань для того, чтобы фибриновый «каркас» заполнил утраченные ткани, и создавалась микросреда для медленного высвобождения факторов роста на протяжении длительного периода времени. Лейкоциты из i-PRF обеспечивают и провоцируют физиологический процесс воспаления, выделяя большее количество факторов роста лейкоцитов.

На рынке косметологических услуг появилось множество неинвазивных хирургических процедур, при которых для достижения эффекта омоложения под кожу вводятся филлеры.

При использовании факторов роста, выделяемых из человеческой крови (PRF), важно отметить, что хирургические процедуры выполняются с помощью линейной техники или ретроградной инъекционной техники, как описывалось ранее в литературе (Рис. 13.10).



Рис. 13.10 Демонстрация введения филлера для контурирования губ, выполняемого по ретроградной технике.



Рис. 13.11 Процедура коррекции формы губ инъекциями для увеличения объема мягких тканей.

Данные техники могут применяться для линейных морщин (поверхностных, средней глубины и глубоких), оконтуривания губ и лица (Рис. 13.11, Рис. 13.12, Рис. 13.13), заломов на лбу (Рис. 13.14 и Рис. 13.15), межбровных заломов, морщин вокруг глаз, носогубных складок и морщин марионеток (Рис. 13.16).

Аналогично по проведению мезотерапии в основном применяются две техники.



Рис. 13.12 Клинические фотографии до и после проведения процедуры увеличения объема губ с использованием i-PRF.



Рис. 13.13 Процедура коррекции формы губ инъекциями для увеличения объема мягких тканей.

Первая — это микропапулезная методика, которая предназначена для зрелой и поврежденной кожи. Небольшие количества PRF вводятся под эпидермис, создавая мелкие папулы, таким образом, PRF и i-PRF могут применяться для обновления эпидермального слоя кожи. Кожа может сохранять покраснение и легкую воспаленность по окончании данной процедуры. Папулы

исчезают в течение 1-2 часов. Второй метод носит название «мультипунктурная техника», при котором поверхностные инъекции выполняются быстрыми одинаковыми движениями. Уколы делаются равномерно по всей коже лица с промежутками от 3 до 5 мм. Данная техника применяется для омоложения кожи лица, зоны декольте, рук и т.д.



Рис. 13.14 Пример различных видов применения инъекционного PRF для аугментации мягких тканей разных участков кожи лица.



Рис. 13.15 Пример инъекционного PRF, используемого для сокращения заломов кожи на лбу.

Процедура проводится один раз в 15 дней — обычно 4 раза за курс.

Поддерживающие процедуры можно проводить в соответствии с состоянием кожи. Вторая процедура проводилась с использованием i-PRF, в то время как мезотерапию можно сочетать как с PRF (1300 об/мин, 8 мин.), так и с i-PRF (700 об/мин, 3 мин.). При работе инструментом Dermanen рекомендуется применение i-PRF, в при выполнении микропапуляционной техники можно использовать и i-PRF, и скаффолд PRF.

9. Инъекции i-PRF с помощью мезороллера

При работе мезороллером, в первую очередь необходимо осмотреть следы роллера на коже без повреждения эпидермиса.



Рис. 13.16 Пример применения PRF для сглаживания носогубных складок.

Существует широкий выбор мезороллеров в зависимости от потребностей кожи. Роллеры с макроиглами способствуют высвобождению факторов роста, стимулирующих образование естественного коллагена и эластина в папиллярной дерме. В ходе данной процедуры производится индукция неоваскуляризации и неоколлагенеза.

Данная процедура часто называется «чрескожная коллаген-индукционная терапия». Это идеальный выбор для терапии омоложения фотостареющей кожи. Процедура начинается с инъекций, перемещая микроиглу по горизонтали, вертикали и диагонали.

Синтезируется новый коллаген, объем которого может увеличиваться и равномерно распределяться, придавая коже более гладкую текстуру, сужая поры, сокращая рубцовые участки и выравнивая морщины. Обычно процедура повторяется минимум 4 раза с уменьшающимися интервалами времени между визитами, если повреждения кожи сильные. Рекомендуется осмотр каждые 3-6 месяцев.

10. Инъекции i-PRF с помощью мезоаппарата Dermanen

Другая процедура, при которой часто применяется i-PRF, выполняется с помощью инструмента Dermanen, когда в коже создаются проколы для лучшего всасывания i-PRF в ткани. При этом заживление тканей кожи стимулируется высвобождающимися факторами роста. Это естественным образом ускоряет процесс заживления кожи. Эта процедура обычно считается механической стимуляцией кожи; общее время ее выполнения примерно 20-30 минут. Поддерживающие процедуры очень рекомендованы для продления клинического результата. Обычно данная процедура проводится в начале лечения. В течение 20-30 минут инструментом Dermanen производятся движения в горизонтальном, вертикальном и диагональном направлениях. После этого производится забор крови для приготовления PRF; процедуры с использованием инструмента Dermanen могут проводиться одновременно с применением PRF.

11. Шприцевые инъекции i-PRF и PRF для мезотерапии

При проведении данной процедуры 4-мм игла вводится под эпидермис так, чтобы инъекцию i-PRF можно было произвести глубже в кожу (Рис. 13.17 и 13.18) [32]. Данная процедура показала

отдаленные результаты, выраженные в радикальных изменениях в сторону омоложения кожи. Эту процедуру можно проводить как с i-PRF, так и с PRF, работая иглой 4 мм х 32-30G и иглой 12,7 мм х 27G, соответственно. Несмотря на то, что данная процедура признается более инвазивной, ее результаты превосходят эффект от менее инвазивных методик. Поддерживающие процедуры очень рекомендованы для сохранения достигнутого результата.



Рис. 13.17 Глубокие инъекции PRF в различные складки на коже лица для увеличения объема мягких тканей.



Рис. 13.18 Глубокие инъекции PRF для увеличения объема мягких тканей (аналогично рис. 13.16).

12. Тромбоцитарный концентрат в технике лифтинга «Вампир»

При старении кожа желтеет из-за уменьшения васкуляризации. При таких проявлениях рекомендуется процедура «Vampire Facelift» («вампирская подтяжка») Чарльза Рунэлса, которая заключается в заборе крови пациента, обработке ее с целью выделения производных крови, добавлении определенных биоматериалов, в затем введении препарата обратно в ткани пациента. Процедура применяется для сокращения морщин и омоложения кожи.

13. Техники аугментации с применением матрикса PRF и i-PRF — комбинированный подход

Один часто задаваемый вопрос — когда применять только i-PRF, а когда матрикс PRF в сочетании с жидким i-PRF. Для ответа на этот вопрос важно отметить, что параллельно с получением матрикса PRF, изготавливаемого на основе трехмерного фибринового скаффолда для увеличения толщины ткани, был выявлен продукт центрифугирования на низких оборотах — жидкий PRF (i-PRF), обладающий более высокой концентрацией лейкоцитов и факторов роста, а следовательно, способностью восстановления раневой поверхности и регенерации тканей.

Когда применяется комбинация PRF и i-PRF при процедурах по аугментации, ожидается больший прирост объема тканей. Так как тромбоциты высвобождают факторы роста только после образования сгустка, при одновременном применении матрикса PRF, жидкий фибриноген может преобразоваться в фибрин внутри кожи, выполняя функцию хранилища факторов роста и медленно высвобождая их. При такой терапии также рекомендуются поддерживающие процедуры для сохранения результатов, как описано ниже.

14. Коррекция носогубных складок с помощью PRF и i-PRF

Носогубные складки, обычно называемые «складками от улыбки», — это морщины, обычно появляющиеся с возрастом [33]. Они представляют собой две складки кожи, которые проходят с обеих сторон от носа до углов рта. Они формируются лицевыми тканями, которые поддерживают жировое тело щек и отделяют щеки от верхней губы.

Для комбинированной методики с использованием PRF (1300 об/мин, 8 мин.) и i-PRF (700 об/мин, 3 мин.), можно работать 12,7-мм иглами (27G x 12 дюймов) для глубокого проникновения в дерму по линейной технике. После этого, иглой 32G x 4 мм можно сделать небольшие инъекции (поверхностный папулы) чистого i-PRF (богатого лейкоцитами) для запуска физиологической воспалительной реакции организма. Как правило, эту процедуру выполняют четыре раза с интервалом от 15 до 30 дней для поддержания идеальных эстетических результатов. Данная процедура может повторяться каждые 3 - 6 месяцев, если требуется дальнейшее омоложение.

15. Применение PRF и i-PRF для увеличения губ

По причине возросшей популярности увеличения губ среди знаменитостей, многие пациенты желают увеличить объем губ. Самым натуральным способом для этого является использование производных собственной крови пациентов — PRF и i-PRF (Рис. 13.19). Эффективная процедура увеличения губ может восполнить утраченный объем и форму губ возрастного пациента. Кроме того, процедура может проводиться для создания гармоничной пропорции между верхней и нижней губами, а также при потере формы губ или асимметрии вследствие травмы.

Для контурирования губ вводится PRF иглой 12,7 мм x 27G, а для увеличения объема губ — i-PRF иглой 4 мм x 32G или 34G. Также для введения i-PRF можно использовать инструмент Dermanen с настройкой глубины на 1 мм. Данная процедура проводится каждые 15-30 дней, согласно показаниям.

Результаты сохраняются на протяжении долгого времени и выглядят естественно.

16. Нити PDO с применением PRF и i-PRF

Нити PDO — одна из самых популярных и эффективных нехирургических процедур для подтяжки и придания эластичности обвисшей коже, а также для устранения жировых скоплений в нижней части лица.



Рис. 13.19 Клинические фотографии до и после проведения процедур увеличения объема губ с использованием PRF.

PDO (полидиоксанон) представляет собой синтетическое волокно, которое с течением времени свободно растворяется в организме; оно широко применяется в таких областях медицины, как общая хирургия и кардиология. Нити PDO использовались для укрепления и подтяжки обвисающей кожи на шее, щеках или скулах, а также для коррекции опущения бровей. Подтяжка нитями подходит для мужчин и женщин в возрасте от 40 до 70 лет. Данная процедура наиболее эффективна для кожи с минимальным обвисанием. Как только нити внедрены, организм начинает производить новые пучки коллагена вокруг каждой нити, и это, в свою очередь, способствует щадящей и вместе с тем эффективной подтяжке тканей. Хотя результаты значительно различаются среди пациентов, внешний вид пациента по завершении курса терапии естественен и свеж. Не образуется рубцов, а срок реабилитации значительно короче, чем при традиционных инвазивных хирургических методиках. Более поздние исследования показали, что эффективность процедуры значительно возрастает при комбинировании нитей PDO с i-PRF. Обычно сначала проводится мезотерапия с i-PRF, а затем применяются нити PDO. Процедура занимает порядка 30 минут на мезотерапию и еще 30 минут на внедрение нитей PDO, то есть, может быть проведена за 1 час. На рис. 13.20, 13.21, 13.22, 13.23, и 13.24 показаны клинические фотографии до и после лечения с применением i-PRF.

Заключение

Эстетическая косметология лица является стремительно развивающейся областью. Более чем 16 миллионов процедур, проводимых каждый год только в Соединенных Штатах, говорят о том, что потребности и ожидания пациентов будут продолжать расти. Благодаря использованию концентратов крови, полученных натуральным образом, без необходимости применения

антикоагулянтов, PRF может ускорять регенерацию тканей, заживление ран и повышать синтез коллагена. Пока применение PRF находится на начальном этапе в сфере эстетической косметологии, дальнейшие исследования будут выявлять еще больше положительных аспектов использования PRF в эстетических процедурах для кожи лица.



Рис. 13.20 Клинические фотографии до и после проведения омолаживающих процедур с использованием естественного продукта PRF.



Рис. 13.21 Клинические фотографии до и после проведения омолаживающих процедур с использованием естественного продукта PRF.

BEFORE & AFTER



Рис. 13.22 Клинические фотографии до и после проведения омолаживающих процедур с использованием естественного продукта PRF.



Рис. 13.23 Клинические фотографии до и после проведения омолаживающих процедур с использованием естественного продукта PRF.



Рис. 13.24 Клинические фотографии до и после проведения омолаживающих процедур с использованием естественного продукта PRF.

Применение обогащенного тромбоцитами фибрина за пределами стоматологии

Ричард Дж. Мирон, Джозеф Чукрун

Краткое содержание главы

Обогащенный тромбоцитами фибрин (PRF) активно используется в стоматологии, однако для многих специалистов может оказаться сюрпризом, что он гораздо чаще применяется в других областях медицины и для самых разных целей, о чем мы расскажем в этой главе. Впервые PRF был применен для лечения труднозаживающих ножных язв, и было отмечено, что его использование способствовало заживлению и других типов язв конечностей, а также лицевых дефектов, хронических разрывов ротаторной манжеты плеча, острых и травматических перфораций барабанной перепонки. Кроме того, PRF применяется в ортопедии - например при лечении остеоартрита коленных суставов, а также при повреждениях связок и сухожилий. Помимо этого, PRF успешно используется при лапароскопической холецистэктомии, в пластической хирургии, для менеджмента поверхностных морщин и шрамов от акне, при лечении пролапса влагалища и уретро-прверхностных свищей, а также при выполнении хирургической липоструктуры. В данной главе приводится обзор различных областей применения PRF в регенеративной медицине за пределами стоматологии.

Краткие тезисы главы

- Использование PRF для регенерации тканей при лечении хронических ножных язв
- Применение PRF для регенерации хондроцитов
- Использование PRF для лечения связок и сухожилий
- Применение PRF в ортопедии
- Использование PRF для улучшения регенерации кожных тканей

представленный в 2001 г., обладает значительным потенциалом влияния на ангиогенез, благодаря содержанию в нем аутологических факторов роста [2]. Со времени своего появления PRF используется для различных процедур в медицине в общем и в стоматологии в частности - из-за его активного участия в ангиогенезе [1].

Ещё одним, не менее важным, фактором регенерации тканей является способность формирования в ране стабильного кровяного сгустка. Обычно регенерация представляет собой предопределенную и хорошо организованную последовательность комплексных событий, происходящих в четыре пересекающихся во времени этапа: гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование [3-5]. Эти события запускаются вследствие высвобождения растворимых медиаторов, передающих сигналы, направляющие циркулирующие в крови клетки-предшественники к поврежденным тканям [6]. Хорошо известна роль тромбоцитов в активации и высвобождении важных биомолекул, среди которых тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), а также факторы коагуляции, молекулы клеточной адгезии, цитокины/хемоки-

14.1 Введение

Одним из ключевых факторов регенерации тканей является необходимость их постоянного и адекватного кровоснабжения, которое обеспечивается проходящей в них васкуляризацией [1]. Хотя большинство матриксов, применяемых в биоинжиниринге тканей, аваскулярны по своей природе, обогащенный тромбоцитами фибрин,

ны и ангиогенные факторы [7]. К тому же, PRF представляет собой трехмерную фибриновую структуру, которая способствует стабилизации кровяного сгустка, ответственного за регенерацию тканей. В данной главе мы расскажем о применении PRF в медицине и его вкладе в регенерацию тканей. Здесь же мы проведем обзор исследований *in vitro* и *in vivo*, а также список клинических процедур, в которых PRF применяется в настоящее время.

14.2 Влияние PRF на клеточную активность *in vitro*

Известно, что PRF проявляет активность прежде всего в отношении двух типов клеток: клеток эндотелия и клеток-предшественников мезенхимального ряда. Эффект от применения PRF наиболее часто наблюдается в отношении фибробластов, что подтверждается многочисленными исследованиями [8-11]. PRF стимулирует пролиферацию кожных фибробластов, а также формирование коллагена первого типа во внеклеточном матриксе - профибротический молекулярный ответ, направленный на заживление соединительной ткани [8]. Кроме того было показано, что PRF не только поддерживает митогенную активность фибробластов, но и увеличивает выживаемость клеток и способствует их миграции, ускоряя регенерацию мягких тканей [9, 10].

Похожий эффект PRF проявляет в отношении клеток эндотелия, стимулируя ангиогенез. Впервые было показано, что PRF индуцирует пролиферацию клеток эндотелия посредством внеклеточной активации сигнальных путей митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK) [12]. Помимо этого, фибриновый матрикс PRF является источником VEGF - фактора роста, известного своим активным участием в ангиогенезе [12]. Следует заметить также, что PRF способен противостоять инфицированию тканей, как уже неоднократно подчеркивалось в предыдущих главах. Bayer et al. были одними из первых, кто исследовал противовосполительную и антимикробную активность PRF в опытах с человеческими кератиноцитами [13]. Они обнаружили, что применение PRF ведёт к увеличению экспрессии hBD-2 - гена, отвечающего за антимикробную активность, необходимую для заживления хронических ран [13]. Мы надеемся, что будущие исследования, посвящённые изучению влияния PRF на заживление мягких тканей, прольют свет на механизмы, отвечающие за его антимикробный эффект.

14.3 Факты, подтверждающие влияние PRF на улучшение заживления и регенерацию мягких тканей *in vivo*

Ряд исследований, проведённых к настоящему времени, показал, что PRF способствует регенерации мягких тканей в клинических экспериментах на животных. Среди них самые первые исследования PRF, изучавшие его потенциал в отношении заживления ран на примере регенерации тканей кожи, а также исследования в области пластической и реконструктивной хирургии, лечения уретральных свищей, а также ремоделирования/регенерации миокарда.

Наиболее примечательны в этой связи результаты, демонстрирующие улучшение ангиогенеза и регенерации мягких тканей *in vivo*. Roy et al. одними из первых показали, что по итогам 14 дней заживления ишемических округлых ран диаметром 8 мм, нанесённых на кожу свиньи, в опытной PRF-группе наблюдаются лучшие результаты заживления, по сравнению с группой, где использовалась коллагеновая матрица (рис. 14.1) [12]. В других исследованиях были получены похожие результаты при заживлении дорсальных мягких тканей в опытах с участием различных животных [14-16]. Было показано, например, что PRF способствует регенерации околоушной железы после её облучения [17] и улучшает формирование коллагена первого типа при применении протоколов с отслаиванием полнослойных лоскутов в процедурах аугментации кожных тканей в опытах на свиньях [18].

В более позднем исследовании изучалось использование PRF в процедуре аугментации жировой тканью, проводимой на ушной раковине [19]. Результаты гистологических анализов подтвердили, что PRF способен увеличивать количество микрососудов в аугментированном объёме по итогам 4 недель заживления, а также скорость резорбции имплантированных тканей по итогам 24 недель [19]. Результаты данного исследования согласуются с концепцией, что добавление PRF к жировому graftу способствует ангиогенезу в аугментированных объёме тканей. Эта концепция применяется в клинических процедурах аугментации мягких тканей и реконструкции ушной раковины, а также при коррекции других дефектов, где требуется такого рода graftы.

Кроме того, одной из областей исследований, до сих пор ограниченной опытами на животных, является применение PRF для лечения ишемиче-



Рис. 14.1 Эксперименты с нанесением ран на кожу свиньи и их заживлением с использованием PRF в условиях нормоксии и ишемии. Снимки в день операции и по итогам заживления в течение четырёх дней, с применением и без применения PRF-матриц. Источник: Roy et al. 2011 [12].

ских повреждений и ремоделирования миокарда. В двух исследованиях, проведённых на крысах, было показано, что сочетание PRF с мезенхимальными стволовыми клетками может использоваться для сохранения функций левого желудочка после искусственно вызванной локальной ишемии миокарда путём лигатуры левой коронарной артерии [20]. Кроме того, во втором исследовании мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани, были размещены в PRF-матриксах для изучения их участия в ангиогенезе тканей сердца [21]. Было обнаружено, что такое сочетание способствует сохранению сердечной функции, по сравнению с контрольной группой (рис. 14.2) [21]. Конечно, эти результаты предварительные, однако будущие исследования применения PRF для

лечения заболеваний сердца, возможно, приведут к прорыву в этой области.

Подводя итог, можно сказать, что PRF продемонстрировал потенциал заживления мягких тканей во всех опытах с использованием животных, благодаря способности влиять на ангиогенез.

14.4 Клинические исследования, оценивающие эффект применения PRF в медицине

Многие клинические исследования показывают, что PRF способствует заживлению ран. В систематическом обзоре нашей группы приведены данные исследований, в которых PRF продемонстрировал способность к регенерации мягких тканей в 20 различных клинических применениях: 7 из них относились к стоматологии, а остальные 13 - к другим областям медицины [22]. Как уже подчеркивалось на протяжении данной книги, PRF успешно применяется в стоматологии и в челюстно-лицевой хирургии - например, для менеджмента альвеол удалённых зубов [23–26], коррекции десневых рецессий [27–29], заживления нёбных ран, лечения потенциально злокачественных новообразований [33], регенерации дефектов периодонта [34], менеджмента гиперплазии дёсен [35] и для ряда других процедур пародонтологии и хирургии полости рта [36]. В медицине PRF используется для решения множества задач, среди которых лечение труднозаживающих язв конечностей [37–42] и дефектов мягких тканей лица [43]; лапароскопическая холецистэктомия [44]; коррекция глубоких носогубных складок и поверхностных морщин, устранение дефицита объёма мягких тканей средней трети лица, удаление шрамов от акне [45]; стимуляция синтеза кожного коллагена [46], лечение пролапса влагалища [47] и уретро-поверхностных свищей [48,49]; выполнение хирургической липоструктуры; лечение хронических разрывов ротаторной манжеты плеча [51], а также острых и травматических перфораций барабанной перепонки [52]. В общей сложности, в 27 из 31 исследований (то есть в 87%), включённых в наш систематизированный обзор, сообщается о положительном эффекте от применения PRF в сочетании со стандартными процедурами для регенерации мягких тканей [22]. Далее в этой главе мы сосредоточимся на использовании PRF в пяти клинических направлениях: 1) регенерация тканей при хронических ножных язвах, 2) регенерация хондроцитов, 3) регенерация тканей связок и сухожилий, 4) регенерация в ортопедии, 5) регенерация кожных тканей.

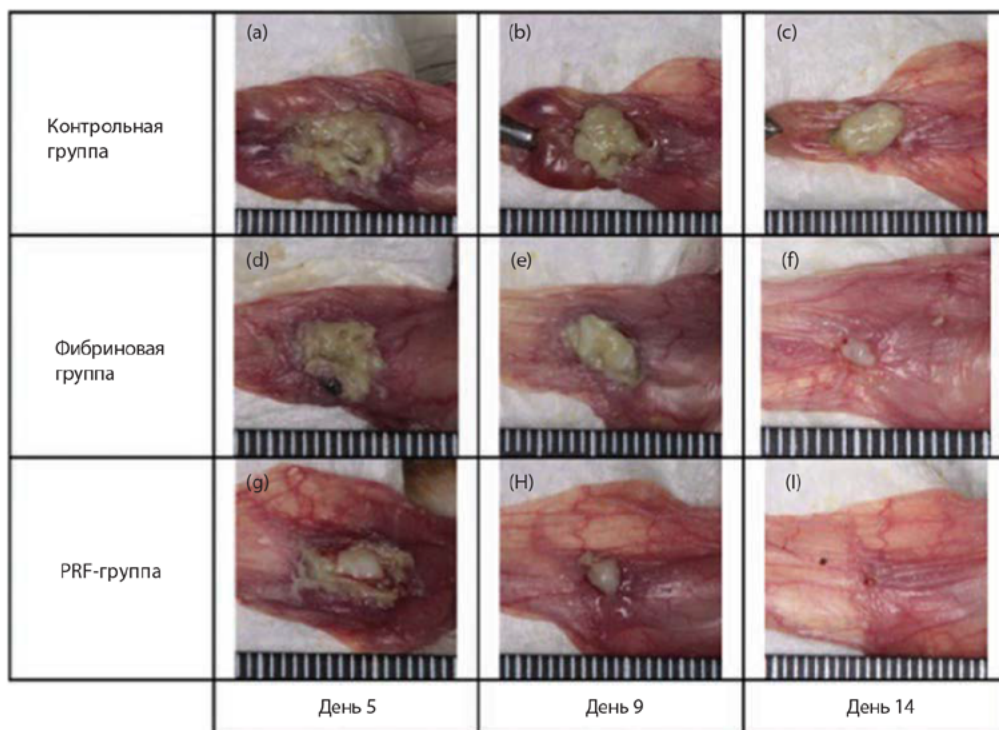


Рис. 14.2 Снимки препарированных защечных мешков хомяков после инъекций 5-фторурацилом. Показаны итоги заживления дефектов мягких тканей в контрольной (А-С), "фибриновой" (D-F), и PRF группах (G-I). Обратите внимание на значительно более быстрое заживление в PRF-группе. Источник: Horii et al. 2014 [16]. Воспроизводится с разрешения Elsevier.

14.5 Использование PRF для регенерации тканей при хронических ножных язвах

Как уже было сказано в первой главе, первое применение PRF, в начале 2000х гг., было частью лечения труднозаживающих ножных язв. Известно, что инфицирование таких язв обусловлено не только присутствием патогенных микроорганизмов, но и недостатком кровоснабжения и, вследствие этого, ограниченного поступления иммунных клеток в зону повреждения тканей и, в итоге, снижения эффективности противодействия инфекции. Поэтому впервые PRF был использован для улучшения ангиогенеза в тканях таких язв и снабжения их иммунными клетками организма-хозяина - как содержащимися в фибриновом матриксе, так и поступающими по формирующимся сосудам (рис. 14.3). Данная стратегия описана во множестве публикаций, и исследования в этом направлении продолжают. Интересно наблюдать, до какой степени организм способен использовать аутологичный материал, которым является PRF, для регенерации подобных труднозаживающих язв, этиология которых может быть различной.

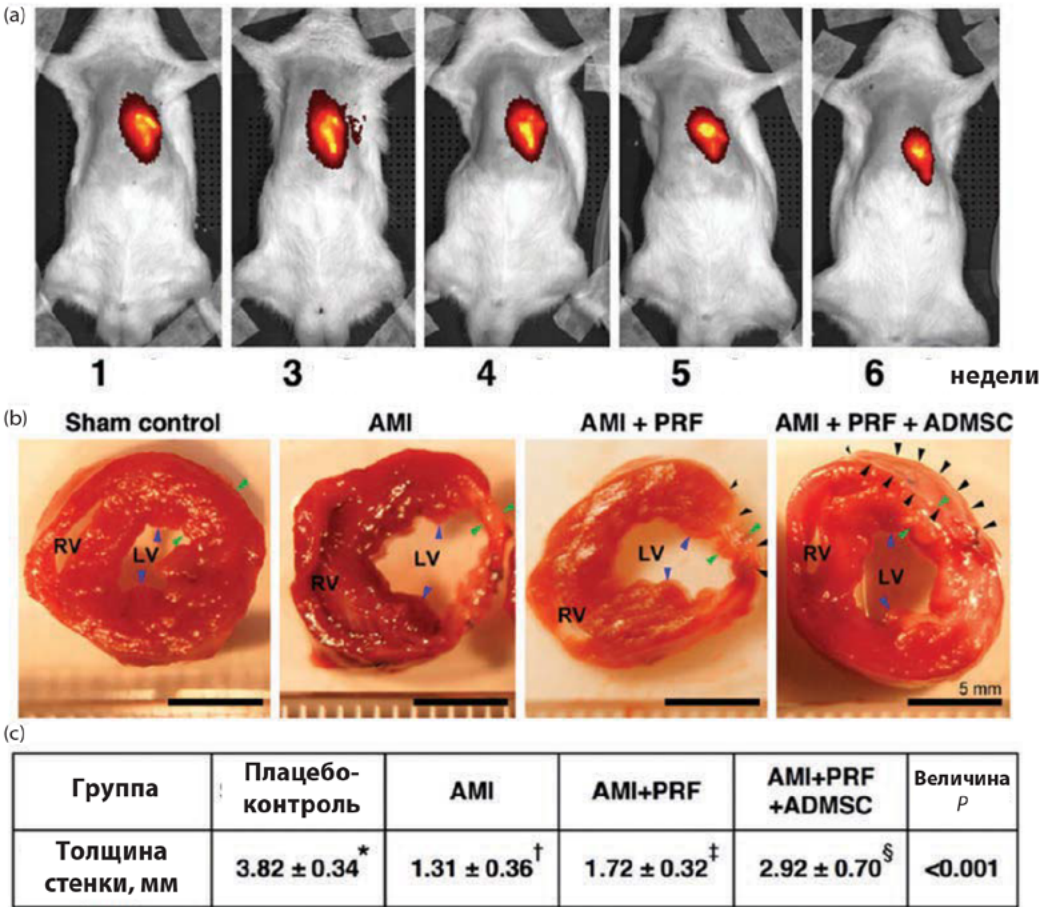


Рис. 14.3 А: Последовательные снимки анатомических и патологических изменений, полученные с использованием системы визуализации *in vivo* (IVIS) на 42й день после искусственного острого инфаркта миокарда - AMI (число подопытных животных - 8). В: Поперечные срезы сердца на уровне папиллярных мышц (синие стрелки) в четырёх опытных группах. Размер камеры левого желудочка (LV) был наибольшим в AMI-группе, наименьшим - в плацебо-группе, и значительно большим в AMI+PRF группе, чем в группе AMI+PRF+ADMSC (аббревиатура для мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани); Обширность инфаркта также отразилась на размере левого желудочка. Чёрные стрелки показывают расположение PRF-матрикса в AMI+PRF-группе и в группе PRF-матрикса, обогащенного ADMSC (AMI+PRF+ADMSC. PRF/ADMSC-графты получают методами биоинжиниринга), а зелёные стрелки - толщину стенок желудочка в зоне инфаркта. Чёрный отрезок в правом нижнем углу снимков обозначает их масштаб. С: Сводная таблица значений толщин стенок левого желудочка по всем опытным группам, $p < 0.001$. Оценка результатов производилась с применением однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с поправкой Бонферрони. Символы (*, †, ‡, §) указывают на значимость (при её уровне 0,05). Источник: Chen et al. 2015 [21].

14.6 Использование PRF для регенерации хрящевой ткани коленного сустава

Хрящи - одни из самых аваскулярных тканей организма и поэтому обладают крайне малым потенциалом к регенерации. Поэтому попытки использовать преимущества тромбоцитарных концентратов для кровоснабжения повреждённых или изначально дефектных хрящевых тканей можно назвать закономерными. Данная концепция использовалась для самых разных медицинских процедур и, в частности, в спортивной медицине, где обогащенная тромбоцитами плазма (PRP) множество раз применялась для регенерации тканей колена при лечении пациентов, среди которых были профессиональные атлеты [53–57]. Появившейся позднее инъектируемый PRF, в состав которого не добавляются антикоагулянты (в отличие от PRP), обладающий способностью формирования фибринового сгустка в течение нескольких минут после введения, был предложен в качестве средства регенерации хрящевой ткани - в особенности, в коленном суставе (рис. 14.4 и 14.5). Способность i-PRF к формированию фибринового сгустка, теоретически, улучшает регенерацию тканей, обеспечивая пространство для неё, а фибриновый матрикс может снижать болевые

ощущения, возникающие при контакте суставных поверхностей, лишённых амортизации вследствие дегенеративных изменений хрящевой ткани, типичных при остеоартрите. В этой связи очевидна необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

14.7 Применение PRF для регенерации связок и сухожилий

Тромбоцитарные концентраты активно используются для лечения связок и сухожилий - например, разрывов ротаторной манжеты плеча и других подобных патологий [58–61]. Проводились исследования применения PRP в качестве дополнительного средства в традиционной терапии - для улучшения кровоснабжения и регенерации повреждённых тканей. Затем, с появлением инъектируемого PRF, было высказано предположение, что он может заменить PRP в указанных процедурах, что позволит отказаться от применения антикоагулянтов - известных ингибиторов процесса заживления. В данной области также необходимы дополнительные исследования.

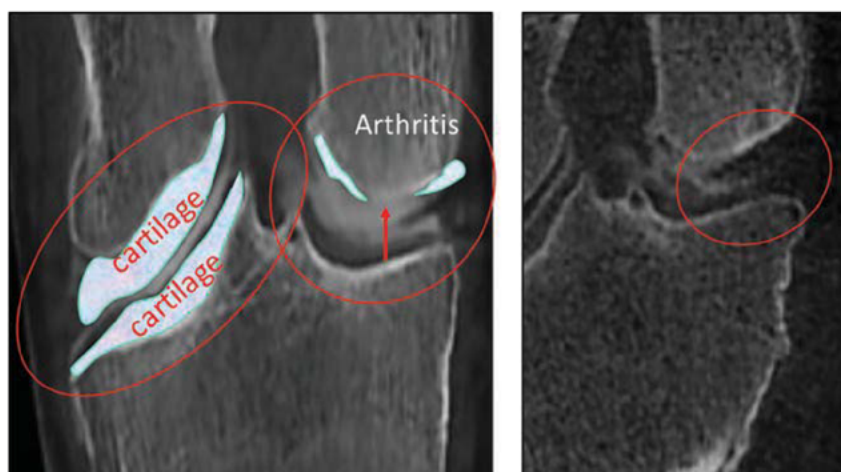


Рис. 14.4 Лечение остеоартрита коленного сустава с помощью инъектируемого PRF (i-PRF). Обратите внимание на область кальцификации и контакта субхондральных поверхностей костей по итогам деструкции хрящевой ткани - в данной зоне возможно применение i-PRF для снижения болевых ощущений и улучшения функционирования сустава. Случай из клинической практики д-ра Дж. Чукруна.

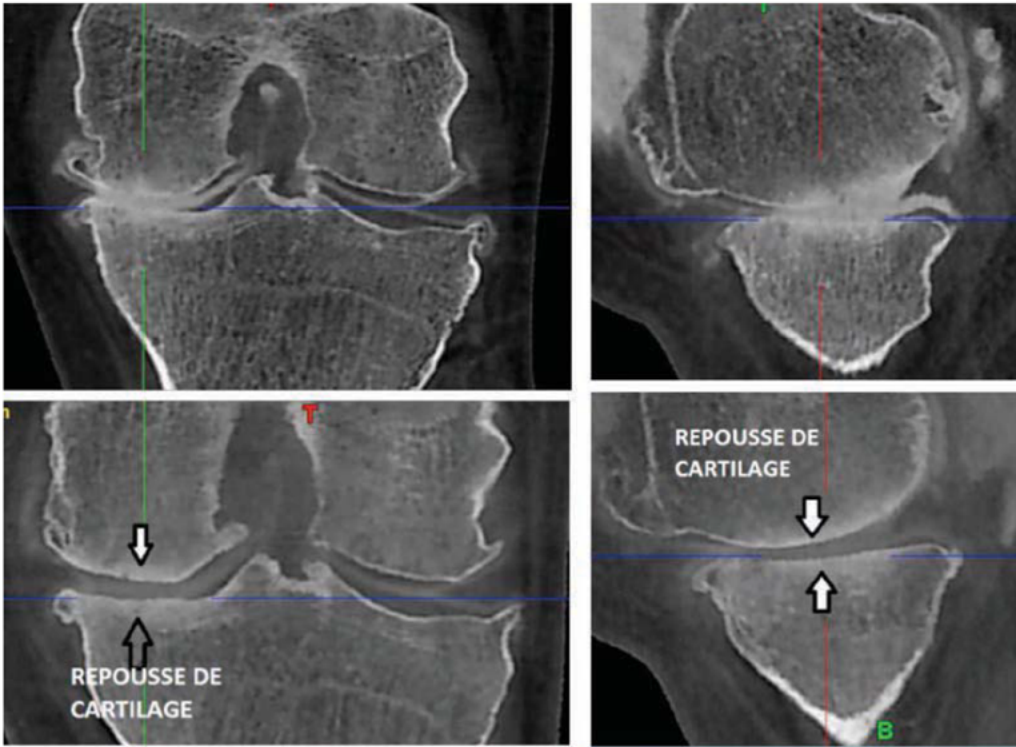


Рис. 14.5 Итоги применения i-PRF для лечения остеоартрита: снимки до и после вмешательства. Обратите внимание на вид суставной щели по результатам лечения. Случай из клинической практики д-ра Дж. Чукруна.

14.8 Применение PRF в ортопедии

Не так давно PRF стал также применяться в ортопедической практике для лечения больших костных дефектов. Пока ещё рано делать окончательные выводы о потенциале PRF в данной области, однако будущие исследования, вероятно, подтвердят его влияние на ускорение и улучшение заживления тканей после операций на крупных костях (в частности, бедренных), благодаря участию в процессе ангиогенеза. На рис. 14.6 представлен случай ортопедической операции, при проведении которой использован PRF.

14.9 Применение PRF для регенерации кожных тканей

Как уже упоминалось в предыдущей главе, в настоящее время ряд исследований посвящён использованию PRF для регенерации мягких тканей лица. Несмотря на широкое применение

PRF в эстетической стоматологии, необходимо дальнейшее исследование его регенеративного потенциала в восстановлении мягких тканей после хирургического лечения различных типов рака кожи, таких как базальноклеточная карцинома, а также других дефектов кожи, требующих заживления. Хотя данное направление исследований пока только начинает развиваться, оно определенно заслуживает пристального внимания в будущем.

14.10 Обсуждение и будущие перспективы

Эта глава была включена в книгу, чтобы дать читателям возможность оценить широту применения PRF в областях регенеративной медицины за пределами стоматологии - в частности, для целей реконструктивной и пластической хирургии, а также дерматологии. Одно из преимуществ PRF - возможность его безопасного и эффективного использования в качестве аутологичного источника супрафизиологических доз факторов роста, не вызывающих реакции отторжения со стороны организма.



Рис. 14.6 Пример использования PRF в ортопедии для регенерации твердых и мягких тканей. PRF выступает в качестве аутологичного источника факторов роста, стимулирующих ангиогенез.

хозяина. Хотя жидкая, инъектируемая форма PRF получила широкое распространение, всё ещё предстоит определить круг процедур, в которых i-PRF может заменить PRP, в производстве которой используются антикоагулянты [58,62–65]. Очевидна необходимость дальнейших исследований регенеративного потенциала i-PRF в сравнении с PRP для целого ряда регенеративных процедур, упомянутых в данной главе.

Два основных преимущества PRF, как средства для менеджмента дефектов, с которыми приходится иметь дело в медицине - это способность фибринового матрикса к высвобождению лейкоцитов (иммунных клеток организма-хозяина, способных бороться с инфекциями и контролировать воспаление), а также к поддержанию тканевой регенерации и к предотвращению, в частности, непосредственного контакта костей поврежденных суставных поверхностей - например, при остеоартрите или заболеваниях ВНЧС. Кроме того, лечение хронических незаживающих ран остаётся одной из важных и до конца не решенных задач медицины. Такие раны, среди прочего, могут приводить к ампутации конечностей. Следовательно, необходима разработка новых клинических подходов для улучшения результатов их заживления. Одним из преимуществ PRF над PRP является содержание в нем лейкоцитов, препятствующих инфицированию раны, а также способность к высвобождению гораздо большего количества факторов роста в течение десятидневного периода после имплантации [66].

Еще одно направление исследований, которое предстоит развивать - это методы получения PRF-матриц с различной прочностью и жёсткостью, соответствующих специфическим потребностям в тех областях медицины, которые были рассмотрены в этой главе. Например, должна ли PRF-мембрана, предназначенная для регенерации сухожилия, отличаться по свойствам от той, что используется для лечения хрящевой или костной ткани? Необходимо проведение более чёткой характеристики PRF-мембран для различных областей применения в медицине. Экспертам в этих областях следует чаще практиковать совместное обсуждение протоколов использования PRF, что приведёт к повышению эффективности клинических процедур с его применением.

Для более полного понимания биологической роли PRF и возможности его систематизированного использования в медицине необходимы контролируемые рандомизированные клинические исследования, однако уже сейчас можно судить об эффективности его применения, имея данные многочисленных опубликованных отчётов, ссылки на которые можно найти в данной главе.

Список литературы

- 1 Upputuri PK, Sivasubramanian K, Mark CS, Pramanik M. Recent developments in vascular imaging techniques in tissue engineering and regenerative medicine. *BioMed research international*. 2015; 2015:783983.
- 2 Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie*. 2001;42(55):e62.
- 3 Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World journal of surgery*. 2004; 28(3):321–6.
- 4 Eming SA, Brachvogel B, Odorisio T, Koch M. Regulation of angiogenesis: wound healing as a model. *Progress in histochemistry and cytochemistry*. 2007; 42(3):115–70.
- 5 Eming SA, Kaufmann J, Lohrer R, Krieg T. [Chronic wounds. Novel approaches in research and therapy]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2007;58(11): 939–44.
- 6 Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010;89(3): 219–29.
- 7 Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thrombosis and haemostasis*. 2011;105 Suppl 1: S13–33.
- 8 Lundquist R, Dziegiel MH, Agren MS. Bioactivity and stability of endogenous fibrogenic factors in platelet-rich fibrin. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2008;16(3):356–63.
- 9 Lundquist R, Holmstrom K, Clausen C, Jorgensen B, Karlsmark T. Characteristics of an autologous leukocyte and platelet-rich fibrin patch intended for the treatment of recalcitrant wounds. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2013;21(1):66–76.
- 10 Clipet F, Tricot S, Alno N, Massot M, Solhi H, Cathelineau G, et al. In vitro effects of Choukroun's platelet-rich fibrin conditioned medium on 3 different cell lines implicated in dental implantology. *Implant dentistry*. 2012;21(1):51–6.
- 11 Vahabi S, Vaziri S, Torshabi M, Rezaei Esfahrood Z. Effects of Plasma Rich in Growth Factors and Platelet-Rich Fibrin on Proliferation and Viability of Human Gingival Fibroblasts. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)*. 2015;12(7):504–12.
- 12 Roy S, Driggs J, Elgharably H, Biswas S, Findley M, Khanna S, et al. Platelet-rich fibrin matrix improves wound angiogenesis via inducing endothelial cell proliferation. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2011;19(6):753–66.
- 13 Bayer A, Lammel J, Rademacher F, Gross J, Siggelkow M, Lippross S, et al. Platelet-released growth factors induce the antimicrobial peptide human beta-defensin-2 in primary keratinocytes. *Experimental dermatology*. 2016.
- 14 Suzuki S, Morimoto N, Ikada Y. Gelatin gel as a carrier of platelet-derived growth factors. *Journal of biomaterials applications*. 2013;28(4):595–606.
- 15 Li Q, Pan S, Dangaria SJ, Gopinathan G, Kolokythas A, Chu S, et al. Platelet-rich fibrin promotes periodontal regeneration and enhances alveolar bone augmentation. *BioMed research international*. 2013; 2013:638043.
- 16 Horii K, Kanayama T, Miyamoto H, Kohgo T, Tsuchimochi T, Shigetomi T, et al. Platelet-rich fibrin has a healing effect on chemotherapy-induced mucositis in hamsters. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2014;117(4): 445–53.
- 17 Chen Y, Niu Z, Xue Y, Yuan F, Fu Y, Bai N. Improvement in the repair of defects in maxillofacial soft tissue in irradiated minipigs by a mixture of adipose-derived

- stem cells and platelet-rich fibrin. The British journal of oral & maxillofacial surgery. 2014;52(8):740–5.
- 18 Reksodiputro M, Widodo D, Bashiruddin J, Siregar N, Malik S. PRFM enhance wound healing process in skin graft. Facial plastic surgery : FPS. 2014;30(6):670–5.
- 19 Liu B, Tan XY, Liu YP, Xu XF, Li L, Xu HY, et al. The adjuvant use of stromal vascular fraction and platelet-rich fibrin for autologous adipose tissue transplantation. Tissue engineering Part C, Methods. 2013; 19(1):1–14.
- 20 Sun CK, Zhen YY, Leu S, Tsai TH, Chang LT, Sheu JJ, et al. Direct implantation versus platelet-rich fibrin-embedded adipose-derived mesenchymal stem cells in treating rat acute myocardial infarction. International journal of cardiology. 2014; 173(3):410–23.
- 21 Chen YL, Sun CK, Tsai TH, Chang LT, Leu S, Zhen YY, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells embedded in platelet-rich fibrin scaffolds promote angiogenesis, preserve heart function, and reduce left ventricular remodeling in rat acute myocardial infarction. American journal of translational research. 2015;7(5): 781–803.
- 22 Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. Tissue engineering Part B, Reviews. 2016.
- 23 Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM, Carile F, Tia M, Bucci P. Prevention of hemorrhagic complications after dental extractions into open heart surgery patients under anticoagulant therapy: the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin. The Journal of oral implantology. 2011; 37(6):681–90.
- 24 Hoaglin DR, Lines GK. Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. International journal of dentistry. 2013; 2013:875380.
- 25 Suttapreyasri S, Leepong N. Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. The Journal of craniofacial surgery. 2013;24(4):1088–94.
- 26 Yelamali T, Saikrishna D. Role of platelet rich fibrin and platelet rich plasma in wound healing of extracted third molar sockets: a comparative study. Journal of maxillofacial and oral surgery. 2015;14(2): 410–6.
- 27 Anilkumar K, Geetha A, Umasudhakar, Ramakrishnan T, Vijayalakshmi R, Pameela E. Platelet-rich-fibrin: A novel root coverage approach. Journal of Indian Society of Periodontology. 2009;13(1): 50–4.
- 28 Jankovic S, Aleksic Z, Klokkevold P, Lekovic V, Dimitrijevic B, Kenney EB, et al. Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. The International journal of periodontics & restorative dentistry. 2012;32(2):e41–50.
- 29 Eren G, Tervahartiala T, Sorsa T, Atilla G. Cytokine (interleukin-1beta) and MMP levels in gingival crevicular fluid after use of platelet-rich fibrin or connective tissue graft in the treatment of localized gingival recessions. Journal of periodontal research. 2015.
- 30 Jain V, Triveni MG, Kumar AB, Mehta DS. Role of platelet-rich-fibrin in enhancing palatal wound healing after free graft. Contemporary clinical dentistry. 2012; 3(Suppl 2):S240–3.
- 31 Kulkarni MR, Thomas BS, Varghese JM, Bhat GS. Platelet-rich fibrin as an adjunct to palatal wound healing after harvesting a free gingival graft: A case series. Journal of Indian Society of Periodontology. 2014; 18(3):399–402.
- 32 Femminella B, Iaconi MC, Di Tullio M, Romano L, Sinjari B, D’Arcangelo C, et al. Clinical Comparison of Platelet-Rich Fibrin and a Gelatin Sponge in the Management of Palatal Wounds After Epithelialized Free Gingival Graft Harvest: A Randomized Clinical Trial. Journal of periodontology. 2016;87(2):103–13.
- 33 Pathak H, Mohanty S, Urs AB, Dabas J. Treatment of Oral Mucosal Lesions by

- Scalpel Excision and Platelet-Rich Fibrin Membrane Grafting: A Review of 26 Sites. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2015;73(9):1865–74.
- 34 Ajwani H, Shetty S, Gopalakrishnan D, Kathariya R, Kulloli A, Dolas RS, et al. Comparative evaluation of platelet-rich fibrin biomaterial and open flap debridement in the treatment of two and three wall intrabony defects. *Journal of international oral health : JIOH*. 2015; 7(4):32–7.
 - 35 di Lauro AE, Abbate D, Dell'Angelo B, Iannaccone GA, Scotto F, Sammartino G. Soft tissue regeneration using leukocyte-platelet rich fibrin after exeresis of hyperplastic gingival lesions: two case reports. *Journal of medical case reports*. 2015;9:252.
 - 36 Munoz F, Jimenez C, Espinoza D, Vervelle A, Beugnet J, Haidar Z. Use of leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) in periodontally accelerated osteogenic orthodontics (PAOO): Clinical effects on edema and pain. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2016;8(2): e119–24.
 - 37 Danielsen P, Jorgensen B, Karlsmark T, Jorgensen LN, Agren MS. Effect of topical autologous platelet-rich fibrin versus no intervention on epithelialization of donor sites and meshed split-thickness skin autografts: a randomized clinical trial. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008; 122(5):1431–40.
 - 38 O'Connell SM, Impeduglia T, Hessler K, Wang XJ, Carroll RJ, Dardik H. Autologous platelet-rich fibrin matrix as cell therapy in the healing of chronic lower-extremity ulcers. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2008;16(6):749–56.
 - 39 Steenvoorde P, van Doorn LP, Naves C, Oskam J. Use of autologous platelet-rich fibrin on hard-to-heal wounds. *Journal of wound care*. 2008;17(2):60–3.
 - 40 Jorgensen B, Karlsmark T, Vogensen H, Haase L, Lundquist R. A pilot study to evaluate the safety and clinical performance of Leucopatch, an autologous, additive-free, platelet-rich fibrin for the treatment of recalcitrant chronic wounds. *The international journal of lower extremity wounds*. 2011;10(4):218–23.
 - 41 Londahl M, Tarnow L, Karlsmark T, Lundquist R, Nielsen AM, Michelsen M, et al. Use of an autologous leucocyte and platelet-rich fibrin patch on hard-to-heal DFUs: a pilot study. *Journal of wound care*. 2015;24(4):172–4, 6–8.
 - 42 Chignon-Sicard B, Georgiou CA, Fontas E, David S, Dumas P, Ihrai T, et al. Efficacy of leukocyte- and platelet-rich fibrin in wound healing: a randomized controlled clinical trial. *Plastic and reconstructive surgery*. 2012;130(6):819e–29e.
 - 43 Desai CB, Mahindra UR, Kini YK, Bakshi MK. Use of Platelet-Rich Fibrin over Skin Wounds: Modified Secondary Intention Healing. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. 2013;6(1):35–7.
 - 44 Danielsen PL, Agren MS, Jorgensen LN. Platelet-rich fibrin versus albumin in surgical wound repair: a randomized trial with paired design. *Annals of surgery*. 2010;251(5):825–31.
 - 45 Sclafani AP. Safety, efficacy, and utility of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery. *Archives of facial plastic surgery*. 2011;13(4):247–51.
 - 46 Sclafani AP, McCormick SA. Induction of dermal collagenesis, angiogenesis, and adipogenesis in human skin by injection of platelet-rich fibrin matrix. *Archives of facial plastic surgery*. 2012;14(2):132–6.
 - 47 Gorlero F, Glorio M, Lorenzi P, Bruno-Franco M, Mazzei C. New approach in vaginal prolapse repair: mini-invasive surgery associated with application of platelet-rich fibrin. *International urogynecology journal*. 2012;23(6): 715–22.
 - 48 Soyer T, Cakmak M, Aslan MK, Senyucel MF, Kisa U. Use of autologous platelet rich fibrin in urethracutaneous fistula repair:

- preliminary report. *International wound journal*. 2013;10(3):345–7.
- 49 Guinot A, Arnaud A, Azzis O, Habonimana E, Jasienski S, Fremond B. Preliminary experience with the use of an autologous platelet-rich fibrin membrane for urethroplasty coverage in distal hypospadias surgery. *Journal of pediatric urology*. 2014;10(2):300–5.
- 50 Braccini F, Chignon-Sicard B, Volpei C, Choukroun J. Modern lipostructure: the use of platelet rich fibrin (PRF). *Revue de laryngologie - otologie - rhinologie*. 2013; 134(4-5):231–5.
- 51 Zumstein MA, Rumian A, Lesbats V, Schaer M, Boileau P. Increased vascularization during early healing after biologic augmentation in repair of chronic rotator cuff tears using autologous leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF): a prospective randomized controlled pilot trial. *Journal of shoulder and elbow surgery / American Shoulder and Elbow Surgeons [et al]*. 2014;23(1):3–12.
- 52 Habesoglu M, Oysu C, Sahin S, Sahin-Yilmaz A, Korkmaz D, Tosun A, et al. Platelet-rich fibrin plays a role on healing of acute-traumatic ear drum perforation. *The Journal of craniofacial surgery*. 2014;25(6): 2056–8.
- 53 Campbell KA, Saltzman BM, Mascarenhas R, Khair MM, Verma NN, Bach BR, Jr., et al. Does Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injection Provide Clinically Superior Outcomes Compared With Other Therapies in the Treatment of Knee Osteoarthritis? A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2015;31(11):2213–21.
- 54 Kanchanatawan W, Arirachakaran A, Chaijenkij K, Prasathaporn N, Boonard M, Piyapittayanun P, et al. Short-term outcomes of platelet-rich plasma injection for treatment of osteoarthritis of the knee. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2016;24(5):1665–77.
- 55 Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, Varner KE, Harris JD. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2016;32(3):495–505.
- 56 Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Poiraudreau S, Rannou F. Evidence and recommendations for use of intra-articular injections for knee osteoarthritis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2016;59(3):184–9.
- 57 Sanchez M, Anitua E, Delgado D, Sanchez P, Prado R, Goiriena JJ, et al. A new strategy to tackle severe knee osteoarthritis: Combination of intra-articular and intraosseous injections of Platelet Rich Plasma. Expert opinion on biological therapy. 2016;16(5):627–43.
- 58 Cai YZ, Zhang C, Lin XJ. Efficacy of platelet-rich plasma in arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears: a meta-analysis. *Journal of shoulder and elbow surgery / American Shoulder and Elbow Surgeons [et al]*. 2015;24(12): 1852–9.
- 59 Nourissat G, Ornetti P, Berenbaum F, Sellam J, Richette P, Chevalier X. Does platelet-rich plasma deserve a role in the treatment of tendinopathy? *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2015;82(4): 230–4.
- 60 Saltzman BM, Jain A, Campbell KA, Mascarenhas R, Romeo AA, Verma NN, et al. Does the Use of Platelet-Rich Plasma at the Time of Surgery Improve Clinical Outcomes in Arthroscopic Rotator Cuff Repair When Compared With Control Cohorts? A Systematic Review of Meta-analyses. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International*

- Arthroscopy Association. 2016;32(5): 906–18.
- 61 Warth RJ, Dornan GJ, James EW, Horan MP, Millett PJ. Clinical and structural outcomes after arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears with and without platelet-rich product supplementation: a meta-analysis and meta-regression. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2015;31(2): 306–20.
- 62 Andia I, Abate M. Platelet-rich plasma in the treatment of skeletal muscle injuries. *Expert opinion on biological therapy*. 2015;15(7):987–99.
- 63 Figueroa D, Figueroa F, Calvo R, Vaisman A, Ahumada X, Arellano S. Platelet-rich plasma use in anterior cruciate ligament surgery: systematic review of the literature. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2015;31(5):981–8.
- 64 Zhao JG, Zhao L, Jiang YX, Wang ZL, Wang J, Zhang P. Platelet-rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2015;31(1): 125–35.
- 65 Hudgens JL, Sugg KB, Grekin JA, Gumucio JP, Bedi A, Mendias CL. Platelet-Rich Plasma Activates Proinflammatory Signaling Pathways and Induces Oxidative Stress in Tendon Fibroblasts. *The American journal of sports medicine*. 2016.
- 66 Kobayashi E, Fluckiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clinical oral investigations*. 2016.

Перспективы исследований применения обогащенного тромбоцитами фибрина

Ричард Дж. Мирон, Джозеф Чукрун

Краткое содержание главы

Использование PRF в регенеративной стоматологии - тема, требующая постоянных исследований. Последние пять лет количество публикаций на эту тему, упоминаемых в каталоге Medline, увеличивалось стремительными темпами, и эта тенденция будет сохраняться. В первые годы применения PRF предпринимались постоянные попытки обозначить область и методы его стоматологического применения - в пародонтологии, хирургии полости рта и имплантологии. Позднее были разработаны определённые рекомендации относительно его использования, которые можно найти в данной книге. В этой, последней, главе мы обозначим 10 наиболее интересных направлений будущих исследований. Среди них - изучение влияния гематокрита и скорости центрифугирования на свойства получаемых PRF-матриц. Кроме того, будет рассмотрено применение PRF для ряда новых стоматологических процедур, включая лечение челюстного остеонекроза, болезней височно-нижнечелюстного сустава и регенерацию пульпы зуба. В заключение мы обсудим, какая из составляющих PRF - лейкоциты или фибрин - в большей степени определяет свойства PRF-матриц, что является ещё одним направлением будущих исследований.

Краткие тезисы главы

- Влияние гематокрита и скорости центрифугирования на размер PRF-матриц, их плотность и количество содержащихся в них клеток
- Использование PRF для регенерации тканей периодонта
- Применение PRF при лечении заболеваний ВНЧС
- Использование PRF при лечении остеонекроза
- Биологическая роль лейкоцитарной и фибриновой составляющих PRF
- Влияние PRF на костную регенерацию и остеиндукцию

15.1 Зависимость свойств PRF от скорости центрифугирования крови

Как уже было сказано в главах 2 и 3, скорость центрифугирования крови при производстве тромбоцитарных концентратов влияет на итоговое содержание в них лейкоцитов, длину фибринового матрикса (относительно начального уровня крови, помещаемой в ёмкость для центрифугирования) и его структурную плотность. Центрифугирование с пониженной скоростью (ок. 60G или 700 об./мин.) в течение короткого времени (3 минут) позволило получить жидкую форму PRF - i-PRF, которую можно использовать в качестве инъектируемого биоматериала. Несмотря на эти открытия, концепция низкоскоростного центрифугирования только начинает развиваться, и клинических данных о её способности положительно влиять на процессы заживления пока не много. Тем не менее, они подтверждают, что понижение скорости центрифугирования ведёт к увеличению числа лейкоцитов

и их более равномерному распределению в PRF-матриксах [1], а также улучшает высвобождение из них факторов роста [2].

Кроме того, было продемонстрировано, что повышение скорости центрифугирования приводит к удлинению получаемых PRF-матриксов, увеличению их структурной плотности и к обеднению их клеточного состава. Несмотря на этот последний факт, в некоторых клинических применениях могут оказаться полезными как раз более высокая плотность и большая длина PRF-мембран - как, например, при менеджменте перфораций мембраны Шнайдера, в то время как пониженные скорости центрифугирования могут пригодиться, когда необходима большая концентрация лейкоцитов и факторов роста - например, при менеджменте альвеол удалённых зубов и при сочетании PRF с другими биоматериалами. Влияние скорости центрифугирования на свойства PRF-матриц наводит на мысль, что эффективность PRF, приготовленного одним и тем же способом, может быть не одинаковой для всех стоматологических процедур - как, например, эффективность одного и того же заменителя костной ткани не одинакова для всех процедур аугментации.

15.2 Влияние гематокрита на свойства PRF-матрикса

Помимо изучения влияния скорости центрифугирования на свойства PRF, другим, не менее интересным направлением является исследование влияния на них гематокрита. Было обнаружено, что клеточный состав периферической крови сказывается на формировании PRF-матриксов. Точный механизм участия тромбоцитарных/фибриновых сгустков в процессе заживления ран остаётся невыясненным. В своей клинической практике многие специалисты наблюдают значительные различия в макроскопической морфологии PRF, когда кровь для его приготовления берётся у разных пациентов. В Нидерландах группа исследователей изучала методами световой и электронной микроскопии состав PRF-мембран, приготовленных с использованием разных протоколов центрифугирования. Всего с целью изучения влияния гематокрита на свойства PRF-мембран были исследованы образцы крови 93 пациентов. Авторы отмечают, что уменьшение скорости и времени центрифугирования приводит к значительному повышению содержания тромбоцитов в PRF. В то же время повышение скорости и времени центрифугирования ведёт к получению более длинных PRF-мембран. Однако,

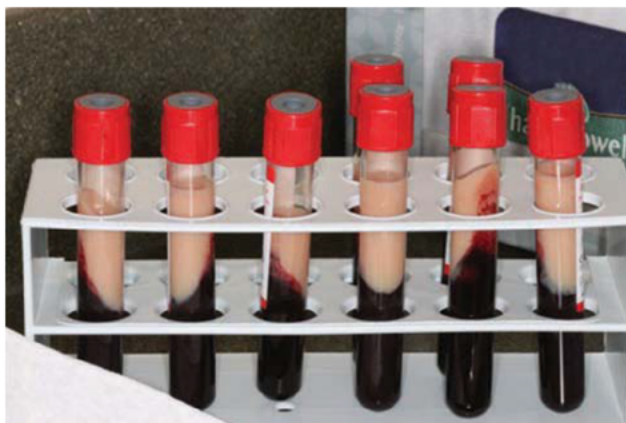
что более интересно, длина мембран находится в обратной зависимости от уровня гемоглобина в крови пациента и величины его гематокрита, в то время как число лейкоцитов не влияет на эту длину. Был сделан вывод, что свойства PRF-мембран во многом зависят от протокола их приготовления, и было указано на необходимость совершенствования имеющихся протоколов. Эти же авторы указывают на стойкую корреляцию состава PRF-мембран с составом крови, из которой они производятся (Brouwars et al. 2016, краткий отчёт о конференции).

Таким образом, предстоит выяснить, каким образом гематокрит влияет на состав PRF, и следует ли использовать специальные протоколы его приготовления для пациентов со специфическими значениями гематокрита. Очевидна необходимость исследований в данном направлении. Кроме того, ряд специалистов отмечает, что употребление в пищу жира перед взятием крови ведёт к "молочной" консистенции PRF-сгустков (рис. 15.1). Поэтому существует вероятность, что приёмы пищи, их время, а также другие факторы, такие как величина гематокрита и/или различные нарушения состава крови могут влиять на структуру PRF-матриксов, хотя до настоящего времени эта тема почти не изучалась.

15.3 Применение PRF для лечения остеонекроза челюсти

Лечение остеонекроза челюсти - серьёзная клиническая задача. Данное заболевание может сопровождаться обнажением костной ткани из-за дефицита кровоснабжения. Обычно оно развивается после радиационной или бифосфонатной терапии. Применение PRF способствует ангиогенезу в патологически изменённых тканях. Эффект от применения PRF при лечении остеонекроза челюсти изучался в недавних исследованиях [3–11]. Клинический случай, представленный на рис. 15.2, демонстрирует типичную картину остеонекроза, требующего хирургического вмешательства. Поскольку в тканях, вовлечённых в патологический процесс, наблюдается нарушение кровоснабжения, выбор PRF в качестве средства для его улучшения логичен. Данные исследования проводились для изучения эффективности PRF при лечении остеонекроза, вызванного бифосфонатной или лучевой терапией, однако то, как они были организованы, не позволяет сделать однозначных выводов об этой эффективности, поэтому очевидна необходимость проведения рандомизированных проспективных клинических исследований в данной области.

Рис. 15.1 PRF розоватого цвета, полученный из крови пациента после употребления им жирной пищи, избыливающей хиломикронами, за час до операции. Полученные сгустки заметно отличаются по составу и имеют "молочную" консистенцию. Снимок предоставлен д-ром Michael Zidile.



15.4 Инъецируемый PRF как потенциальное терапевтическое средство при заболеваниях височно-нижнечелюстного сустава

Тромбоцитарные концентраты, в первую очередь PRP, и ранее становились предметом исследований в качестве потенциального лечебного средства при патологиях ВНЧС [12-20]. В сравнении с другими имеющимися средствами, применяющимися при данных заболеваниях, такими как гиалуроновая кислота (НА), PRP демонстрирует лучшие результаты в лечении остеоартрита ВНЧС [12]. В течение продолжительного времени после лечения сохраняется снижение болевых ощущений, облегчается раскрытие рта, и увеличивается максимальное расстояние между верхними и нижними резцами. В связи с этим напрашивается вывод, что при лечении остеоартрита ВНЧС возможно использование i-PRF, преимущество которого, по сравнению с PRP, заключается в отсутствии антикоагулянтов и, что позволяет ожидать лучших результатов лечения (по крайней мере, теоретически). Поскольку i-PRF образует фибриновый сгусток вскоре после инъекции, его можно использовать для создания фибриновой "прокладки" между суставными поверхностями, пораженными остеоартритом (рис. 15.3). Стоит заметить, однако, что для широкого использования данного метода в медицине необходимы его рандомизированные клинические исследования.

15.5 Потенциал применения PRF для регенерации пульпы зуба

В теории, регенерация пульпы требует применения агента, способного: 1) индуцировать реваascularизацию повреждённых или омертвевших тканей, 2) бороться с бактериальными инфекциями и 3) высвобождать широкий спектр факторов роста, вызывающих пролиферацию и дифференцировку клеток пульпы. PRF как нельзя лучше подходит на эту роль. Ранние исследования PRF *in vitro* в качестве потенциального агента для регенерации пульпы показали, что он способен стимулировать пролиферацию и дифференцировку её клеток [21]. Действительно, наблюдалось существенное повышение концентрации остеопротегринов и щелочной фосфатазы, необходимых для минерализации биологических тканей, что наводит на мысль, что PRF может способствовать репарации дентина в поврежденной пульпе [21]. В двух более поздних исследованиях, на примере клинических случаев, продемонстрировано, что после удаления некротизированной пульпы поврежденных в результате травм постоянных центральных резцов и размещения в их корнях PRF-мембран до уровня цементно-эмалевой границы с последующим пломбированием обычным способом, после заживления наблюдалась реакция пульпы на электрический и термический тесты, а также радиографически подтвержденное формирование апикальной констрикции, как видно на снимках, сделанных через 15 месяцев после лечения (рис. 15.4 - 15.6) [22,23].

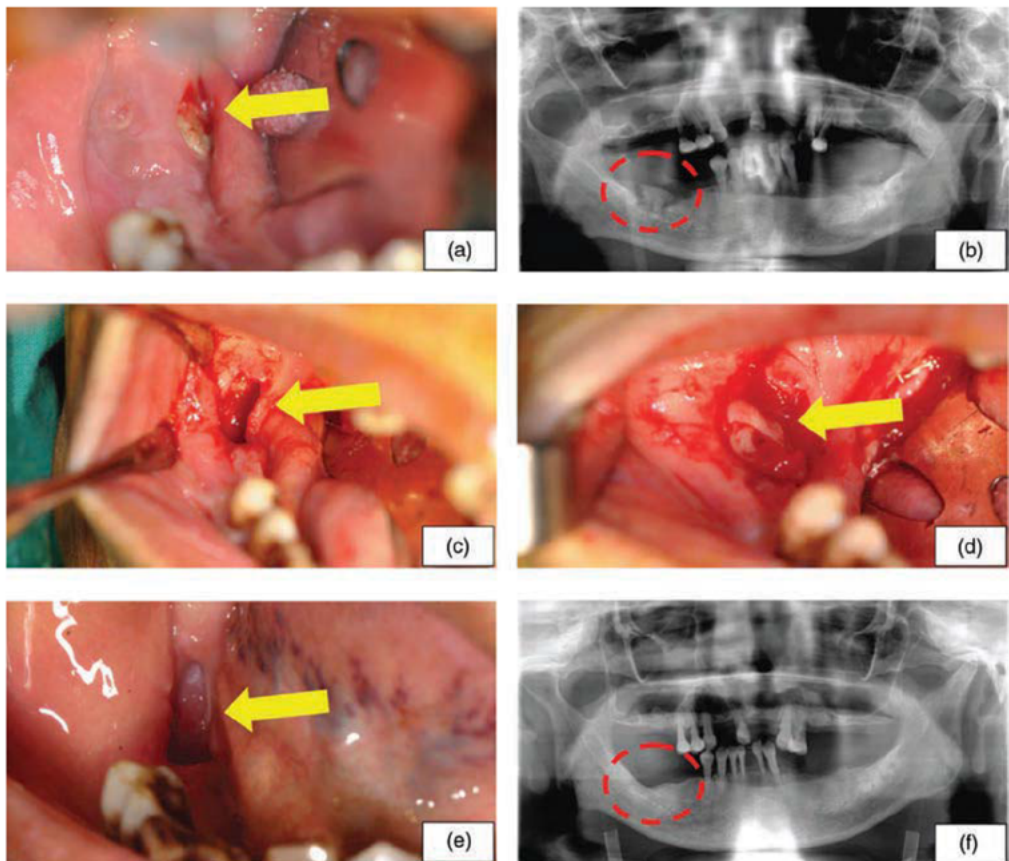


Рис. 15.2 Клинические и радиографические изображения области, пораженной остеонекрозом. (А) Интраоральный снимок до лечения, демонстрирующий некроз костной ткани и выраженное изъязвление десны на участке отсутствующих правых моляров нижней челюсти, вызванные бифосфонатным остеонекрозом (BRONJ). (В) Ортопантомограмма до лечения показывает явную секвестрацию кости на данном участке. (С) Произведена хирургическая секвестрэктомия и формирование блюдцеобразного углубления на поверхности кости. (D) Аппликация PRF в качестве единственного материала для аугментации повреждённой кости. (Е) Снимок спустя 10 дней заживления. (F) Ортопантомограмма через 10 месяцев после операции демонстрирует образование плотной остеоподобной ткани в месте проведения вмешательства. Источник: Tsai et al. 2016 [11]. Воспроизводится с разрешения Elsevier.



Рис. 15.3 Процесс инъекции i-PRF в височно-нижнечелюстной сустав (TMJ). Из клинической практики д-ра Дж. Чукруна.

Поскольку данных о таком применении PRF чрезвычайно мало, делать какие-либо выводы преждевременно, и, хотя представленные результаты дают возможность судить о теоретическом потенциале PRF в данной области, для его оценки необходимы исследования с участием гораздо большего числа пациентов. В 2016 г. Lolata et al. предприняли систематический обзор, исследующий влияние тромбоцитарных концентратов на регенерацию/ревитализацию некротизированных тканей пульпы [24]. В обзоре фигурируют лишь три рандомизированных параллельных исследования и одно исследование клинических случаев, организованное по принципу split-mouth (лечению подвергся 61 недоразвитый зуб с некротизированной пульпой, со средним периодом последующего наблюдения 12-18 месяцев).

Во всех исследованиях использовалась PRP, и только в одном - PRF. В группах, где применялась PRP, наблюдалось улучшение периапикального заживления и формирование апикальной констриктуры, однако отличия в результатах не имели статической значимости ($P=0,08$ и $P=0,06$, соответственно). Авторы отмечают, что для получения более значимых результатов необходимо увеличение выборки [24]. Далее авторы делают вывод, что несмотря на потенциальную эффективность PRP и PRF для формирования нормальной корневой архитектуры недоразвитого зуба с удалённой некротизированной пульпой, доказательств в пользу такого применения пока ещё слишком мало, и поэтому необходимы дополнительные исследования.

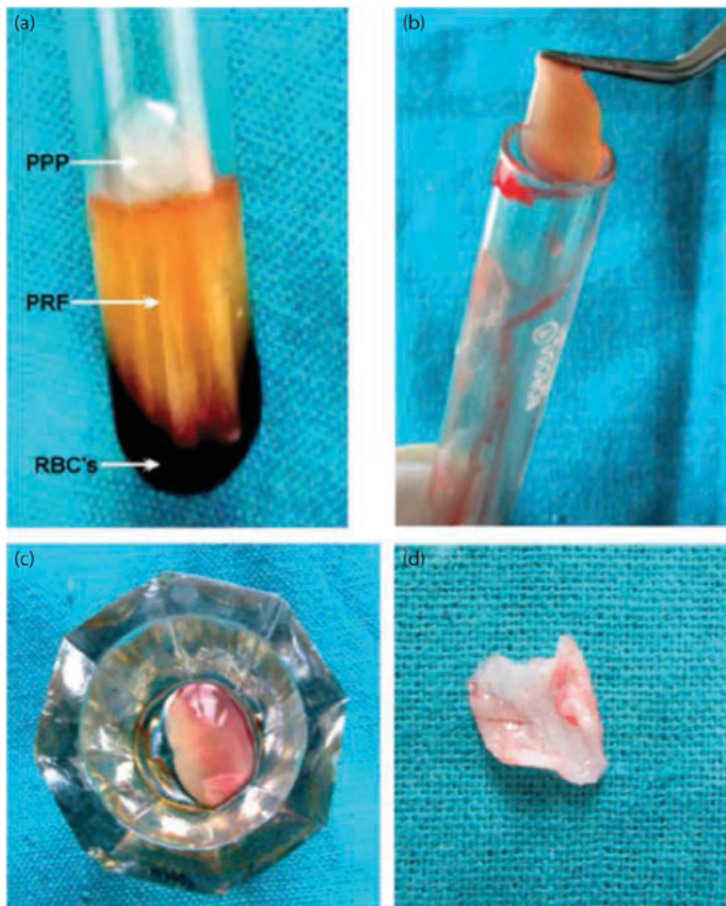


Рис. 15.4 (а) Три слоя, образующиеся в результате центрифугирования цельной крови: бедная тромбоцитами плазма сверху, обогащенный тромбоцитами фибрин в середине и слой красных кровных клеток внизу пробирки. (б) Фибриновый сгусток осторожно вынимается стерильным пинцетом. (с) PRF-сгусток. (д) PRF-мембрана. Источник: Keswani & Pandey 2013 [22]. Воспроизводится с разрешения John Wiley & Sons.



Рис. 15.5 Обогащенный тромбоцитами фибрин помещён в полость депульпированного зуба. Источник - Keswani & Pandey 2013 [22]. Воспроизводится с разрешения John Wiley & Sons.

15.6 Использование PRF для регенерации тканей периодонта

Истинная регенерация периодонта включает в себя регенерацию периодонтальной связки и присоединенных к ней волокон Шарпи, берущих начало в альвеолярной кости и пронизывающих цемент зуба. Как уже было сказано ранее, в Главе 8, к настоящему времени было проведено 11 рандомизированных клинических исследований, в которых изучалось применение PRF для регенерации тканей при лечении проникающих костных дефектов периодонта [25–35]. Результаты всех этих исследований демонстрируют, что использование PRF ведёт к статистически более значимой регенерации тканей периодонта, выражающейся в уменьшении глубины пародонтальных карманов и улучшении клинических показателей прикрепления десны, однако до сих пор нет гистологического подтверждения того, что за этим улучшением стоит истинная регенерация указанных тканей. Следовательно, необходимы дополнительные гистологические исследования влияния PRF на регенерацию тканей в зонах проникающих и фуркационных дефектов костной ткани альвеолярного отростка.

15.7 Потенциал использования стволовых клеток, полученных из крови человека

Хорошо известно, что кровь содержит множество типов клеток, среди которых лейкоциты, моноциты, тромбоциты и некоторое количество стволовых клеток-предшественников. Хотя содержание последних в крови крайне невелико - всего около 1% от общего числа кровяных клеток, ряд лабораторий работает над их выделением с целью дальнейшего использования в регенеративных стратегиях в качестве предшественников специализированных клеток, таких как остеобласты, фибробласты и хондроциты. Исследования в данном направлении также требуют продолжения.

15.8 Истинные факторы регенерации, содержащиеся в PRF: факторы роста, лейкоциты или фибрин?

Исследования показывают, что и лейкоциты, и фибрин влияют на формирование новой костной ткани. Лейкоциты не только борются с инфекциями, но оказывают положительное влияние на гомеостаз и регенерацию тканей [36–38]. Кроме того, было продемонстрировано, что фибриновый матрикс улучшает остеогенную дифференцировку клеток-предшественников и увеличивает экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [39]. Многофакторная природа PRF-матрикса известна, однако было бы интересно выяснить, какая из его составляющих (клетки, факторы роста или фибрин) оказывает наибольшее влияние на заживляющие свойства PRF - например, путем блокировки определённых факторов или клеток, составляющих PRF.

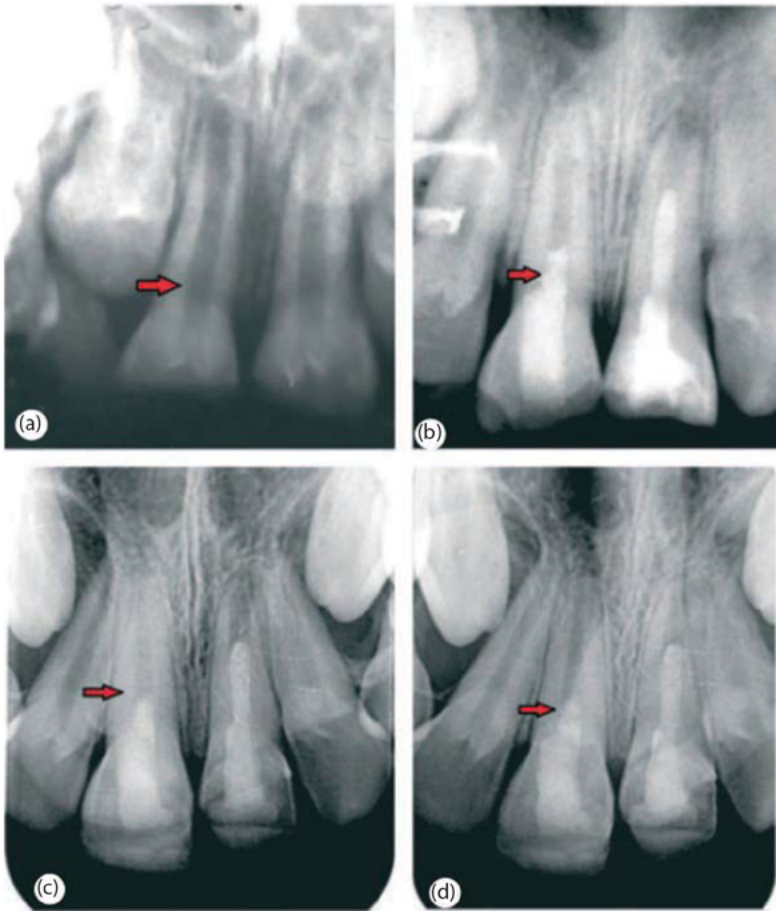


Рис. 15.6 (а) Периапикальная радиография, на которой видны широкие корневые каналы недоразвитых верхних центральных резцов семилетнего мальчика. Омертвевшая в результате травмы пульпа правого резца удалена, и на её месте размещена утрамбованная до уровня цементно-эмалевой границы PRF-матрица. Остальное пространство пульпарной камеры заполнено минеральным триоксидным агрегатом. Через 3 дня была установлена постоянная пломба (b) По прошествии 7 месяцев после лечения наблюдалось заметное увеличение толщины стенок корня. (c) Через 12 месяцев зубы демонстрируют дальнейшее положительное изменение корневой морфологии. (d) Спустя 15 месяцев после лечения достигнута нормальная периапикальная архитектура, и наблюдается прогресс в формировании апикальной констрикции. Красной стрелкой обозначен правый центральный резец. Источник - Keswani & Pandey 2013 [22]. Воспроизводится с разрешения John Wiley & Sons.

15.9 Аспекты биоразложения PRF

До сих пор слишком мало внимания уделяется исследованию резорбции отдельных разновидностей PRF-мембран в организме. Хотя известно, что типичное время такой резорбции составляет 10-14 дней, существуют экспериментальные данные, позволяющие судить, что этот параметр поддается влиянию (например, путем контактного нагревания таких мембран). Одним из недостатков применения PRF для некоторых стоматологических процедур - в частности, для направленной костной регенерации, является его непродолжительное

время резорбции. Поэтому, как правило, предлагается использование коллагеновых мембран, для которых это время составляет 4-8 недель. По этой причине ряд исследователей рекомендует одновременную аппликацию, как минимум, двух мембран, сложенных в толщину, или использование средств для модифицирования времени их резорбции - например, нагревания. Влияние данных подходов на регенерацию, высвобождение факторов роста или выживание и поведение клеток пока малоизучено. Будущее внесение изменений в существующие протоколы потребует соответствующих исследований в каждом конкретном случае.

15.10 Влияние PRF на остеоиндукцию

До сих пор бытует мнение, что PRF обладает остеоиндуктивными свойствами. Однако PRF не остеоиндуктивен - в том смысле, что он не способен вызывать эктопическое формирование костной ткани (рис 15.7). [40, 41]. Тем не менее, признаки данного процесса наблюдаются, например, после подкожных инъекций PRF в сочетании с остеобластами [42]. Подтверждений активного участия PRF в направленной костной регенерации не много, поэтому необходима дальнейшая характеристика его влияния на данный процесс и поиск протоколов его приготовления, способных усилить это влияние. В этом аспекте могут быть полезными дальнейшие исследования концепции низкоскоростного центрифугирования.

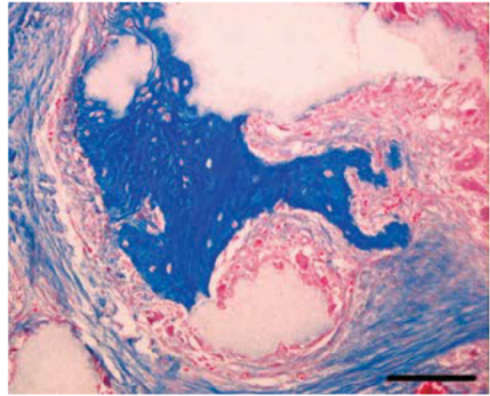


Рис. 15.7 Препарат, окрашенный по Массону, демонстрирует эктопическое формирование костной ткани (синий цвет), индуцированное аллопластическим материалом для аугментации - двухфазным фосфатом кальция (белый цвет), имплантированным в мышцу собаки породы бигль на 60 дней. Условия, при которых i-PRF способен стимулировать эктопическое формирование костной ткани, являются важной темой для исследований. Источник: Miron et al. 2016 [41].

Список литературы

- 1 Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. The Journal of oral implantology. 2014;40(6):679–89.
- 2 Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized Platelet Rich Fibrin With the Low Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility and Cellular Response. Journal of periodontology. 2016:1–17.
- 3 Gonen ZB, Yilmaz Asan C. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw using platelet-rich fibrin. Cranio : the journal of craniomandibular practice. 2016:1–5.
- 4 Kim JW, Kim SJ, Kim MR. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. The British journal of oral & maxillofacial surgery. 2014;52(9):854–9.
- 5 Asaka T, Ohga N, Yamazaki Y, Sato J, Satoh C, Kitagawa Y. Platelet-rich fibrin may

- reduce the risk of delayed recovery in tooth-extracted patients undergoing oral bisphosphonate therapy: a trial study. *Clinical oral investigations*. 2016.
- 6 Dinca O, Zurac S, Staniceanu F, Bucur MB, Bodnar DC, Vladan C, et al. Clinical and histopathological studies using fibrin-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2014;55(3): 961–4.
 - 7 Kim JW, Kim SJ, Kim MR. Simultaneous Application of Bone Morphogenetic Protein-2 and Platelet-Rich Fibrin for the Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaw. *The Journal of oral implantology*. 2016;42(2):205–8.
 - 8 Maluf G, Pinho MC, Cunha SR, Santos PS, Fregnani ER. Surgery Combined with LPRF in Denosumab Osteonecrosis of the Jaw: Case Report. *Brazilian dental journal*. 2016;27(3):353–8.
 - 9 Norholt SE, Hartlev J. Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016;45(10):1256–60.
 - 10 Soydan SS, Uckan S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: technical report. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2014;72(2):322–6.
 - 11 Tsai LL, Huang YF, Chang YC. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with platelet-rich fibrin. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2016;115(7):585–6.
 - 12 Hegab AF, Ali HE, Elmasry M, Khallaf MG. Platelet-Rich Plasma Injection as an Effective Treatment for Temporomandibular Joint Osteoarthritis. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2015;73(9):1706–13.
 - 13 Comert Kilic S, Gungormus M. Is arthrocentesis plus platelet-rich plasma superior to arthrocentesis plus hyaluronic acid for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016;45(12):1538–44.
 - 14 Comert Kilic S, Gungormus M, Sumbullu MA. Is Arthrocentesis Plus Platelet-Rich Plasma Superior to Arthrocentesis Alone in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis? A Randomized Clinical Trial. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2015;73(8):1473–83.
 - 15 Hanci M, Karamese M, Tosun Z, Aktan TM, Duman S, Savaci N. Intra-articular platelet-rich plasma injection for the treatment of temporomandibular disorders and a comparison with arthrocentesis. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2015;43(1):162–6.
 - 16 Kim SG. Necessity of standardized protocol for platelet-rich plasma therapy in temporomandibular joint osteoarthritis. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2016;42(2): 65–6.
 - 17 Kutuk N, Bas B, Soylu E, Gonen ZB, Yilmaz C, Balcioglu E, et al. Effect of platelet-rich plasma on fibrocartilage, cartilage, and bone repair in temporomandibular joint. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2014;72(2):277–84.
 - 18 Marty P, Louvrier A, Weber E, Dubreuil PA, Chatelain B, Meyer C. [Arthrocentesis of the temporomandibular joint and intra-articular injections : An update]. *Revue de stomatologie, de chirurgie maxillo-faciale et de chirurgie orale*. 2016;117(4):266–72.
 - 19 Mehrotra D, Kumar S, Dhasmana S. Hydroxyapatite/collagen block with platelet rich plasma in temporomandibular

- joint ankylosis: a pilot study in children and adolescents. The British journal of oral & maxillofacial surgery. 2012;50(8):774–8.
- 20 Pihut M, Szuta M, Ferendiuk E, Zenczak-Wieckiewicz D. Evaluation of pain regression in patients with temporomandibular dysfunction treated by intra-articular platelet-rich plasma injections: a preliminary report. BioMed research international. 2014;2014:132369.
- 21 Huang FM, Yang SF, Zhao JH, Chang YC. Platelet-rich fibrin increases proliferation and differentiation of human dental pulp cells. Journal of endodontics. 2010;36(10): 1628–32.
- 22 Keswani D, Pandey RK. Revascularization of an immature tooth with a necrotic pulp using platelet-rich fibrin: a case report. International endodontic journal. 2013.
- 23 Shivashankar VY, Johns DA, Vidyanath S, Sam G. Combination of platelet rich fibrin, hydroxyapatite and PRF membrane in the management of large inflammatory periapical lesion. Journal of conservative dentistry : JCD. 2013;16(3):261–4.
- 24 Lolato A, Bucchi C, Taschieri S, El Kabbaney A, Del Fabbro M. Platelet concentrates for revitalization of immature necrotic teeth: a systematic review of the clinical studies. Platelets. 2016;1–10.
- 25 Agarwal A, Gupta ND, Jain A. Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of human intrabony periodontal defects: a randomized split mouth clinical trail. Acta odontologica Scandinavica. 2016;74(1):36–43.
- 26 Ajwani H, Shetty S, Gopalakrishnan D, Kathariya R, Kulloli A, Dolas RS, et al. Comparative evaluation of platelet-rich fibrin biomaterial and open flap debridement in the treatment of two and three wall intrabony defects. Journal of international oral health : JIOH. 2015; 7(4):32–7.
- 27 Elgendy EA, Abo Shady TE. Clinical and radiographic evaluation of nanocrystalline hydroxyapatite with or without platelet-rich fibrin membrane in the treatment of periodontal intrabony defects. Journal of Indian Society of Periodontology. 2015;19(1):61–5.
- 28 Joseph VR, Sam G, Amol NV. Clinical evaluation of autologous platelet rich fibrin in horizontal alveolar bony defects. Journal of clinical and diagnostic research : JCDR. 2014;8(11):Zc43–7.
- 29 Panda S, Sankari M, Satpathy A, Jayakumar D, Mozzati M, Mortellaro C, et al. Adjunctive Effect of Autologous Platelet-Rich Fibrin to Barrier Membrane in the Treatment of Periodontal Intrabony Defects. The Journal of craniofacial surgery. 2016;27(3):691–6.
- 30 Pradeep AR, Nagpal K, Karvekar S, Patnaik K, Naik SB, Guruprasad CN. Platelet-rich fibrin with 1% metformin for the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. Journal of periodontology. 2015;86(6):729–37.
- 31 Pradeep AR, Rao NS, Agarwal E, Bajaj P, Kumari M, Naik SB. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. Journal of periodontology. 2012;83(12):1499–507.
- 32 Shah M, Patel J, Dave D, Shah S. Comparative evaluation of platelet-rich fibrin with demineralized freeze-dried bone allograft in periodontal infrabony defects: A randomized controlled clinical study. Journal of Indian Society of Periodontology. 2015;19(1):56–60.
- 33 Thorat M, Pradeep AR, Pallavi B. Clinical effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2011;38(10):925–32.
- 34 Pradeep AR, Bajaj P, Rao NS, Agarwal E, Naik SB. Platelet-Rich Fibrin Combined With a Porous Hydroxyapatite Graft for the Treatment of Three-Wall Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. J Periodontol. 2012.

- 35 Sharma A, Pradeep AR. Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontology*. 2011;82(12): 1705–12.
- 36 Kawazoe T, Kim HH. Tissue augmentation by white blood cell-containing platelet-rich plasma. *Cell transplantation*. 2012;21(2-3): 601–7.
- 37 Perut F, Filardo G, Mariani E, Cenacchi A, Pratelli L, Devescovi V, et al. Preparation method and growth factor content of platelet concentrate influence the osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells. *Cytotherapy*. 2013;15(7): 830–9.
- 38 Pirraco RP, Reis RL, Marques AP. Effect of monocytes/macrophages on the early osteogenic differentiation of hBMSCs. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2013;7(5): 392–400.
- 39 Lohse N, Schulz J, Schliephake H. Effect of fibrin on osteogenic differentiation and VEGF expression of bone marrow stromal cells in mineralised scaffolds: a three-dimensional analysis. *European cells & materials*. 2012;23:413–23; discussion 24.
- 40 Miron RJ, Zhang YF. Osteoinduction: a review of old concepts with new standards. *Journal of dental research*. 2012;91(8): 736–44.
- 41 Miron RJ, Sculean A, Shuang Y, Bosshardt DD, Gruber R, Buser D, et al. Osteoinductive potential of a novel biphasic calcium phosphate bone graft in comparison with autographs, xenografts, and DFDBA. *Clinical oral implants research*. 2016;27(6):668–75.
- 42 Wang Z, Weng Y, Lu S, Zong C, Qiu J, Liu Y, et al. Osteoblastic mesenchymal stem cell sheet combined with Choukroun platelet-rich fibrin induces bone formation at an ectopic site. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials*. 2015;103(6):1204–16.