

Современные взгляды на вопросы применения обогащенной тромбоцитами плазмы крови при эндодонтическом лечении хронического апикального периодонтита

С.А. Демьяненко, Ю.В. Тофан

Modern views on the use of plasma-enriched plasma in dentistry

S.A. Demyanenko, Yu.V. Tofan

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: апикальный периодонтит, заапикальная терапия, остеопластический материал, обогащенная тромбоцитами плазма крови.

Резюме

Современные взгляды на вопросы применения обогащенной тромбоцитами плазмы крови при эндодонтическом лечении хронического апикального периодонтита

С.А. Демьяненко, Ю.В. Тофан

Известно, что лечение хронического апикального периодонтита представляет существенные трудности, обусловленные особенностями патогенеза заболевания, а именно: вялотекущим течением хронического воспалительного процесса с периодическими обострениями; выраженными нарушениями в местном иммунитете; формированием значительных по объему дефектов альвеолярной кости в периапикальной зоне, нередко распространяющихся на тело челюсти; замедленным течением регенеративных реакций, завершающихся образованием неполноценного костного регенерата и сохранением прикорневого остаточного дефекта тканей.

Целью обзора явился поиск эффективного метода лечения больных хроническим апикальным периодонтитом посредством применения заапикальной, противовоспалительной, иммунокорректирующей и восстановительной терапии аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами.

Ключевые слова: апикальный периодонтит, заапикальная терапия, остеопластический материал, обогащенная тромбоцитами плазма крови.

Демьяненко Светлана Александровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой стоматологии и ортодонтии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Контактная информация: 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Тофан Юлия Владимировна – ассистент кафедры стоматологии и ортодонтии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Abstract

Modern views on the use of plasma-enriched plasma in dentistry

S.A. Demyanenko, Yu.V. Tofan

It is known that the treatment of chronic apical periodontitis presents significant difficulties due to the peculiarities of the pathogenesis of the disease, namely: a slow flow of the chronic inflammatory process with periodic exacerbations; expressed violations of local immunity; the formation of significant defects in the alveolar bone in the periapical zone, often extending to the body of the jaw; delayed course of regenerative reactions, resulting in the formation of defective bone regenerate and preservation of the radical residual tissue defect.

The aim of the review was to find an effective method of treating patients with chronic apical periodontitis by applying zapical, anti-inflammatory, immunocorrecting and restorative therapy with autoplasmal plasma enriched with platelets.

Keywords: apical periodontitis, zapakalnoe introduction, osteoplastic material, enriched with platelets blood plasma.

Хронический апикальный периодонтит – распространенное заболевание, которое занимает в структуре стоматологической патологии до 48%. Причину апикального периодонтита связывают с кариозным процессом и проникновением из корневого канала в периодонтальную область патогенных микроорганизмов, действием факторов травматического и медикаментозного характера, способных вызвать деструктивные изменения в периодонте [4, 15].

Не выявленные и не запломбированные корневые каналы также являются источником инфицирования тканей периодонта, который, как известно, активно отвечает на любые раздражители местной реакцией [3].

В то же время, анатомо-топографические особенности периодонта, наличие в нем разнообразных клеточных элементов, замкнутое пространство периодонтальной щели, ограниченное кортикальной пластинкой стенок лунки, затрудняют элиминацию токсинов и способствуют их быстрому накоплению. Микроорганизмы из несанированного корневого канала продолжают распространяться в периодонтальную щель и периапикальные ткани. Пролонгированное действие их метаболитов и ферментов ведет к очаговой деструкции костной ткани, к тому же они нарушают соотношение активности остеобластов и остеокластов, что усугубляет формирование периапикального участка поражения. Если корневые каналы зубов при этом продолжают «поставлять» инфекционные раздражители, то здесь стимулируется процесс разрастания грануляционной ткани. Микроорганизмы и их токсины, попадая в инфицированную грануляционную ткань, инактивируются клетками защиты или связываются иммуноглобулинами. Активные клетки грануляционной ткани вызывают резорбцию окружающей кости, а также цемента и даже дентина за счет продуцирования так называемого остеокластического активизирующего агента. В результате формирует-

ся периапикальный очаг деструкции костной ткани с нечеткими контурами (вследствие ее деминерализации). При этом серозная имбиция поверхности кости выступает как защитный барьер при длительном хроническом воспалительном процессе [7, 12, 13].

В современных концепциях этиопатогенеза хронического гранулирующего периодонтита ведущим механизмом считают взаимосвязь микробного фактора с уровнем иммунологической резистентности организма. Реакция тканей периодонта на непрерывное раздражение антигенами, поступающими из корневой системы зуба, может проявляться в виде антителзависимых и клеточнообусловленных реакций. Известно, что у больных деструктивным периодонтитом в слюне повышается уровень маркеров воспаления, показателей микробной обсемененности и снижается активность защитных факторов [16].

Таким образом, опасность для организма представляют именно деструктивные хронические очаги, которые формируются в периапикальных тканях, поскольку они способны снижать специфическую резистентность, нарушать иммунологический статус организма и осложнять течение заболеваний внутренних органов и систем. Именно периодонт теперь становится постоянным источником инфекции, направленной на развитие воспалительных заболеваний в челюстно-лицевой области, а также возникновения общесоматической патологии [5]. В этой связи следует отметить, что треть всех стоматологических заболеваний составляют осложненные формы кариеса, из-за которых удаляется до 80% зубов [6].

Доказано, что основную этиологическую роль в развитии хронического апикального периодонтита играют факультативно-анаэробные и аэробные микроорганизмы, которые могут вегетировать в ассоциациях с актиномицетами, грибами рода *Candida* и пр. [15]. Поскольку микроорганизмы, инфициру-

ющие корневой канал, недоступны для действия иммунологических механизмов и системных антибиотиков, самопроизвольное разрешение периапикальных повреждений невозможно. Это и обуславливает необходимость проведения эндодонтического лечебного вмешательства [6].

Научно-практические достижения в эндодонтии включают в себя несколько направлений: усовершенствование методов медикаментозной инструментальной обработки корневого канала; создание новых лекарственных препаратов для лечения и пломбирования корневых каналов; изучение особенностей влияния таких материалов на макро- и микроорганизмы, а также на клетки и ткани периодонта [19].

Костная ткань человека в норме обладает высоким репаративным потенциалом, однако во многих случаях он не может быть в полной мере реализован. В связи с этим возникает необходимость в применении различных остеокондуктивных и остеоиндуктивных материалов. Ключевой задачей является подбор адекватного репаративного агента, пути его внедрения в трансплантат с возможностью дальнейшего высвобождения в участке пораженной кости. Таким агентом может выступать обогащенная тромбоцитами плазма, полученная из собственной крови пациента или крови донора [18].

Повышение эффективности лечения больных хроническим периодонтитом продолжает оставаться актуальной задачей современной стоматологии. Традиционное эндодонтическое лечение заболевания включает в себя дезинфекцию корневых каналов, удаление некротизированных тканей, создание условий для заживления периапикального очага, но оно не всегда гарантирует положительный результат. В настоящее время пациенты крайне негативно относятся к удалению зуба, поэтому эндодонтическое лечение (в том числе повторное) и зубосохраняющие хирургические вмешательства остаются востребованными [16].

Использование собственной крови и ее препаратов в виде инъекций практикуется в медицине с конца XIX века. Если говорить о доказательной медицине, то первыми принято считать наблюдения немецкого хирурга Августа Бира, опубликованные в 1934 г. В.Ф. Войно-Ясинецким в «Очерках гнойной медицины» с описанием методики аутогемотерапии [16].

Наряду с совершенствованием методик медикаментозной инструментальной обработки и obturации корневых каналов большой интерес представляют разработка и изучение клинической эффективности лекарственных препаратов для внутриканального использования, особенно стимулирующих тканевую регенерацию и местный иммунитет в апикальном периодонте [2].

Проблема восстановления утраченных объемов кости после нанесенных повреждений является одной из древнейших в медицине и, несмотря на ее многовековую историю, остается не донца решен-

ной до настоящего времени. Стремления клиницистов создать условия для восстановления костной ткани и ее структуры пока не всегда реализуются. Мы еще не научились управлять остеогенезом. Регенерация костной ткани происходит неоднотипно, и часто желаемый результат остается недостижимым. Действительный интерес представляет целенаправленное воздействие на остеогенез. Важная роль в процессе репарации и регенерации костной и других поврежденных тканей отводится тромбоцитам. У этих клеток есть две основные задачи – это гемостаз и стимуляция процесса заживления травмированных тканей, как мягких, так и твердых. Тромбоциты циркулируют в кровяном русле, транспортируя факторы роста и высвобождая их вместе с факторами свертывания крови в тех участках, где ткани были повреждены. Факторы роста синтезируются мегакариоцитами, сохраняясь в α -гранулах тромбоцитов. Они играют существенную роль в регуляции механизмов заживления и регенерации.

Следует отметить, что существует довольно широкий спектр биологических препаратов, которые получили общее название – «плазма обогащенная тромбоцитами (PRP)». В литературе можно встретить такие их варианты как: «тромбоцитарный концентрат», «тромбоцитарный гель» или «высвобожденные тромбоциты» [25].

В классификации, представленной Ehrenfest et al., авторы разделили препараты с различной концентрацией тромбоцитов на 4 категории, с учетом содержания фибрина и лейкоцитов:

1 категория: чистая плазма, богатая тромбоцитами (P-PRP);

2 категория: плазма, богатая тромбоцитами, + лейкоциты (L-PRF);

3 категория: чистая плазма, богатая фибрином (P-PRF);

4 категория: плазма, богатая фибрином, + лейкоциты (L-PRF) [11].

Тромбоциты относят к цитоплазматическим фрагментам мегакариоцитов. Они лишены ядра, содержат органеллы и структуры, такие как, митохондрии, микротрубочки и гранулы (трех видов: α , β и γ). В каждом тромбоците содержится от 50 до 80 гранул, и каждая гранула покрыта уникальной оболочкой. Диаметр α -гранулы находится в пределах от 200 до 500 nm, она содержит более 30 биоактивных белков, многие из которых играют важную роль в остановке кровотечения и заживлении тканей. В норме концентрация тромбоцитов в кровяном русле составляет от 140 000 до 400 000 в одном кубическом сантиметре. В течение 10 дней старые тромбоциты разрушаются макрофагами, и на их место приходят новые [9].

Вследствие повреждения тканей и кровеносных сосудов кровь заполняет возникший дефект, образуя кровяной сгусток, который состоит преимущественно из тромбоцитов и фибриновых волокон, формирующих своеобразную сеть. В последующем эта сеть представляет собой биологическую ма-

трицу, предназначенную для миграции и пролиферации остеогенных клеток. В течение первого часа после формирования кровяного сгустка наступает его ретракция, сдавливающая тромбоциты. Они активируются, лопаются (дегранулируются), из их протоплазмы высвобождаются α -гранулы, несущие факторы роста, которые присоединяются к рецепторам мембран соответствующих клеток и стимулируют их к дифференциации, миграции и пролиферации [14].

Мезенхимальные клетки дифференцируются в остеобласты, фибробласты, хондробласты и другие клетки, необходимые для регенерации соответствующего вида ткани [22].

При этом, в регенерации тканей различают три основных фазы:

- остеокондукция, которая характеризуется призывом остеогенных клеток к миграции в сторону дефекта;
- построение остеобластами новой костной матрицы;
- фаза ремоделирования костной ткани [2, 21].

Известно, что после центрифугирования нативной крови в каждой пробирке получают четыре фракции:

- плазма, обогащенная тромбоцитами (используется для смачивания лунки удаленного корня или поверхности дентального импланта);
- плазма, обогащенная фибрином (для приготовления фибриновой мембраны);
- плазма, обогащенная лейкоцитами (в виде белой полоски – скопления лейкоцитов);
- плазма, обогащенная эритроцитами (красные кровяные клетки) [20].

Следует отметить, что плазма, обогащенная фибрином, или PRGF – фибриновой матрицей, полученной из собственной крови пациента, также содержит большое количество факторов роста [2].

Считается, что трансплантаты, произведенные с помощью методов клеточных и тканевых технологий позволяют добиться сочетания таких полезных факторов, как биосовместимость (инертность и отсутствие реакций отторжения клеток и тканей реципиента), биодegradуемость (способность материала к постепенному расщеплению и элиминации из организма) и биоактивность (стимуляция репарации и регенерации поврежденной ткани). Придание биотрансплантатам остеоиндуктивных свойств до сих пор остается актуальной проблемой не только для медицины, но и для биоинженерии [2, 10].

В настоящее время известно свыше 300 типов биологически активных веществ, содержащихся в тромбоцитах человека. Структурно полноценные тромбоциты содержат факторы активации гемостаза и фибринолитики, белки адгезии, ростостимулирующие факторы, цитокины и хемокины, протеазы и их ингибиторы, антимикробные белки. Среди этих компонентов следует особо выделить факто-

ры, участвующие в процессах репарации и регенерации костной ткани. К ним относятся тромбоцитарный фактор роста (PDFG), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста (TGF- β 1), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), факторы роста сосудов и эндотелия (VEGF, VEGF), цитокины (IL-1, IL-6, TNF α), белки, облегчающие адгезию к коллагену (фибронектин и витронектин). Доказано, что PDFG, FGF, TGF- β 1, IGF-1 стимулируют пролиферацию, миграцию и дифференцировку по остеогенному пути мезенхимальных стволовых клеток, стимулируют рост остеобластов и синтез ими межклеточного матрикса; кроме того, TGF- β 1 подавляет активность остеокластов, предотвращая резорбцию регенерирующей кости [2, 24].

Все перечисленные факторы содержатся в гранулах тромбоцитов и выходят наружу при активации этих клеток в процессе адгезии или агрегации либо при их разрушении. В ходе активации тромбоцитов большая часть содержащихся в гранулах биологически активных веществ выделяется через канальцевую систему с последующим слиянием мембран гранул с плазматической мембраной тромбоцита. В результате высвобожденные ростовые и другие факторы находятся непосредственно в зоне активации клеток. Часть гранул выходит, не сливаясь с плазматической мембраной, в результате чего снаружи тромбоцита образуются цельные одномембранные везикулы, содержащие биологически активные вещества. В литературе такие везикулы называют «экзосомы тромбоцитов», которые насыщены PDFG, FGF, TGF- β 1, переносятся циркулирующей кровью и могут реализовывать биологическую активность содержащихся в них компонентов далеко от первоначального места дегрануляции тромбоцита [8, 17].

Таким образом, биоактивные вещества, выделяющиеся из тромбоцитов, могут оказывать лечебный эффект как местно, так и на расстоянии от места контакта PRP с поврежденной тканью. Многие исследователи считают, что для эффективной репарации кости человека концентрация тромбоцитов в используемой PRP должна составлять не менее 10^6 /мл, а общий объем – не менее 3-5 мл. При введении неактивированной PRP в зону повреждения кости (кортикальной или губчатой) стимуляция репарации может полностью отсутствовать. Это обусловлено разной адгезивной активностью тромбоцитов к различным поверхностям костной и хрящевой ткани. Так, тромбоциты человека хорошо адгезируют на гиалуроновых покрытиях и практически не фиксируются на костных трансплантатах, поэтому не дегранулируют при обычном контакте с костью. Следовательно, при костных дефектах для повышения эффективности лечения с использованием тромбоцитов следует обрабатывать кость в участке деструкции веществами, способствующими адгезии тромбоцитов (коллагеном или гиалуроновой кислотой), или смешивать используемую PRP с индуктором коагуляции (тромбин или хлорид каль-

ция), с целью стимуляции биологически активных веществ, содержащихся в тромбоцитах [7, 19, 24].

Заключение

Таким образом, поиск эффективных способов лечения деструктивных форм хронического апикального периодонтита остается актуальным направлением в стоматологии. Обогащенная тромбоцитами аутоплазма обладает мощным репаративным потенциалом, кроме того, она безопасна, так как является продуктом собственной крови пациента. Компоненты, содержащиеся в плазме, естественны для человека, они не являются мутагенами и, по данным многочисленным исследователей, не вызывают неопластических процессов и других негативных реакций.

Литература

1. Влияние сочетанного применения «Лизомукоида» и «Бактулина» на биохимические показатели слюны больных периодонтитом / Е.И. Журочко, Н.И. Чепурова, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская // *Вісник стоматології*. – 2011. – № 1. – С.26-29.
2. Замещение костного дефекта после удаления корня зуба остеотропным материалом *vasu-graft* CRYSTAL с плазмой богатой факторами роста (PRGF) и аутогенной фибриновой мембраной / А.В. Павленко, В.Ф. Токарский, Г.Б. Проуь, А. Штеренберг // *Современная стоматология*. – 2013. – № 5. – С.96-101.
3. Иванченко О.Н. Результаты 10-летнего ретроспективного анализа лечения хронического периодонтита / О.Н. Иванченко, С.В. Зубов // *Российский стоматологический журнал*. – 2015. – Т. 19. – № 6. – С.21-23
4. Кошель П. В. Обоснование выбора препарата для временного пломбирования каналов при лечении деструктивных форм хронического периодонтита / П. В. Кошель, А. А. Адамчик, Т. А. Кобылкина // *Российский стоматологический журнал*. – 2016. – Том 20, №6. – С. 320-323.
5. Лечение хронического гранулирующего периодонтита с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы крови / С.А. Демьяненко, Ю.В. Гофан // *Эндодонтия Today*. – 2017. – № 4. – С. 43.
6. Мозговая А.А. Оптимизация методов лечения хронических форм апикального периодонтита / А.А. Мозговая, Е.Ю. Косолапова, П.П. Заборина // *Стоматология*. – 2012. – Т.91, № 5. – С.14-18
7. Макаров М.С. Роль богатой тромбоцитами плазмы в репарации дефектов костной ткани / М.С. Макаров, И.Н. Пономарев // *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. – 2015. – № 10. – С.94-99
8. Моисеев С.В. Эволюция антитромбоцитарной терапии: вчера, сегодня и завтра / С.В. Моисеев // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2013. – Т. 22, № 3. – С.12-19
9. Митченко О.В. Современный взгляд на консервативный хирургический метод лечения хронических периодонтитов / О.В. Митченко, А.А. Лазар, А.В. Житарюк // *Український стоматологічний альманах*. – 2013. – № 2. – С.94-96.
10. Мастыков А.Н., Дейкало В.П., Самсонова П.В., Боллошко К.Б. Эффективность применения обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении травматических дефектов хряща суставных поверхностей // *Новости хирургии*. – 2013. – № 21. – С.3-9.
11. Назаренко З.Ю. Сучасні аспекти епідеміології, етіології та патогенезу хронічних форм періодонтитів / З.Ю. Назаренко // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2011. – Випуск 1. – С. 23-27
12. Ніколішин А.К. Сучасні методи медикаментозної обробки кореневих каналів при хронічних верхівкових періодонтитах / А.К. Ніколішин, Ю.В. Сідаш // *Український стоматологічний альманах*. – 2010. – № 3. – С.36-39
13. Рябинин С. В. Клинический случай применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении тяжелого посттравматического артроза голеностопных суставов / С. В. Рябинин, В. Г. Самодий, М. Г. Тюлесский // *Практическая медицина*. – 2016. – Т. 2, N 2. – С. 62-64
14. Силантьева Е.Н. Противовоспалительная и противомикробная терапия в комплексном лечении верхушечных периодонтитов / Е.Н. Силантьева, С.М. Кривонос, Н.В. Березина // *Стоматология для всех*. – 2015. – № 4. – С.6-8
15. Салодкий В. Г. Применение тромбоцитарной аутологичной плазмы в практике хирургической стоматологии // *Пародонтология*. – 2016. – Т.21, № 3. – С. 62-66
16. Трифаненко С.І. Ефективність застосування збагаченої тромбоцитами плазми для оптимізації репараційного остеогенезу при переломах нижньої щелепи з ускладненим клінічним перебігом / С.І. Трифаненко, М.П. Прудан, Н.Б. Кузняк // *Буковинський медичний вісник*. – 2012. – Т. 16, № 4. – С.162-164
17. Флейшер Г. М. Анализ эффективности лечения хронического верхушечного периодонтита гидроксидом кальция / Г. М. Флейшер // *Дентальная имплантология и хирургия*. – 2016. – № 3. – С. 88-86.
18. Ярова С.П. Використання багаті на тромбоцити плазми в стоматології / С.П. Ярова, Я.О. Коваленко, А.С. Максютенко // *Український стоматологічний альманах*. – 2013. – № 4. – С.36-37.
19. Farahat A. Evaluation of the clinical and histopathological effect of platelet rich plasma on chronic wound healing / A. Farahat, E. H. Salab, M. Al-Shraim // *J. of Basic and Clin. Studies*. – 2014. – Vol. 2, № 6. – P. 55-61.
20. Khoshbin A., Leroux T., Wasserstein D. et al. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy*. 2013; 12:2037-2048
21. Patel S., Dhillon M.S., Aggarwal S., Maryaba N., Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am. J. Sports Med.* 2013; 41:356-364.
22. Yao C., Murdiyati K., Kosugi-Tanaka C. Lipopolysaccharide-induced elevation and secretion of interleukin-1 β in the submandibular gland of male mice // *Immunology*. – 2005. – V.116. – P.213-222.
23. <http://www.virtus.ua/prp-v-stomatologii/>
24. <http://www.garantclinic.com/orthopedy/prp-therapy/119-prp-ortopedia.html>