

АВТОГЕЛЬ ФІБРИНУ, ЗБАГАЧЕНИЙ ТРОМБОЦИТАМИ, ЯК ЕФЕКТИВНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЗАСІБ У ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ

ДВНЗ Івано-Франківський національний медичний університет

Актуальність теми

У сучасному науковому світі посилену увагу привертає завершальна стадія запального процесу. Було доведено, що завершення запалення – це активний процес, керований багатьма ендogenous регуляторами, а порушення процесів завершення запалення є головною причиною виникнення хронічних запальних захворювань. На базі цих досліджень була сформульована нова стратегія лікування запальних захворювань (фармакологічне регулювання стадії завершення запального процесу) і запропонована стратегія пошуку та розробки протизапальних препаратів нового покоління. Запалення – це типовий патологічний процес, у якому беруть участь багато типів клітин, який регулюється великою кількістю медіаторів, як низькомолекулярних, так і високомолекулярних. Відомо, що продукти розпаду самостійно виступають стимуляторами запалення, тому стадія запалення може тривати нескінченно і запалення перейде в хронічну форму. Для запобігання такому сценарію на стадії розвитку запалення в організмі відбувається переключення синтезу медіаторів із прозапальних на протизапальні, або медіатори завершення [8]. До медіаторів завершення належать похідні арахідонової кислоти: ліпоксини, ресольвіни, простагландини D2 та ін. З білків регуляторів у першу чергу треба виділити трансформуючий фактор росту (TGF- β), що відіграє важливу роль у розвитку завершальної стадії запального процесу. Саме на базі цих досліджень Чарлз Сьохан, Дерек Гілрой, Сью Брайн, Мауро Перрет-

ті запропонували нову стратегію лікування запальних захворювань і відповідно стратегію пошуку і розробки протизапальних препаратів нового покоління. Успіх лікування запальних захворювань буде значною мірою визначатися ефективністю фармакологічного регулювання процесів завершення запалення. Тому актуальним є вивчення можливої ролі автогелю фібрину, збагаченого тромбоцитами (FRP), у синтезі ліпоксинів як препарату, що нормалізує і посилює процеси завершення запального процесу, а не пригнічує його розвиток у хворих на генералізований пародонтит [5].

Важливим показником інтенсивності запального процесу, активності перебігу генералізованого пародонтиту є С-реактивний білок (С-РБ). С-РБ належить до «головних білків» гострої фази: його концентрація при бактеріальній інфекції, ушкодженні тканин, некрозі стрімко (в перші 6-8 год.) і значно (в 20-100, а іноді в 1000 разів) зростає, тоді як у здорової людини рівень С-РБ у плазмі крові мінімальний. Згідно з традиційним уявленням синтез С-РБ ініціюють численні чинники: антигени бактеріальної, вірусної, грибкової, паразитарної та ін. природи, імунні комплекси, продукти ушкодження тканин, токсини та ін. Таким чином, С-РБ є не тільки чутливим маркером запалення, а і відіграє важливу роль у патогенезі та прогресуванні процесів судинного ураження при генералізованому пародонтиті. Здатність С-РБ чутливо реагувати на травму тканин, зокрема хірургічного походження, зумовила широке використання цього показника як

маркера ефективності хірургічних втручань у загальній хірургії [3]. Натепер відсутня інформація щодо ефективності визначення С-РБ як маркера моніторингу хірургічного лікування в стоматології взагалі та зокрема у хворих на генералізований пародонтит [3]. Особливо актуальним є вивчення впливу фібрину, збагаченого тромбоцитами (FRP), у хірургічному лікуванні генералізованого пародонтиту на вміст С-РБ.

Новітнім кроком у хірургічному лікуванні пародонтиту є застосування автотрансплантаційного матеріалу - автогелю фібрину, збагаченого тромбоцитами (FRP), - цінного джерела факторів росту. Це природні пептиди, які напровагу гормонам не існують у вільній формі в крові, а діють місцево. Джерелом отримання факторів росту є тромбоцити. У людському організмі нараховуються 3 великі групи факторів росту, які беруть активну участь у регенерації тканин пародонта, а саме: інсуліноподібний фактор росту (Insulin Like Growth Factor) – стимулятор росту кісткової тканини; тромбоцитарний фактор росту (Platelet Derived Growth Factor) - еволюційно часовий фактор росту, володіє хемотактичною і мітогенною дією та є ініціатором загоєння ран; трансформуючий фактор росту (Transforming Growth Factor Beta) - остеоіндуктор, забезпечує стимуляцію синтезу ДНК та протеїнів у фібробластах; фібрин є протеїном, отриманим із фібриногену плазми, сприяє клітинній мобільності в рані. Роль фібрину полягає не тільки в забезпеченні клітинної міграції, а і в захопленні тромбоцитів та місцевому ви-

вільненні факторів росту [1]. Цей матеріал нині успішно використовується в загальній хірургії, стоматології, дентальній імплантології та косметології - створює комбінований стимулюючий ефект на клітини твердих і м'яких тканин пародонта. За даними вчених (Whitman, Berry), адгезивні властивості гелю покращують гемостаз та адаптацію слизово-окісного клаптя. У разі вивільнення в ділянку ранового дефекту фактори росту забезпечують мобілізацію клітин, які, взаємодіючи зі специфічними рецепторами, сприяють ефективному загоєнню тканин. Протизапальна ефективність гелю фібрину, збагаченого тромбоцитами (FRP), та механізми її забезпечення за умови хірургічного лікування та хірургічних маніпуляцій у хворих на генералізований пародонтит залишається не вивченим.

Мета роботи – вивчення протизапальної ефективності автогелю фібрину, збагаченого тромбоцитами (FRP), у хворих на генералізований пародонтит за клінічними та лабораторними показниками перебігу захворювання, вмістом маркера системної запальної відповіді С-РБ та здатністю до синтезу ліпоксинів.

Матеріал та методи дослідження. Клінічні обстеження проведені в 51 хворого на генера-

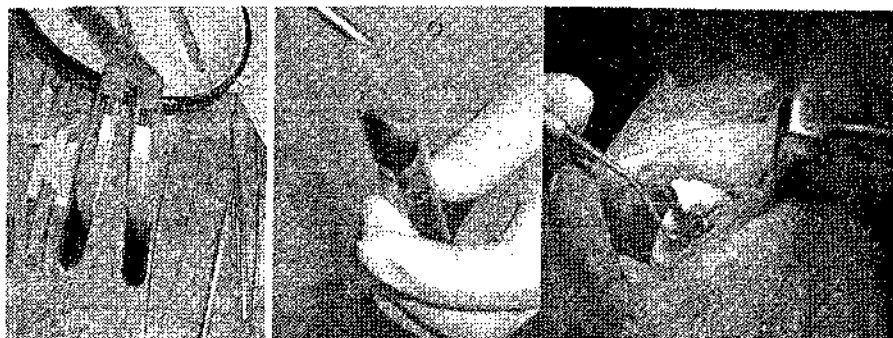


Рисунок 1. Автогель фібрину, збагачений тромбоцитами (FRP)

лізований пародонтит II-III ст. розвитку віком від 36 до 54 років. Для дослідження відбиралися хворі на генералізований пародонтит без установленної системної супутньої патології, гострих респіраторних захворювань, без захворювань слизової оболонки порожнини рота, слинних залоз. Стан тканин пародонта оцінювали за величиною індексу РМА [2], визначення кровоточивості ясен РВІ [2], визначення рухомості зубів за Ентіним [2], рентгенологічно. Лабораторно визначали міграцію лейкоцитів у порожнину рота за Ясиновським. Визначення С-РБ проводили за допомогою латексного діагностикуму «С-РБ – латекс тест» ТОВ НВЛ «Гранум», м. Харків. Державний реєстраційний номер №1248/2002. Ліпоксин, зокрема ліпоксин А4 (LxA4), визначали імуноферментним методом. Для отримання ав-

тогелю фібрину, збагаченого тромбоцитами, використовується таке обладнання: центрифуга ЕВА-20 і спеціальні пробірки. У центрифугі можуть оброблятися від 2 до 8 пробірок на швидкості від 100 до 6000 об / хв; крім того, в ній усунута вібрація, що є необхідною умовою для отримання гелю фібрину, збагаченого тромбоцитами в мембранній формі. На відміну від інших методик кров не підлягає обробці антикоагулянтами, з нею не проводять будь-яких інших маніпуляцій - немає ніяких перешкод до її використання [6].

Беруть кров із вен літкової ямки в спеціальні вакуумні пробірки – вакулети (рис. 1). Кров центрифугують у вакулетах протягом 12 хв. Під час центрифугування кров розділяється на чіткі 3 фракції. У нижній частині знаходиться еритроцитарна маса (червона), у

Таблиця 1

Клінічна та лабораторна ефективність застосування гелю фібрину, збагаченого тромбоцитами (FRP)

		РМА (%)	Індекс кровоточивості ості (РВІ) (бали)	Рухомість зубів (ступінь)	Міграція лейкоцитів за Ясиновським (клітин/мм3)
I група (n=27)	До лікування	53,7±4,72	2,7±0,35	2,7±0,32	315±15,31
	7-8 день	*11,5±1,98 ***	-	2,2±0,27	*115±5,28 ***
	1 місяць	*4,2±0,17***	*0,3±0,06 ***	*0,7±0,15 ***	*128±12,31***
II група (n=11)	До лікування	47,3±4,18	2,4±0,27	3,0±0,41	367±31,45
	7-8 день	23,5±2,05	-	2,5±0,31	175±11,27
	1 місяць	7,5±0,33	1,2±0,19	1,6±0,11	156±7,32
Контрольна група (n=13)	До лікування	49,8±2,73	3,0±0,25	2,9±0,51	347±12,45
	7-8 день	25,8±3,47	-	2,5±0,35	181±55,62
	1 місяць	8,4±0,26	0,9±0,15	1,7±0,14	167±5,31

Примітки: * – статистично вірогідна різниця між основною і контрольною групами;

*** - статистично вірогідна різниця між I і II основними групами.

Клінічна ефективність застосування гелю фібрину, збагаченого тромбоцитами (FRP), у ділянках, де не проводилося хірургічне втручання

		РМА (%)	Міграція лейкоцитів за Ясиновським (клітин/мм ³)
I група (n=27)	До лікування	50,7±4,11	315±15,31
	7-8 день	*9,5±1,98 ***	*115±5,28 ***
II група (n=11)	До лікування	47,3±4,18	367±31,45
	7-8 день	21,5±2,05	175±11,27
Контрольна група (n=13)	До лікування	49,8±2,73	347±12,45
	7-8 день	25,8±3,47	181±55,62

Примітки: * – статистично вірогідна різниця між основною і контрольною групами;
*** – статистично вірогідна різниця між I і II основними групами.

верхній частині – плазма, бідна на білки (прозора фракція), по центру – збагачена фібрином та тромбоцитами фракція, яка становить собою желеподібну масу (гель) жовтого кольору. Після вилучення згустку з пробірки та відокремлення червоної кров'яної фракції матеріал можна використовувати в операційній рані (рис. 1).

Результати дослідження та їх обговорення

Нами було проведено лікування 51 хворого на генералізований пародонтит II-III ст. розвитку. В I основній групі (27 пацієнтів) застосовували гель фібрину, збагачений тромбоцитами (гель та мембрана), в поєднанні з гідроксиапатитом "Кергап"; у II основній групі (11 пацієнтів) для заповнення кісткових дефектів застосовували тільки гідроксиапатит "Кергап", у контрольній групі (13 пацієнтів) проводили класичну клаптеву операцію. Клаптеву операцію проводили за класичною методикою. Після видалення грануляційної тканини

кісткові дефекти виповнювали сумішшю автогелю фібрину, збагаченого тромбоцитами, та гідроксиапатиту "Кергап" і покривали мембраною. Операцію завершували вкладанням на місце та фіксацією швами в міжзубних проміжках слизово-окісного клаптя.

У I основній групі післяопераційний період минав без ускладнень. На 2-3 добу спостерігали відсутність вираженого набряку в місцях уведення трансплантату, часткову гіперемію слизової оболонки, шви були зняті на 6-7 добу. Через 1 місяць встановлено відсутність скарг, блідо-рожевий колір слизової без ознак запального процесу.

У I основній групі виявлено вірогідно нижчі показники індексу РМА (4, 2±0, 17), індексу кровоточивості (0, 3±0, 06), показники рухомості зубів (0, 7±0, 15) та міграції лейкоцитів за Ясиновським (128 ±12, 31) у порівнянні з даними II основної та контрольної груп (табл. 1). У окремих пацієнтів II та контрольної груп на другу добу

спостерігалися виразний набряк операційної рани, помірна болючість, гіперемія слизової оболонки, яка зникла через кілька днів. Шви були зняті на 8-10 добу. Отримані результати підтверджують виражений протизапальний ефект гелю фібрину, збагаченого тромбоцитами. Вірогідних відмінностей між показниками II основної та контрольної груп не було встановлено (табл. 1).

При дослідженні пародонтологічного статусу зубів пацієнтів I основної групи, біля яких не проводились хірургічні маніпуляції, виявлено зниження показників, що характеризують запальний процес у порівнянні з II основною групою і контрольною групами, що свідчить про позитивний протизапальний вплив автогелю фібрину, збагаченого тромбоцитами, не тільки в ділянці оперативного втручання, а і на перебіг генералізованого пародонтиту в цілому (табл. 2).

Отже, використання гелю фібрину, збагаченого тромбоцитами,

Таблиця 3

Динаміка вмісту С-РБ (сироватка крові) у хворих на генералізований пародонтит у разі хірургічного лікування із застосуванням гелю фібрину, збагаченого тромбоцитами (мг/л)

Терміни визначення	I група (n=27)	II група (n=11)	Контрольна група (n=13)
До лікування	12,07±1,31	13,17±1,10	12,40±1,22
2-3 день лікування	**28,44±4,25* ***	**56,42±8,21*	**47,34±5,13
7-8 день лікування	**7,31±1,34* ***	10,54±2,55	12,05±1,37
1 місяць	**6,22±1,29* ***	9,71±2,62	10,12±2,03

Примітки: * – статистично вірогідна різниця між основною і контрольною групами;
** – статистично вірогідна різниця в порівнянні з вихідними даними;
*** – статистично вірогідна різниця між I і II основними групами.

Таблиця 4

Динаміка вмісту С-РБ (ротова рідина) у хворих на генералізований пародонтит у разі хірургічного лікування та застосування гелю фібрину, збагаченого тромбоцитами (мг/л)

Терміни визначення	I група (n=27)	II група (n=11)	Контрольна група (n=13)
До лікування	210,17±17,03	231,34±21,03	253,22±12,03
2-3 день лікування	**420,12±10,25* ***	**725,±12,19	**739,13±17,03
7-8 день лікування	**18,24±9,03* ***	**83,54±11,03	**69,45±12,03
1 місяць	**9,80±2,07* ***	**37,55±10,03	**24,33±9,03

Примітки: * – статистично вірогідна різниця між основною і контрольною групами;

** – статистично вірогідна різниця в порівнянні з вихідними даними;

*** - статистично вірогідна різниця між I і II основними групами.

Таблиця 5

Уміст ліпоксину А4 (LxA4) в інкубаті гелю фібрину, збагаченого тромбоцитами (FRP), хворих на генералізований пародонтит (нг/мл)

	Гель фібрину, збагачений тромбоцитами (n = 7)	Гель фібрину, збагачений тромбоцитами + гомогенат тканини пародонта (n = 15)	Гомогенат тканини пародонта (n = 8)
Уміст ліпоксину А4 (LxA4) (нг/мл)	*3,23±0,14**	*27,33±4,02**	0,00±0,00

Примітки: * - статистично вірогідна різниця між гелем фібрину, збагаченого тромбоцитами, та гелем фібрину, збагаченого тромбоцитами + гомогенат тканини пародонта; ** - статистично вірогідна різниця в порівнянні з гомогенатом тканини пародонта.

демонструє виражений протизапальний ефект, що підтверджено результатами досліджень показників клінічних індексів та лабораторних досліджень пацієнтів I групи.

Отримані клінічні результати підтверджуються даними визначення вмісту С-РБ у хворих I групи в сироватці крові в порівнянні з II і контрольною групами пацієнтів. Дослідження важливого показника активності запального процесу виявило статистично вірогідне зростання його вмісту у всіх групах після операції, однак концентрація С-РБ пацієнтів I групи на 2-3, 7-8 день та через 1 місяць була достовірно нижчою в сироватці крові та ротовій рідині, що об'єктивно під-

тверджує протизапальний ефект гелю фібрину, збагаченого тромбоцитами (табл. 3, табл. 4).

Визначення С-реактивного білка є ефективним діагностичним критерієм ефективності хірургічного лікування генералізованого пародонтиту та об'єктивним кількісним показником оцінки перебігу післяопераційного періоду. Використання автогелю фібрину, збагаченого тромбоцитами, в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит покращує післяопераційний перебіг, стимулює процеси регенерації, що дозволяє отримати кращі клінічні результати та забезпечує тривалу ремісію.

Для встановлення можливих причин вираженої протизапаль-

ної активності матеріалу у хворих на генералізований пародонтит ми дослідили вміст ліпоксину А4 в інкубаті гелю фібрину, збагаченого тромбоцитами (табл. 5).

Примітки: * – статистично вірогідна різниця між гелем фібрину, збагаченого тромбоцитами, та гелем фібрину, збагаченого тромбоцитами + гомогенат тканини пародонта; ** – статистично вірогідна різниця в порівнянні з гомогенатом тканини пародонта.

Установлено наявність (LxA4) і його зростання в 6-8 разів при взаємодії з тканинами пародонта хворих на генералізований пародонтит, що підтверджує протизапальні властивості гелю фібрину, збагаченого тромбоцитами.

Висновки

1. Використання автогелю фібрину, збагаченого тромбоцитами, в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит покращує післяопераційний перебіг, стимулює процеси регенерації, що дозволяє отримати кращі клінічні результати.

2. Автогель фібрину, збагачений тромбоцитами, має виражені протизапальні властивості, що підтверджується даними клінічних індексів та даними лабораторних досліджень у хворих на генералізований пародонтит.

3. Автогель фібрину, збагачений тромбоцитами, виявляє протизапальний ефект, як у місці виявлення, так і в цілому на перебіг генералізованого пародонтиту.

4. Використання автогелю фібрину, збагаченого тромбоцитами, приводить до зниження вмісту С-РБ у ротовій рідині та сироватці крові після операційної травми, що свідчить про його системну протизапальну дію. Визначення С-реактивного білка є ефективним діагностичним критерієм ефективності хірургічного лікування генералізованого пародонтиту та об'єктивним кількісним показником оцінки перебігу післяопераційного періоду.

5. Автогель фібрину, збагачений тромбоцитами, містить ліпоксин - важливу протизапальну речовину (LxA4) і здатний збільшувати його синтез у 6-8 разів при інкубації з тканинами пародонта хворих на генералізований пародонтит, що, можливо, визначає його потужний протизапальний потенціал.

Література

1. Ільків М. М. Комплексне лікування пародонтиту із застосуванням гелю фібрину збагаченого тромбоцитами / Мар'яна Ільків, Віталій Герелюк // Буковинський медичний вісник. - 2003. - №4. - С. 69-72.

2. Ільків М. М. Профілактика післяопераційних ускладнень та атрофії альвеолярного відростка після операції видалення зубів / Мар'яна Ільків, Віталій Герелюк // Буковинський медичний вісник. - 2004. - №1. - С. 62-65.

3. Пат. на корисну модель. (11) 28780 (51) А61В10/00 Україна. Спосіб діагностики і оцінки активності запального процесу при захворюваннях тканин пародонта / Н. М. Павелко, Н. М. Коваль, В. І. Герелюк. Заявл. 17. 07. 07; опубл. 25. 12. 07, Бюл. №21.

4. Юрченко М. Ю. Обзор оборудования и методик для получения аутогенной обогащённой тромбоцитами плазмы крови в стоматологии / М. Ю. Юрченко, А. В. Шумский // Новое в стоматологии. — 2003. — №7. — С. 46-47.

5. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery / D. W. Gilroy, T. Lawrence, M. Perretti [et al.] // Nat. Rev. Drug. Discov. - 2004. -Vol. 3, №5. - P. 401-416.

6. Marx R. E. Platelet-Rich Plasma (PRP) : What Is PRP and What Is Not PRP? / R. E. Marx // Implant. Dentistry. — 2001. — Vol. 10. — P. 225-228.

7. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms / C. N. Serhan, S. D. Brain, C. D. Buckley [et al.] // FASEB J. - 2007. -Vol. 21. -P. 325-332.

8. Serhan C. N. Resolution Phases of Inflammation: Novel Endogenous Anti-Inflammatory and Proresolving Lipid Mediators and Pathways / C. N. Serhan // Annu. Rev. Immunol. — 2007. -Vol. 25. - P. 101-137.

Стаття надійшла
6. 05. 2010 р.

Резюме

Данной работой определена эффективность использования автогеля фибрина, обогащенного тромбоцитами, на основе проведенного изучения динамики воспалительного процесса (клинические индексы и пробы, с-реактивный протеин, липоксин А4) при хирургическом лечении пародонтита.

Ключевые слова: пародонтит, автогель фибрина, обогащенный тромбоцитами, факторы роста.

Summary

The efficiency of the application of fibrin glue autogel enriched with platelets, was determined on the basis of clinical and laboratory study of the inflammatory process dynamic (the clinical indexes and probes, C-reactive protein, lipoxylene A4 (LxA4)), during the surgical treatment of the patients with the generalized periodontitis.

Key words: periodontitis, fibrin glue autogel enriched with platelets, growth factors.