

УДК 616:31.64.:18:-56

## РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ PRF (L-PRF) ТА PRP З МЕТОЮ ПОКРАЩЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ ТА АУГМЕНТАЦІЙНИХ ВТРУЧАНЬ

Костенко Є.Я.\* , Белей О.Л.\*\*

\* доктор медичних наук, професор,  
декан стоматологічного факультету,  
професор кафедри ортопедичної стоматології ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород,  
Україна.

\*\* аспірант кафедри ортопедичної стоматології ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород,  
Україна.

**Summary :** Given the autologous nature of PRF (L-PRF) and PRP and the complete biological safety of their use, as well as the similarity of the cellular composition, there is a question of the significance of the difference in the effectiveness of their use in terms of achieving successful clinical results of iatrogenic interventions. In the course of the retrospective analysis, it was possible to establish higher indicators of the effectiveness of using L-PRF in comparison with PRP, as evidenced by the results of previous studies. In the interest of higher efficiency of L-PRF, indicators of reduction of the level of bone reduction in the perimplant area, evidence of histological formation of bone tissue, the positive effect of this biomaterial on pink aesthetic indices and a sufficient number of corresponding numerical data obtained during the comparison of the studied and control groups of studies of various designs. It is obvious that a similar effect of L-PRF can be justified by the prolonged effect of this derivative of blood plasma, due to the peculiarity of its enriched fibrin structure and the cleanness of the clot preparation.

**Key words:** dental implantation, efficiency of using L-PRF and PRP, augmentation interventions.

Проблематика публікації досліджень, присвячених питанню використання різних похідних продуктів плазми крові в якості аутогенних регенеративних концентратів полягає у специфіці інтерпретації особливості відповідних згустків згідно їх дійсного походження та клітинного вмісту. Проведена консенсусна конференція POSEIDO (Periodontology, Oral Surgery, Esthetic and Implant Dentistry Organization) дозволили категоризувати усі наявні похідні плазми на чотири основні родини, в залежності від вмісту фібрину та відповідних клітинних елементів [3]. Таким чином було виокремлено родину P-PRP похідних – чистої плазми збагаченої тромбоцитами (Vivostat PRF, PRGF-Endoret або E-PRP); родину L-PRP-похідних – лейкоцит- та тромбоцит збагачену плазму (Curasan, Regen, Plateltech, SmartPRP); родину P-PRF-похідних – чистий фібрин збагачений тромбоцитами (Fibrinet); та родину L-PRF-похідних – фібрин збагачений лейкоцитами та тромбоцитами (Intra-Spin L-PRF) [4]. Проте незважаючи на таку кількість різновидів похідних біоматеріалів плазми крові, значний науковий та практичний інтерес становлять саме PRF (L-PRF) та PRP, що підтверджено відповідною кількістю публікацій, які висвітлюють питання доцільності та ефективності їх використання. Враховуючи аутологічну природу обох дериватів та повну біологічну безпечність їх використання, як і схожість по клітинному складу, виникає питання значимості різниці ефективності їх застосування з точки зору досягнення успішних клінічних результатів ятрогенних втручань.

**Мета.** Провести ретроспективний аналіз публікацій присвячених питанню використання PRF (L-PRF) та PRP (з урахуванням потреби забезпечення аналогічності дизайнів опублікованих досліджень) для формулювання відповідних висновків щодо ефективності використання вищезгаданих дериватів під час проведення дентальної імплантації та аугментаційних втручань.

**Методи та матеріали дослідження.**

В ході підготовки до проведення системного огляду літературних даних був сформульований дизайн дослідження із постановкою відповідних цілей, що визначають об'єкт дослідження у структурі аналізу відібраних даних, а саме виокремлення ефективності та доцільності використання похідних дериватів плазми (PRF (L-PRF) та PRP) піл час виконання імплантологічних та аугментаційних втручань. Пошук у електронних базах даних PubMedCentral (PMC), BioMed Central, Public Library of Science One (PloS) здійснювався згідно описових дескрипторів. Після формулювання первинної вибірки публікацій здійснювався їх контент-аналіз та групування у табличному редакторі за аналогічністю дизайнів дослідження із використанням PRF (L-PRF) та PRP. Висновки при цьому формулювались із урахуванням взаємозв'язків між чисельними та описовими результатами різних досліджень та відповідною їх категоризацією у структурі програмного забезпечення Microsoft Excel 2016 (Microsoft Office 2016).

**Результати дослідження та їх обговорення.** L-PRF як похідний продукт плазми крові можна отримати у вигляді згустку або ж мембрани після відповідної компресії. Даний вид деривату плазми представляє собою натуральний похідний біоматеріал, що сприяє покращенню мікроваскуляризації та міграції клітин в область ятрогенного втручання. Специфіка L-PRF полягає у тому, що вивільнення ним ключових факторів росту є пролонгованим та триває протягом 7-28 днів [3, 4]. В той же час PRP представляє собою згусток аутологічної плазми з концентрацією тромбоцитів, що може сягати 1 млн одиниць/мкл, і містить як мінімум сім наступних факторів росту: PDGF $\alpha\alpha$ , PDGF $\beta\beta$ , PDGF $\beta\alpha$ , TGF- $\beta$ , TGF- $\beta$ 2, VEGF та EGF [9]. Попри високу кількість тромбоцитів, дослідження Passaretti та колеги (2014) дозволили встановити, що у порівнянні з PRP лейкоцитарно-фібриновий аналог виділяє у 15 раз більшу

кількість VEGF та майже вдвічі більшу кількість TGF-бета 1 [11]. Інша особливість PRP полягає у тому, що даний згусток безпосередньо не володіє остеокондуктивними властивостями, оскільки такий ефект забезпечується тільки кістковими морфогенетичними протеїнами, проте PRP все ж стимулює мітогенез та ангиогенез [13]. Проте для об'єктивізації різниці у ефективності використання даних дериватів плазми мало розуміти різницю їх клітинного та протеїнового складу, оскільки прогноз їх застосування у різних клінічних ситуаціях залишається варіативним. Саме тому, важливо проаналізувати результати використання PRF (L-PRF) та PRP за даними попередньо проведених досліджень.

Lipton D. (2016) продемонстрував ефективність застосування L-PRF в якості матеріалу для заповнення постекстракційної лунки перед проведенням процедури дентальної імплантації [8]. Протокол втручання передбачав власне аплікацію L-PRF та покриття його колагеновою мембраною. Через 4 місяці спостереження в області лунки спостерігалось формування твердої замісної тканини, що при зондуванні нагадувала кістку. Гістологічного дослідження з метою диференціації особливостей новоутвореної кісткової тканини у описаному клінічному випадку Lipton D. [8] не проводилося, однак клінічно вдалось зберегти вихідний рівень оточуючої кісткової тканини, що сприяє формуванню сприятливих періімплантатних умов в ході подальшого функціонування інтраосальної опори.

Cruzat T.P. та колеги описали випадок використання L-PRF як матеріалу для проведення процедури синус-ліфту в умовах лише його ізольованого використання та при суміші із мінералізованим кістковим алотрансплантатом [2]. В результаті дослідники виявили, що ізольоване використання L-PRF в якості матеріалу для субантральної аугментації сприяє формуванню кісткової тканини кращої якості (нормальної дозрілої структури з

відповідною організацією трабекул), що було підтверджено результатами гістологічних досліджень, однак меншого обсягу, у порівнянні із сумісним використанням аллогraftу. Також сумісне використання двох вищезгаданих матеріалів (алогraftу та L-PRF) сприяє досягненню вищого рівня кісткового вертикального приросту ( $8.71 \pm 1.50$  мм) у порівнянні із результатом аугментації тільки L-PRF-згустком ( $6.82 \pm 2.43$  мм). Mazog Z. та колеги (2009) провели дослідження з більш ускладненим дизайном, визначаючи вплив L-PRF як ізолюваного матеріалу для субантральної аугментації з одномоментною установкою дентальних імплантатів в області втручання [10]. Процедура передбачала первинну установку L-PRF в області Шнайдерової мембрани з подальшим інсталяцією імплантата та L-PRF-мембрани поверх інстраосальної опори та в областях зазору між поверхнею імплантата та оточуючою кістковою тканиною області остеотомії. В усіх випадках імплантати були установлені в області гайморової пазухи лише в структуру згустку L-PRF, після елевації останнім дна слизової, без наявності кісткової тканини навколо апікальної частини інфраосальної конструкції, що було підтверджено рентгенологічно. Через 6 місяців спостереження було відмічено наявність щільної кісткової тканини в області порожнини синуса, яка в результаті гістологічного дослідження була ідентифікована як вітальна кісткова тканина з більше, ніж 30%-вмістом кісткового матриксу. Враховуючи, що в ході оперативних втручань жодних інших кісткових замінників не використовувалось, можна зробити висновок, що саме похідний продукт плазми ініціював диференціацію клітин в області ятрогенного втручання. Ефект L-PRF безпосередньо на Шнайдерову мембрану досі залишається недостатньо вивченим, хоча відомо, що у випадках її травмування похідні плазми сприяють загоєнню ураженої частини слизової. XU lixin та колеги (2012) на серії клінічних

випадків довели доцільність використання PRF-похідних під час негайної імплантації в естетично критичних областях [14]. Дизайн дослідження авторів передбачав відбір пацієнтів з необхідністю видалення зуба у фронтальній ділянці та наявністю в даній області ендодотичного вогнища ураження. Після екстракції та установки імплантата область кісткового дефекту у всіх пацієнтів заповнялась PRF концентратом. У всіх шести клінічних випадках через три місяці спостереження вдалось досягти показників рожевої естетики PES (Pink Esthetic Score) вище 10 (в діапазоні 11-12), що свідчить про повноцінне відновлення естетичного профілю м'яких тканин в області імплантації.

Дослідження проведене Garcia R.V. (2013), що проводилося на тваринній моделі собак, передбачало аналіз формування кісткової тканини навколо встановлених імплантатів у групі дослідження (в якій інтраосальні конструкції змочувались у PRP, а область зазору між кісткою та імплантатом заповнювалась цим же похідним продуктом) та контрольній групі (в якій імплантація проводилася без додаткового використання PRP) [5]. Результати біопсії, зробленої через 15 та 30 днів спостереження практично не відрізнялися та свідчили про формування кісткової тканини навколо імплантатів. На 55 день спостереження у контрольній групі спостерігалася наявність незрілих трабекул та острівці акумулювання остеобластів, а поблизу до імплантату відмічалась наявність щільної сполучної тканини. У групі дослідження у цей же термін спостереження відмічалась наявність початкових центрів мінералізації, що знаходилися поблизу щільної сполучнотканинної капсули навколо імплантата, а на деяких участках кісткових трабекул відмічалися ділянки резорбції кістки, що свідчили про її прискорений метаболізм. У контрольній та досліджуваній групі відрізнялися також показники контакту між імплантатом та кісткою, що виражались у відсотках, та на

55 день спостереження становили  $54,88 \pm 12,32\%$  та  $50,77 \pm 15,11\%$  відповідно. Аналізуючи отримані результати дослідники прийшли до висновку, що додаткове використання PRP біоматеріалу не сприяє утворенню кісткової тканини навколо імплантату, та не може бути рекомендованим для широкого застосування в клінічній практиці. Хоча Herrmann M. та колеги (2014). все-таки стверджують про позитивний вплив PRP на загоєння кісткової тканини, якщо приготування даного матеріалу відбувається із дотриманням усіх необхідних норм та протоколів центрифугування і сепарації [6]. Крім того, автори відмічають що дискусія навколо питання використання PRP не тільки у стоматологічній практиці, а й в практиці біологічної інженерії кісткової тканини обумовлена лише варіативністю підходів до оцінки результатів, та дефіцитом відповідної кількості необхідних клінічних рандомізованих досліджень.

Попри триваючу дискусію системний аналіз Albanese A. та колег (2013) підтвердив ефективність використання PRP в якості матеріалу для заповнення постестракційних лунок, оскільки даний вид біоматеріалу сприяє загоєнню оточуючих м'яких тканин та очевидно позитивно впливає на регенерацію кісткової тканини [1]. Хоча останній ефект на думку самого автора значно знижується уже на протязі перших декількох днів після аплікації PRP. У практиці пародонтальної хірургії PRP демонструє кращі результати при використанні разом із іншими матеріалами, ніж при ізольованому його уведенні в області втручання. Таким чином, стає зрозумілим, чому використання PRP разом з клітинно-вмісними кістковими заміниками може характеризуватися набагато більш ефективною дією, ніж при його сумісному використанні із іншими типами кісткових трансплантатів. Дослідження проведене Inchingolo F. (2012) підтвердило однорічну успішність імплантатів, які були негайно навантажені після установки та біоактивації за

допомогою PRP, однак жодних чисельних даних, які б дозволили б проаналізувати конкретні критерії ефективності лікування авторами статті висвітлено не було, а дослідження проводилося в умовах лише групи дослідження, що унеможливило проведення адекватної інтерпретації даних в зв'язку з відсутністю групи контролю [9]. Тим не менше, досвід імплантації у 37 пацієнтів підтвердив можливий потенціал PRP в якості матеріалу, що сприяє досягненню позитивних результатів імплантації. Аналогічний перспективний результат використання PRP був підтверджений у дослідженні Kassolis J.D. та колег (2005), які на 15 пацієнтах апробували протокол аугментації кісткового гребня та синус-ліфту з використанням ліофілізованого кісткового алотрансплантату [7]. Через 12 місяців спостереження клінічно успішними були зареєстрованими 32 імплантати (89%), що лише опосередковано може свідчити про позитивний ефект використання PRP із вищезгаданим кістковим заміником. Аналогічні результати описав Kagasa E.O. та колеги (2013), в яких 22 імплантати, встановлені в області остеотомії заповненої PRP характеризувались 100% рівнем виживання через 5 років спостереження [15].

Результати системного огляду виявили, що рівень утворення кісткової тканини згідно наявних результатів досліджень на тваринах при використанні PRF та PRP практично не відрізняється, хоча клінічні результати використання PRF в якості матеріалу для аугментації, складової суміші із кістковим заміником, з метою збереження вихідних параметрів лунки та її консервації є однозначно більш успішними у порівнянні із іншими дериватами плазми [12]. Таким чином, можна зробити висновок про переважаючу ефективність L-PRF під час проведення імплантологічних та аугментаційних процедур у порівнянні із PRP.

Такий ефект може бути обґрунтований пролонгованою дією даного деривату. Така тривала активність L-PRF пов'язана із особливістю його структури,

яка сформована із взаємопов'язаних трьохмолекулярних фібринових з'єднань. Відповідна структура згустку та виключення необхідності використання гетерогенного тромбіну, сприяє уповільненій його полімеризації, а відповідно – і подовженню терміну активного рилізину факторів росту. Крім того наявність фібрину в лунці сприяє експресії  $\alpha v$ - $\beta 3$  інтегрину ендотеліальними клітинами, що в свою чергу дозволяє формувати зв'язки із структурними білками по типу фібронектину та вітронектину. Даний механізм в кінцевому результаті забезпечує підтримку процесу формування нових капілярів в області втручання. Хоча роль вмісту лейкоцитів в структурі L-PRF згустку є дискусійною, але наявність даних клітин підвищує імунологічну резистентність області аплікації деривату плазми, що в свою чергу забезпечує профілактику інфікування та сприяє редукції запальних явищ. Крім того, лейкоцити також беруть участь у безпосередній стимуляції загоєння рани та контролі динамічних процес репарації. Всі вище перелічені фактори сприяють досягненню вищих показників успішності ятрогенних втручань, що передбачають застосування L-PRF на етапах дентальної імплантації та аугментації кісткового гребня, таким чином дозволяючи рекомендувати його використання у клінічній практиці лікаря-стоматолога.

**Висновок.** В ході проведеного ретроспективного аналізу вдалось встановити вищі показники ефективності використання L-PRF у порівнянні із PRP з метою покращення результатів дентальної імплантації та аугментаційних втручань,

що було засвідчено результатами попередньо проведених досліджень. На користь вищої ефективності L-PRF свідчать показники зниження рівня редукції кісткової тканини в періімплантатній області, докази гістологічного формування кісткової тканини, позитивний вплив даного біоматеріалу на показники рожевої естетики та достатня кількість відповідних чисельних даних, отриманих в ході порівняння досліджуваних та контрольних груп досліджень різного дизайну. Результати аналізу використання PRP є менш об'єктивними, оскільки незважаючи на аналогічність дизайну досліджень з використанням обидвох різновидів похідних плазми крові, вони зазвичай відображають позитивний ефект використання збагаченої тромбоцитами плазми разом із кістковими трансплантатами та кінцевий показник успішності імплантатів без можливості аналізу проміжних критеріїв якості проведення імплантологічного втручання. Очевидно, що вища ефективність L-PRF може бути обґрунтована пролонгованою дією даного деривату, пов'язаною із особливістю його фібринової структури. Крім того наявність фібрину в лунці сприяє експресії  $\alpha v$ - $\beta 3$  інтегрину ендотеліальними клітинами, що в свою чергу дозволяє формувати зв'язки із структурними білками по типу фібронектину та вітронектину. Всі вищеперелічені фактори, разом із імунологічною роллю лейкоцитів, сприяють досягненню вищих показників успішності ятрогенних втручань, що передбачають застосування L-PRF на етапах дентальної імплантації та аугментації кісткового гребня.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Albanese, A., Licata, M. E., Polizzi, B., & Campisi, G. (2013). Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immunity & Ageing*, 10(1), 23.
2. Cruzat, T. P., Wolnitzky, A., Pinto, N. R., Ilge, J., & Sanz, A. (2015, March). L-PRF as Sole Grafting Material in Maxillary Sinus Elevation with Simultaneous Implant Placement

Compared to its Association with Mineralized Allograft Cortical Bone: 1-Year Pilot Controlled Clinical Trial. In *30th Annual Meeting, San Francisco, California*.

3. Ehrenfest, D. D., Sammartino, G., Shibli, J. A., Wang, H. L., Zou, D. R., & Bernard, J. P. (2013). Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, or Platelet-Rich Fibrin-PRF): the international classification of the POSEIDO. *Poseido J, 1*, 17-28.

4. Ehrenfest, D. M. D., Andia, I., Zumstein, M. A., Zhang, C. Q., Pinto, N. R., & Bielecki, T. (2014). Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles, ligaments and tendons journal, 4*(1), 3.

5. Garcia, R. V., Gabrielli, M. A. C., Hochuli-Vieira, E., Spolidorio, L. C., Filho, J. G. P., Neto, F. A. D., ... & Shibli, J. A. (2010). Effect of platelet-rich plasma on peri-implant bone repair: a histologic study in dogs. *Journal of Oral Implantology, 36*(4), 281-290.

6. Herrmann, M., Binder, A., Menzel, U., Zeiter, S., Alini, M., & Verrier, S. (2014). CD34/CD133 enriched bone marrow progenitor cells promote neovascularization of tissue engineered constructs in vivo. *Stem cell research, 13*(3), 465-477.

7. Kassolis, J. D., & Reynolds, M. A. (2005). Evaluation of the adjunctive benefits of platelet-rich plasma in subantral sinus augmentation. *Journal of Craniofacial Surgery, 16*(2), 280-287.

8. Lipton, D. I. (2016). Clinical evaluation of socket preservation utilizing L-PRF prior to implant placement in the anterior maxilla. A case report. *The Journal, 19*.

9. M Dohan Ehrenfest, D., Bielecki, T., Jimbo, R., Barbe, G., Del Corso, M., Inchingolo, F., & Sammartino, G. (2012). Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Current pharmaceutical biotechnology, 13*(7), 1145-1152.

10. Mazor, Z., Horowitz, R. A., Del Corso, M., Prasad, H. S., Rohrer, M. D., & Dohan Ehrenfest, D. M. (2009). 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, 80*(12), 2056-2064.

11. Passaretti, F., Tia, M., D'Esposito, V., Pascale, M. D., Corso, M. D., Sepulveres, R., ... & Sammartino, G. (2014). Growth-promoting action and growth factor release by different platelet derivatives. *Platelets, 25*(4), 252-256.

12. Roffi, A., Filardo, G., Kon, E., & Marcacci, M. (2013). Does PRP enhance bone integration with grafts, graft substitutes, or implants? A systematic review. *BMC musculoskeletal disorders, 14*(1), 330.

13. Simonpieri, A., Del Corso, M., Vervelle, A., Jimbo, R., Inchingolo, F., Sammartino, G., & M Dohan Ehrenfest, D. (2012). 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, 13*(7), 1231-1256.

14. XU lixin, Ding yun, Lei chaofeng, Jiang weipeng/ The Use of advance Platelet-Rich Fibrin during Immediate Implantation for the Esthetic Replacement of Maxillary Anterior Segment with Chronic Apical Lesion (2014). Volume 3 Issue 9, September 2014. P. 1368-1372

15. Yilmaz, S., Karaca, E. O., Ipci, S. D., Cakar, G., Kuru, B. E., Kullu, S., & Horwitz, J. (2013). Radiographic and histologic evaluation of platelet-rich plasma and bovine-derived xenograft combination in bilateral sinus augmentation procedure. *Platelets, 24*(4), 308-315.

УДК 616:31.64.:18:-56

**РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ PRF (L-PRF) ТА PRP З МЕТОЮ ПОКРАЩЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ ТА АУГМЕНТАЦІЙНИХ ВТРУЧАНЬ**

Костенко Є.Я.<sup>1</sup>,Белей О.Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – доктор медичних наук, професор, декан стоматологічного факультету, професор кафедри ортопедичної стоматології ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна.

<sup>2</sup> - аспірант кафедри ортопедичної стоматології ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна.

**Резюме.** Враховуючи аутологічну природу PRF (L-PRF) та PRP та повну біологічну безпечність їх використання, як і схожість по клітинному складу, виникає питання значимості різниці ефективності їх застосування з точки зору досягнення успішних клінічних результатів ятрогенних втручань. В ході проведеного ретроспективного аналізу вдалось встановити вищі показники ефективності використання L-PRF у порівнянні із PRP, що було засвідчено результатами попередньо проведених досліджень. На користь вищої ефективності L-PRF свідчать показники зниження рівня редукції кісткової тканини в періімплантатній області, докази гістологічного формування кісткової тканини, позитивний вплив даного біоматеріалу на показники рожевої естетики та достатня кількість відповідних чисельних даних, отриманих в ході порівняння досліджуваних та контрольних груп досліджень різного дизайну. Очевидно, що подібний ефект L-PRF може бути обґрунтований пролонгованою дією даного деривату плазми крові, пов'язаною із особливістю його збагаченої фібринової структури та чистотою приготування згустку.

**Ключові слова:** дентальна імплантація, ефективність використання L-PRF та PRP, аугментаційні втручання.