

ПЛАЗМА, ОБОГАЩЕННАЯ ТРОМБОЦИТАМИ (PRP) В ОРТОПЕДИИ И ТРАВМАТОЛОГИИ

Обзор

Теория

Результаты исследований

Рекомендации по применению



PRP Lab
WE PROTECT YOUR QUALITY OF LIFE



Компания “РусВиск” предлагает Вашему вниманию обзор результатов применения методики PRP в ортопедии за последние годы.

На наш взгляд в обзоре отображены актуальные моменты как по основам теории, так и по обзору клинического опыта применения методики в мире.

Мы надеемся, данное издание будет полезным дополнением к вашим знаниям для успешного применения методики PRP в практике.

Коллектив компании “РусВиск”

Плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP) в ортопедии и травматологии — Обзор

Введение

В последние годы получили распространение методы лечения различных ортопедических заболеваний и спортивных травм с помощью тромбоцитарно-обогащенной плазмы (PRP). Эти методы позволяют достичь местного биологического улучшения и обеспечивают регенерацию разных типов тканей. PRP представляет собой признанную во всем мире современную стратегию лечения. Небольшие количества плазмы содержат высокие концентрации факторов роста тромбоцитов. PRP и ее различные формы стали одним из лучших методов, способствующих процессу заживления различных тканей. PRP используется в регенеративной медицине, так как содержит два из трех компонентов (факторы роста и скаффолды), необходимые для полной регенерации тканей. Для выбора подходящего метода и техники лечения важно знать точную причину повреждения.

Основными показаниями к применению PRP являются острые и хронические раны, псевдоартроз, повреждения связок и мышц, некоторые виды тендинопатий, остеоартрит, повреждения хрящей.

1.

Тромбоцитарно-обогащенная плазма (PRP) представляет собой признанную во всем мире современную стратегию лечения. PRP появилась в 1950-х годах и в настоящее время применяется во многих областях медицины. Небольшие количества плазмы содержат высокие концентрации факторов роста тромбоцитов, обеспечивающие идеальную среду для регенерации тканей и позволяющие использовать PRP в качестве компонента так называемой биологической терапии. PRP представляет собой аутологичную терапию, которая снижает риск инфекций, передающихся через кровь. PRP и ее различные формы стали одним из наилучших методов, способствующих заживлению различных тканей. Термин «регенеративная медицина» появился в 1990-е годы. Многие исследования, связанные с изучением стволовых клеток, факторов роста и внеклеточного матрикса, свидетельствуют в поддержку развития этой новой философии лечения. Применение PRP отличается от классической тканевой

инженерии, где ткань регенерируется *ex vivo*. Здесь основная идея – это регенерация полностью функциональной ткани на месте, в то время как поврежденная ткань обеспечивается клеточными элементами, а процесс управляется локальными факторами. PRP, по всей видимости, является основным источником аутологичных продуктов в регенеративной медицине, а также является исходным материалом и лежит в основе процесса заживления наряду со скаффолдами и стволовыми клетками [1]. PRP используется в регенеративной медицине, так как содержит два из трех компонентов (факторы роста и скаффолды), необходимые для полной регенерации тканей. В этом обзоре обсуждаются современные исследования механизмов действия PRP при хирургических и нехирургических вмешательствах (при лечении травм сухожилий, повреждений хрящей, травм мышц, хрящевых и костных патологий и при заживлении ран).

2. Биология тромбоцитов

Тромбоциты - это клетки крови, которые образуются в процессе гемопоэза. Они состоят из цитоплазматических фрагментов длинных отростков мегакариоцитов и представляют собой небольшие дисковидные безъядерные клетки [2]. Эти отростки входят в синусоиды костного мозга и там под действием сдвигающей силы кровотока фрагментируются на новые тромбоциты [3]. Продолжительность их циркуляции в крови составляет 5-9 дней, а основным механизмом клиренса является выведение через клетки Купфера и гепатоциты. Известно, что функциональная активность тромбоцитов изменяется в зависимости от их размера и возраста, поскольку более молодые и более крупные тромбоциты обладают более эффективным гемостатическим действием в отличие от более мелких и более старых клеток [5,6,7]. Тромбоциты имеют размер от 1 до 4 мкм в диаметре, и, несмотря на отсутствие ядра, содержат различные органеллы. Они имеют форму дискоида или эллипсоида и имеют три различимые зоны: периферийную или внешнюю зону, зону органелл и цитозольную зону.

Периферийная зона – это наружная оболочка тромбоцита, которая содержит антигены, гликопротеины и различные ферменты. Эта зона связывает тромбоциты с другими клетками и внутренней выстилкой кровеносных сосудов. Большие количества белков плазмы и коагуляционных факторов прочно связываются с этой оболочкой. Внутри оболочки присутствуют белки. Оболочка содержит двойной слой фосфолипидов, холестерина и гликолипидов. Гликопротеины имеют ряд специфических рецепторов к определенным коагуляционным факторам, таким как GPIb (рецепторы тромбина), и фактору фон Виллербанда. Гликопротеины IIb и IIIa образуют комплекс GPIIb/IIIa, который действует как рецептор фибриногена. Эти гликопротеины влияют на процессы адгезии и агрегации тромбоцитов [8].

Зона органелл – эта зона состоит из множества структур, таких как плотные гранулы, альфа-гранулы, аппарат Гольджи, плотная трубчатая система и открытая каналикулярная система, лизосомы и митохондрии.

Плотные гранулы (или плотные тела) представляют собой плотные структуры, содержащие 65% всего аденозиндифосфата и аденозинтрифосфата тромбоцитов. Они

также содержат серотонин, пиррофосфат, антиплазмин и большие количества кальция, необходимые для агрегации тромбоцитов [8-10].

Альфа-гранулы содержат различные факторы роста (фактор роста тромбоцитов (ФРТ), трансформирующий фактор роста бета (ТФР-β) и т.п.) и факторы свертывания крови. Эти гранулы содержат многие из 30 биологически активных белков, играющих ключевую роль в гемостазе, который считается первой стадией заживления ран [11,12].

3. Функции тромбоцитов

Помимо участия в гемостазе, тромбоциты также имеют другие функции. Для гемостаза необходимо взаимодействие трех основных механизмов: сосудистого ответа, активности тромбоцитов и образования тромбов. Когда тромбоциты не активированы различными раздражителями, они присутствуют в кровотоке в состоянии покоя в форме диска. Раздражителями могут быть физические или химические факторы, или комбинация тех и других. К основным факторам, которые активируют тромбоциты крови *in vivo*, относятся субэндотелиальный коллаген, образующийся в ране в результате травмы, наряду с фактором фон Виллебранда (vWF), а также тромбин, аденозиндифосфат или их комбинация.

Согласно Mehta et al., при повреждении ткани происходит нарушение целостности сосудов, в результате чего тромбоциты активируются и образуют тромбоцитарные пробки и сгустки крови. Так протекает процесс естественного гемостаза. Возникающие в результате этого естественного процесса гематомы состоят из 95% эритроцитов, 4% тромбоцитов и 1% лейкоцитов. Анализ сгустка из тромбоцитарно-обогащенной плазмы показывает значительные различия в составе по сравнению с естественным сгустком: 95% тромбоцитов, 4% эритроцитов и около 1% лейкоцитов [15].

Тромбоциты также имеют негемостатические функции. В дополнение к их основной роли в гемостазе, тромбоциты участвуют во многих негемостатических процессах. Они выделяют множество разных субстанций [16]. На внешнем слое тромбоцитов присутствует множество поверхностных рецепторов, включающих в себя адгезионные белки, цитокины и липополисахарид [17]. Интересен тот факт, что тромбоциты также выделяют различные субстанции в зависимости от раздражителей, посредством которых они активируются [16,18]. Альфа-гранулы содержат множество субстанций, обладающих прямо противоположным действием. Это говорит о возможности существования механизма специфического высвобождения только определенного содержимого гранулы, что, однако, еще недостаточно изучено [19,20]. Одним из наиболее отличительных признаков тромбоцитов является их действие при воспалении, иммунном ответе и восстановлении тканей [7].

4. Тромбоцитарно-обогащенная плазма (PRP)

PRP как понятие можно представить как объемную долю плазмы крови с повышенной концентрацией тромбоцитов по сравнению с исходной сывороткой. В тромбоцитарнообогащенной плазме, помимо концентрата тромбоцитов, также

присутствует не большое количество лейкоцитов и других компонентов крови. Идеальной является концентрация 1 407 640 клеток на микролитр (со стандартным отклонением 320 100) [21]. Это значение соответствует количеству тромбоцитов, примерно в пять раз превышающему нормальное содержание тромбоцитов в крови, которое обычно составляет от 150 000 до 350 000 клеток на микролитр (приблизительное среднее значение около 200 000 клеток на микролитр) [22].

Marx et al. предполагают, что для эффективной терапии с помощью PRP приблизительное количество тромбоцитов должно составлять около 1000×10^3 тромбоцитов на микролитр в 5 мл плазмы [23,24]. Jacobson et al. исследовали влияние более чем пятикратной концентрации тромбоцитов и предположили, что инициация ангиогенеза происходит при концентрациях тромбоцитарно-обогащенной плазмы от 1500×10^3 тромбоцитов на микролитр и продолжается при концентрации до 3000×10^3 тромбоцитов на микролитр. Интересно, что при концентрациях 5000×10^3 тромбоцитов на микролитр наблюдается ингибирование ангиогенеза. Авторы пришли к выводу, что для определения оптимальной концентрации для применения при определенных патологиях необходимы дополнительные лабораторные исследования. **Концентрация менее 300×10^3 тромбоцитов на микролитр считается низкой, 300800×10^3 тромбоцитов на микролитр считается средней, а концентрация $> 800 \times 10^3$ тромбоцитов на микролитр считается высокой [7,25].**

PRP- это аутологичная терапия, которая стимулирует заживление тканей и оказывает положительное влияние на процессы восстановления. Она обеспечивает высокую концентрацию тромбоцитов в небольшом объеме плазмы. После активации тромбоцитов происходит их агрегация с высвобождением содержимого твердых гранул и альфа-гранул [30,31]. В клинических условиях преобразование протромбина в тромбин осуществляют с помощью дихлорида кальция, в результате чего происходит активация тромбоцитов. Еще один способ – это использование аутологичного или бычьего тромбина [25]. Тем не менее некоторые источники сообщают об опыте применения PRP без использования активатора, и придерживаются эндогенной теории активации тромбоцитов .

После дегрануляции, тромбоциты высвобождают свое содержимое, и начинается каскад событий. Происходит восстановление нормального коллагена. Процесс восстановления коллагена состоит из следующих этапов: воспаление, пролиферация и ремоделирование [33,34]. Каждый из этих этапов необходим для восстановления нормальной функции ткани.

Первый этап может длиться до трех дней. На этом этапе выделяются факторы роста. Затем в рану проникают фибробласты и, начинается второй этап заживления раны. На этом этапе наблюдаются дифференциация фибробластов и неоваскуляризация. На третьем этапе происходит созревание и укрепление коллагена, и этот процесс может длиться более года [33-35].

5. Каскад заживления раны

Заживление ран является сложным процессом, который включает в себя последовательность событий, начинающихся с момента травмы и длящихся несколько месяцев, и который можно разделить на три фазы: воспаление, пролиферация и ремоделирование [10,36,37].

В фазе воспаления каскад заживления начинается с активации и агрегации тромбоцитов и образования фибринового матрикса. В процессе дегрануляции тромбоцитов выделяются цитокины, которые управляют процессом заживления. Посредством гемостаза цитокины вовлекают в процесс лейкоциты, которые мигрируют в поврежденную область. Первыми лейкоцитами, вовлекаемыми в процесс и ответственными за первоначальную очистку раны, являются нейтрофилы, которые устраняют из нее продукты жизнедеятельности бактерий и клеток [36,38,39].

В фазе пролиферации, которая длится следующие несколько дней, в область раны мигрируют моноциты под влиянием химических сигналов факторов роста. Циркулирующие моноциты вызывают дифференциацию макрофагов. Макрофаги также выполняют сигнальную функцию и функцию модуляции тромбоцитов. Постепенно в поврежденной области снижается количество тромбоцитов. Макрофаги очищают область раны в процессе фагоцитоза и выделяют факторы, отвечающие за образование грануляционной ткани из фибробластов. На этом этапе под влиянием факторов роста и тромбина также начинается ангиогенез. С восстановлением клеток сосудистого эндотелия также развиваются новые сосуды. Происходит активация клеток эндотелия тромбином и одновременно обеспечивается процесс взаимодействия, который ограничивает интенсивность образования новых сосудов [40]. В этой фазе также появляются мезенхимальные стволовые клетки, дифференцировка которых происходит в определенных тканях, таких как кости, хрящи или сосудистые ткани, под действием химических сигналов [36,38,39].

В фазе ремоделирования количество коллагена сокращается, и наблюдается схождение краев раны. Уменьшается плотность клеток и васкуляризация, удаляется избыточный матрикс, а коллагеновые фибриллы располагаются вдоль линий напряжения, увеличивая прочность вновь образованной ткани [10]. Накопленная грануляционная ткань ремоделируется или медленно превращается в специфическую ткань, например, в кожную или костную [36,38,39].

6. Факторы роста тромбоцитов

Некоторые факторы роста присутствуют в альфа-гранулах тромбоцитов. Выход моноцитов, нейтрофилов, фибробластов, мезенхимальных стволовых клеток и остеобластов в поврежденную ткань происходит в результате хемотаксической активности доступного фактора роста. Такой активностью обладает фактор роста тромбоцитов (ФРТ). Этот фактор роста влияет на митогенез фибробластов и клеток гладкой мускулатуры. ФРТ улучшает образование волокнистой ткани, участвует во всех трех фазах каскада заживления раны, а также значительно влияет на ангиогенез и

повторную эпителизацию. Другим важным фактором роста является трансформирующий фактор роста-бета (ТФР-β). Он воздействует на связь между фибронектинами, влияет на клеточную миграцию, пролиферацию и репликацию и присутствует при воспалительных процессах [41].

На процессы заживления хронических ран и внутривенного окостенения значительно влияет фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС). Он также активно участвует в ангиогенезе [13, 42]. Следующим фактором, участвующим в заживлении хронических ран, является эпидермальный фактор роста (ЭФР). Он также влияет на митогенез клеток эндотелия, фибробластов и кератиноцитов [42]. Фактор роста гепатоцитов (ФРГ) присутствует в различных тканях (тканях нескольких типов эпителия, печени, легких, почек и опухолей). Он влияет на регенерацию тканей и обладает морфогенными, митогенными, антиапоптогическими и нейротрофными свойствами [38,43-46].

8. PRP при остеоартрите

Дефекты хряща и самое распространенное заболевание суставов, остеоартрит (ОА), характеризуются дегенерацией суставного хряща, которая в конечном итоге приводит к разрушению сустава [50]. Существует несколько методов лечения ОА, к которым относятся физические упражнения, контроль веса, иммобилизация, нестероидные противовоспалительные средства, инъекции кортизона и введение в сустав препаратов, улучшающих скольжение суставных поверхностей. Для более эффективного контроля симптомов необходимо биохимическое воздействие на патологический процесс. Между различными цитокинами возникает дисбаланс, который приводит к увеличению количества протеолитических ферментов, вызывающих разрушение хряща [25,63-65]. Восстановление поврежденного суставного хряща и дефектов кости представляет для врача-ортопеда серьезную проблему, связанную с ограниченными регенеративными возможностями хряща и ограниченным наличием адекватного заменителя костей. Повреждения хряща лечат с помощью микрофрактурирования, хирургической обработки и трансплантации [42]. Результаты применения этих методов пока неудовлетворительные, и в большинстве случаев эти методы приводят к отложению в месте дефекта волокнистой соединительной ткани с низкой механической прочностью [56,66]. Как правило, PRP широко применяется в лицевой, челюстнолицевой и пластической хирургии в ортопедии и травматологии. При использовании PRP наблюдается высокая концентрация факторов роста в единице объема и ускорение процесса регенерации в пораженном артрите хряще. В дальнейшем PRP стимулирует местную клеточную активность. Этот метод является экономичным и не сопровождается побочными эффектами или рисками для пациента [33,67].

Наличие концентрированных факторов роста модулирует фенотипическую экспрессию хондроцитов. Это способствует их восстановлению. ТФР-β играет важную роль в дифференцировке стволовых клеток в хондроциты. Улучшается синтез хрящевого матрикса. ФРТ и ИФР являются ключевыми элементами процесса восстановления,

поскольку первый стимулирует пролиферацию хондроцитов, а второй увеличивает синтез макромолекул протеогликанов. Таким образом, повышается прочность хряща [30,56]. PRP стимулирует не только клеточную активность, но и процесс регенерации и восстановления, а также ускоряет восстановление кости и хряща при применении биоматериалов [68,69]. Для устранения дефектов хряща необходимо применять не только PRP, но и правильно подобранный биоматериал, который имеет такие же характеристики, как и природная ткань, и способствует клеточной адгезии, пролиферации и дифференциации [56].

Согласно Hunziker et al., ТФР- β усиливает хондрогенез [24,70], в то время как Kop et al. документально подтвердили усиление пролиферации хондроцитов после применения PRP с убедительным клиническим эффектом у пациентов с дегенеративным ОА коленного сустава [24,25,70,71]. Результаты опубликованной работы Kop et al., оценивающей применение PRP для лечения 115 коленных суставов, пораженных артритом, продемонстрировали улучшение функционального статуса и оценки интенсивности боли, «которые оставались положительными на протяжении 6 месяцев, с очень небольшим снижением баллов оценки через 1 год». Также было отмечено, что исходы были лучше при более ранних стадиях артрита и у более молодых пациентов [25,72].

Qi et al. поделились результатами лечения костно-хрящевых дефектов у кроликов с помощью PRP и биоразлагаемых коллагеновых скаффолдов. PRP помещали в коллагеновые скаффолды (0,05 мл БОТП/скаффолд), а затем имплантировали в костнохрящевые дефекты (4 x 3 мм), образованные в борозде надколенника бедренной кости кролика. Оценка тканей была выполнена через 6 и 12 недель посредством гистологического анализа и механического теста на вдавливание. Результаты обоих периодов наблюдения были более благоприятными и показали, что PRP обладает способностью стимулировать регенерацию критических дефектов хряща [56,73].

Согласно Patel et al., которые провели исследование с 1-м уровнем достоверности доказательств, PRP обладает превосходным эффектом по сравнению с плацебо у пациентов с различными степенями ОА коленного сустава. Авторы оценивали 78 пациентов (156 коленных суставов) и отметили, что PRP облегчал симптомы ОА по сравнению с инъекцией физиологического раствора, используемого в качестве контроля. Пациентов наблюдали до 6 месяцев. Результаты показали, что PRP способствует улучшению гомеостаза и функции коленного сустава [74,75].

В 2012 году Sanchez et al. опубликовали в Журнале артроскопии исследование с 1-м уровнем достоверности доказательств, в котором применялись инъекции PRP в сравнении с гиалуроновой кислотой. В этом исследовании 176 пациентов были рандомизированы в группы трехкратного еженедельного лечения PRP (8 мл с интервалом в одну неделю) или инъекций гиалуроновой кислоты. Исследование имело адекватный дизайн, (до 6 месяцев наблюдения). Исследование было признано лучшим рандомизированным клиническим испытанием (с 1-м уровнем достоверности доказательств) 2012 года, предоставившим полезные фундаментальные рекомендации по изучению эффектов PRP [74,77,78].

В литературе по ортопедии и травматологии отсутствует стандартизация методов лечения, поэтому в большинстве работ PRP применяли 3-5 раз с интервалами от 1 до 3 недель между процедурами без стандартизации применяемого объема и идеального метода концентрирования тромбоцитов [74].

Важными для лечения PRP факторами являются количество тромбоцитов, степень повреждения хондроцитов, общее состояние пациента в сочетании с психосоциальными факторами. Неплохо было бы исследовать, поддерживает ли PRP баланс между анаболизмом и катаболизмом, и, если да, какое влияние PRP оказывает на синовиальный слой.

Ранние стадии ОА можно лечить путем внутрисуставного введения PRP. С возрастом и прогрессированием заболевания результаты лечения ухудшаются. Khoshbin et al. сравнили внутрисуставное введение PRP с инъекциями гиалуроновой кислоты и нестероидных средств и сообщили, что последовательные внутрисуставные инъекции PRP могут оказывать благоприятное действие на взрослых пациентов с остеоартритом легкой и средней степени тяжести в течение 6 месяцев и более [80].

9. Тендинопатии

Эффективность PRP при лечении тендинопатий была широко изучена в исследованиях, предоставивших в основном положительные результаты (как *in vitro*, так и *in vivo*). Другие исследования, проведенные на культурах клеток лошадей и человека, также подтверждают эффективность использования PRP для лечения тендинопатий [82,83]. Увеличение экспрессии коллагеновых генов в культурах клеток сухожилий при использовании PRP было описано в исследовании Schnabel et al [84]. Аналогичные результаты продемонстрировали в своем исследовании Mishra и Pavelko. Данные результаты заключались в снижении интенсивности боли у 15 пациентов с хроническим локтевым тендинитом после однократного применения PRP[85]. В группе, получавшей PRP, у 93% пациентов наблюдалось снижение интенсивности боли. Schepull et al. опубликовали первое рандомизированное клиническое исследование применения PRP при полных разрывах сухожилий лодыжки. Эластичность оценивали через 7 недель, а функциональные оценки выполняли через 1 год [86].

Creaney et al. в недавно проведенном исследовании установили, что пациенты с резистентной к лечению локтевой тендинопатией также подходят для лечения PRP [87]. По данным проведенного Peerbooms et al. двойного слепого исследования, использование PRP в лечении хронического латерального эпикондилита было более эффективным, чем инъекции кортикоидов [88].

Значительное улучшение статистических результатов через 1 год наблюдалось в группе, получавшей PRP, по сравнению с группой, получавшей кортикостероиды, в которой улучшение наблюдалось только в начале лечения. **Можно сделать вывод, что PRP, используемая в дополнение к консервативным методам, представляет собой жизнеспособную альтернативу лечению рефрактерных тендинопатий** (что было подтверждено в южнокорейском исследовании лечения PRP, приведшего к

«увеличению пролиферации клеток, экспрессии генов и синтезу сухожильного матрикса при дегенеративных повреждениях вращательной манжеты плеча») [89].

Другие результаты включают успешное использование PRP (в качестве альтернативы консервативным методам лечения) при повреждениях ахиллова сухожилия в сочетании со стволовыми клетками и при других тендинопатиях у 203 пациентов (эпикондилит, тендинит надколенника, тендинит ахиллова сухожилия (седалищного бугра), подошвенный фасцит, тендинит локтевых сгибателей запястья, тендинит гусиной лапки коленного сустава, тендинит двуглавой мышцы бедра, тендинит подвздошнопоясничной мышцы, пубалгии у спортсменов и тендинит двуглавой мышцы плеча), чье состояние не улучшалось при проведении консервативной терапии [90]. У этих пациентов применялась локальная инфильтрация PRP с успешным результатом в 75% случаев.

По данным Virchenko и Aspenberg, а также в другом исследовании Eliasson et al. с участием пациентов с разрывом ахиллова сухожилия результаты были лучше при наличии чрескожных швов, введении PRP, при раннем начале физических нагрузок и двигательной активности [83,91,92].

10. Передняя крестообразная связка (ПКС)

Рост популярности методов лечения факторами роста привел к тому, что PRP стали чаще применять для лечения как мягких, так и костных тканей. Несколько исследований сообщают о положительных результатах такого лечения. Sánchez et al. исследовали лечение поврежденных связок, результаты которого были лучше, а количество осложнений было ниже после применения PRP у 100 пациентов с реконструкцией ПКС [93]. Radice et al. исследовали установку трансплантата с PRP и оценивали результаты с помощью МРТ-изображений внутренней части трансплантата ПКС, которые продемонстрировали абсолютно однородное восстановление трансплантата с PRP с сокращением периода восстановления на 48% в экспериментальной группе [83, 94,95].

Реконструкция ПКС и задней крестообразной связки (ЗКС), в частности, в отношении степени эффективности интеграции трансплантата в костный туннель и скорости созревания трансплантата [29,94,96]. После гистологической оценки трансплантатов ПКС Sanchez et al. обнаружили «более благоприятные показатели созревания у трансплантатов ПКС (12 баллов в сравнении с 14 баллами, $p = 0,024$), а также большее количество новой синовиальной ткани, покрывающей трансплантаты, обработанные тромбоцитами (77% случаев), по сравнению с контрольными трансплантатами, не обработанными тромбоцитами (40%)» [93].

11. Мышцы

Был проведен ряд исследований влияния PRP на мышечную ткань. Например, Shen et al. установили, что воспалительную фазу заживления скелетных мышц контролируют факторы роста, макрофаги и продукты пути ЦОГ-2 [90]. Согласно Sánchez et al., «клинические преимущества применения факторов роста при физиотерапии,

электротерапии и изометрических упражнениях под ультразвуковым контролем» у спортсменов заключаются в «уменьшении боли и отека, полном восстановлении функциональных возможностей ранее ожидаемого времени и регенерации мышечной ткани с ультразвуковым контролем результатов». Ни у одного из получивших лечение спортсменов не наблюдалось признаков фиброза и рецидивов травм [65,98].

12. Операции и травмы (аутологичный фибриновый клей)

Фибриновый клей начали использовать для восстановительного лечения еще в начале 20-го века. Основной областью его применения остаются хирургические вмешательства, и клей постоянно модифицируется для достижения более качественных результатов. Фибриновый клей стал предшественником современного лечения с помощью PRP[99].

В ряде исследований показаны преимущества комбинированного лечения фибрином и тромбоцитами. Согласно Everts et al., применение аутологичного тромбоцитарного геля и фибринового герметика при тотальном эндопротезировании коленного сустава приводит к «значительному послеоперационному увеличению уровня гемоглобина, снижает потребность в аллогенной крови и вызывает меньше осложнений при лечении раны», тем самым демонстрируя высокую эффективность этого метода лечения [100].

Sánchez et al. сообщили о результатах выздоровления у 12 спортсменов с полным разрывом ахиллова сухожилия (шесть спортсменов получали лечение плазмой, обогащенной факторами роста), состояние которых восстановилось значительно быстрее по сравнению с контрольной группой и которым потребовалось меньше времени для восстановления диапазона движений и возобновления тренировок [102].

По оценкам, в нескольких исследованиях изучалось действие PRP во время лечения ортопедической травмы [67,103], которые показали, что в качестве лечения часто использовалась комбинация PRP с костным трансплантатом, костным мозгом и различными заменителями кости (трикальцийфосфатом, гидроксипатитовой биокерамикой), а также терапия человеческими мезенхимальными стволовыми клетками в остеокондуктивной среде (тромбоцитарный гель применялся для усиления образования новой костной ткани путем модуляции и стимуляции клеточных медиаторов заживления) [67,103-105].

Другие исследования описывают действие биологического материала при гемостазе после полной замены сустава. Согласно данным о «98 процедурах тотального эндопротезирования коленного сустава», в 61 случае PRP применялась в периоперационном периоде путем нанесения на ткани и на швы раны в конце процедуры». Результаты показали значительное ускорение восстановления и улучшение общей подвижности и качества жизни у пациентов, получавших PRP. Причиной такого быстрого выздоровления было признано применение PRP непосредственно после операции по эндопротезированию коленного сустава. PRP «герметизирует» ткань и доставляет тромбоциты непосредственно в рану, где немедленно начинается процесс регенерации [106].

PRP можно применять у пациентов с переломами или при процедурах тотального эндопротезирования. С внедрением новых имплантатов на бесцементной основе использование PRP в области между имплантатом и костью может ускорить процесс его интеграции в кость и улучшить фиксацию имплантата [38].

13. Применение PRP в лечении хронических ран

Заживление кожных ран – это очень интенсивный процесс, включающий в себя ряд таких явлений как гемостаз, воспаление, образование грануляционной ткани, эпителизация, неоваскуляризация, синтез коллагена и сокращение раны. Несколько исследований показывают, что при хронических ранах происходит истощение факторов роста. Тромбоциты имеют тенденцию к агрегации при активации, которая играет важнейшую роль в заживлении кожи. Тромбоциты высвобождают факторы роста, молекулы адгезии и липиды, которые регулируют процессы миграции, пролиферации, а также функцию кератиноцитов, фибробластов и клеток эндотелия [47].

Кожные раны определяют как отсутствие ткани с поражением эпидермиса и дермы и в некоторых случаях жировой ткани и мышечной фасции. В таких случаях естественной регенерации не происходит, и поврежденная ткань преобразуется в фиброзные рубцы [48, 49]. Кожные раны встречаются с частотой 0,78%, и на их лечение тратятся огромные средства.

Согласно Zhu et al., хронические кожные раны довольно часто встречаются в развивающихся странах. Иногда встречаются раневые инфекции. Традиционное лечение с применением различных известных методов и средств оказывается недостаточным из-за нехватки факторов роста. У таких пациентов применяют перевязки и хирургическую обработку раны, однако эти стратегии не приводят к значительному улучшению исходов [50].

Появлению кожных ран способствуют различные этиологические факторы, такие как хронические венозные заболевания, болезнь периферических артерий, невропатия, артериальная гипертензия, физическая травма, гематологические нарушения, кожные инфекции, воспалительные заболевания, новообразования, ятрогенные изменения и изменения, связанные с питанием [48,49,51].

PRP применяется для стимуляции заживления ран на молекулярном и клеточном уровнях в течение последних двух десятилетий [48, 52]. Martinez-Zapata et al. в своем систематическом обзоре продемонстрировали регенерацию тканей при челюстнолицевых операциях, хронических язвах и хирургических ранах [53]. Weglein et al. провели оценку исследований лечения диабетических ран и еще в одном исследовании изучали заживление хронических ран [24]. Carter et al. оценивали заживление ран при применении PRP и заживление ран в контрольных группах (с обычным лечением раны) и сообщили ряд полученных показателей [48,52].

Эти исследования показали, что PRP эффективно стимулировала заживление медленно заживающих ран. В одном исследовании Martinez-Zapata et al. сообщили, что процент случаев полного заживления ран, обработанных PRP, был выше по сравнению с

контрольной группой. Carter et al. выполнили мета-анализ статей, посвященных хроническим ранам, и подтвердили, что использование обогащенной тромбоцитами плазмы способствует полному заживлению раны по сравнению с контрольными группами [9,19,43]. Villela et al. в своем исследовании пришли к аналогичным заключениям, причем одно из таких заключений позволило сделать вывод о том, что PRP является средством выбора для лечения ран [48,21].

Трудноизлечимыми считаются раны, которые не заживают в течение четырех недель при лечении стандартными для конкретной патологии методами. Хроническая рана – это рана, которая не заживает в течение трех месяцев. Большое значение имеет оценка каждой раны.

Было проведено много исследований по патофизиологии ран. Заживление кожных ран представляет собой интенсивный процесс, сопровождаемый рядом таких событий как гемостаз, воспаление, образование грануляционной ткани, образование новых сосудов, синтез коллагена, эпителизация и сокращение раны. В многочисленных отчетах сообщается об истощении факторов роста при хронических ранах в результате снижения выработки и высвобождения, секвестрации или деградации данных факторов. Эти механизмы могут быть комбинированными [48,54].

Агрегация тромбоцитов оказывает четко выраженное действие на процесс заживления кожных ран. В ходе этого процесса высвобождаются факторы роста, наблюдается адгезия молекул и липидов, отвечающих за регуляцию клеточной миграции, пролиферации и функции кератиноцитов, фибробластов и клеток эндотелия [11,55].

PRP обладает важной антимикробной и иммунорегуляторной активностью, которую обеспечивают лейкоциты [56,57]. Обзор исследований с использованием различных препаратов, обогащенных тромбоцитами, свидетельствует о значительном прогрессе в лечении хронических ран.

Anitua et al. представили результаты открытого рандомизированного исследования по оценке влияния PRP на лечение хронических язв у 14 пациентов. Авторы сообщили о хорошем лечебном эффекте в 80% случаев после 8 недель лечения по сравнению с 20% в контрольной группе. Хорошие результаты лечения авторы объясняли высокими концентрациями факторов роста [48,54].

Marté-Mestre et al. сообщили о излечении хронических сосудистых язв при применении PRP у 12 из 14 пациентов со средним периодом лечения 2,93 месяца (средний диапазон от 0,5 до 7 месяцев) [48,58].

Dellinger и Britton применяли аутологичный гель с тромбоцитами и сообщили о положительных результатах лечения без осложнений с сокращением длительности периода заживления (5-8 недель), независимо от размера раны. Авторы наблюдали снижение риска ампутации и улучшение качества жизни [22,48]. Преимущество PRP выразалось в отсутствии побочных эффектов [59].

Margolis et al. в ретроспективном групповом исследовании невропатических ран у пациентов с диабетической стопой выявили более высокую эффективность PRP в сравнении с традиционными методами лечения, при этом эффект был более очевидным при тяжелых ранах [48,60].

PRP можно применять для лечения различных хронических кожных ран, особенно когда стандартная традиционная терапия недостаточно эффективна или когда хирургическое лечение не является возможным. PRP сокращает продолжительность лечения, стоимость лечения и сроки пребывания в больнице. Процедуру можно проводить в амбулаторных условиях. После начала лечения уменьшается интенсивность боли в ране, снижается риск передаваемых через кровь заболеваний, восстанавливается процесс заживления раны, активизируется местный иммунитет [61,62].

14. Заключительные комментарии

В последние годы получили распространение методы лечения различных ортопедических заболеваний и спортивных травм с помощью PRP. Эти методы позволяют достичь местного биологического улучшения и обеспечивают регенерацию разных типов тканей. PRP несомненно является одним из таких методов лечения. Согласно Werner и Cramer, тромбоциты являются клетками, играющими наиболее важную роль в восстановительных процессах в организме [74].

В последнее время благодаря научным исследованиям и разработкам появилась новая перспектива в отношении понимания «ортобиологических» методов лечения и процесса заживления повреждений [38].

Ряд исследований показывает, что тромбоциты также обладают другими функциями. Их связывают с высвобождением биоактивных белков и факторов роста. Биоактивные белки, а также факторы роста улучшают регенерацию тканей и процесс заживления.

PRP – это первая настоящая биологическая терапия, покорившая ортопедию. Благодаря простоте применения и стабильно высокому профилю безопасности PRP стала предпочтительным вариантом для большинства врачей и их пациентов во всем мире. При повреждениях опорно-двигательного аппарата в результате травмы процесс заживления ран занимает более длительное время, и часто состояние пациента восстанавливается не полностью. Для спортсменов быстрое и эффективное восстановление имеет особое значение. Поэтому все методы лечения, которые ускоряют процесс восстановления, приобретают фундаментальную значимость. Многие различные патологии можно лечить с помощью PRP.

PRP, изначально применяемую для лечения спортсменов, стали постепенно внедрять в обычную медицинскую практику. PRP стала еще одним вариантом лечения в дополнение к консервативным методам. Некоторые хирургические манипуляции, такие как трансплантаты, лекарственные средства и физиотерапия, могут влиять на результаты лечения.

«Согласно рекомендациям Международного олимпийского комитета (МОК), PRP используется для местного лечения повреждений легкой или средней степени тяжести, не требующих хирургического вмешательства, или во время операций» [107].

Основными показаниями к применению являются острые и хронические раны, псевдоартроз, повреждения связок и мышц, некоторые виды тендинопатий, остеоартрит, повреждения хряща. Начиная с 2007 года, PRP используется во время практически всех операций [108].

PRP представляет собой аутологичный биологический материал, поскольку ее действие напрямую связано с общим клиническим состоянием пациента. Для выбора подходящего метода и техники лечения важно знать точную причину повреждения. Однако для достижения более весомых результатов необходима стандартизация протоколов лечения PRP и долгосрочного наблюдения, которые ответят на некоторые вопросы, касающиеся долговременности этих процедур и любых возможных их модификаций.

Для дальнейшего улучшения результатов применения PRP при различных патологиях необходимы дополнительные новые исследования. Они помогут понять различные этапы процесса заживления и выявят возможности применения PRP у пациентов в повседневной медицинской практике.

Информация об авторах

Пенчо Косев и Цветан Соколов

Клиника ортопедии и травматологии, МНАТ – Русе, Болгария

Список цитируемой литературы:

- [1] Cugat R. Lecture Foreword I. In: Lana JF (ed), Platelet-Rich Plasma Regenerative Medicine: Sports Medicine, Orthopedic, and Recovery of Musculoskeletal Injuries, Springer. 2014;5-6. DOI: 10.1007/978-3-642-40117-6.
- [2] Machlus KR, Italiano JE Jr. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. *J Cell Biol.* 10 Jun 2013;201(6):785-96. DOI: 10.1083/jcb. 201304054.
- [3] Thon JN, Macleod H, Begonja AJ, Zhu J, Lee KC, Mogilner A, Hartwig JH, Italiano JE Jr. Microtubule and cortical forces determine platelet size during vascular platelet production. *Nat Commun.* 2012;3:852. DOI: 10.1038/ncomms1838.
- [4] Grozovsky R, Hoffmeister KM, Falet H. Novel clearance mechanisms of platelets. *Curr Opin Hematol.* 2010;17(6):585–589. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32833e7561.
- [5] Hartley PS. Platelet senescence and death. *Clinical laboratory.* 2007;53(3–4):157–166.
- [6] Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets. VI. correlation of platelet function with platelet volume. *Blood.* 1978;51(2):307–316. DOI: <http://dx.doi.org/>.
- [7] Textor J. Platelet-Rich Plasma (PRP) as a Therapeutic Agent: Platelet Biology, Growth Factors and a Review of the Literature. In: Lana JF(ed), Platelet-Rich Plasma, PlateletRich Plasma Regenerative Medicine: Sports Medicine, Orthopedic, and Recovery of Musculoskeletal Injuries, Springer. 2014;61-81. DOI: 10.1007/978-3-642-40117-6.
- [8] Bittencourt CH, Bittencourt PB, Neto OAL, Arenas GCF. The Use of Platelet-Rich Plasma in Orthopaedic Injuries. In: Lana JF(ed), Platelet-Rich Plasma Regenerative Medicine: Sports Medicine, Orthopedic, and Recovery of Musculoskeletal Injuries, Springer. 2014;147. DOI: 10.1007/978-3-642-40117-6.
- [9] Hanson SR, Harker LA. Blood coagulation and blood-materials interactions. In: Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE (eds) Biomaterials science. An introduction to materials in medicine. Academic Press, San Diego. 1996;193–199.
- [10] Pietrzak WS, Eppley BL. Platelet-rich plasma: Biology and new technology. *J Craniofac Surg.* 2005;16(6):1043–1054.
- [11] Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004;91(1): 4–15.
- [12] Harrison P, Cramer EM. Platelet alpha-granules. *Blood Rev.* 1993;7(1):52–62.

Полный список литературы на PRPLab.ru в разделе публикации.

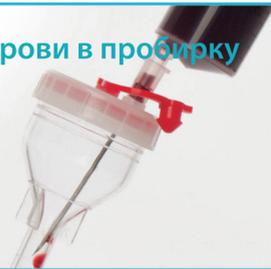
1 Забор крови

Заберите в шприц объемом 20 мл. антикоагулянт (1,5 мл цитрата натрия), далее заберите этим же шприцом 13,5 мл крови.



2 Введение крови в пробирку

Введите забранную кровь в пробирку YCELLBIO. (следуйте инструкции по применению).



3 Центрифугирование

Вставьте заполненную пробирку в центрифугу, разделите кровь на три фракции.



4 Забор плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP)

Заберите 2 мл PRP в шприц для последующей инъекции.



Памятка пациенту перед лечением обогащенной тромбоцитарной аутоплазмой

- Следует избегать приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) за неделю до и в течение недели после процедуры, чтобы не блокировать эффекты ростовых факторов, содержащихся в PRP;
- Перед процедурой проконсультируйтесь с врачом, если Вы страдаете заболеваниями крови и/или сердечно — сосудистой системы;
- Предупредите врача, если Вы страдаете от анемии;
- До процедуры воздерживайтесь от курения и употребления алкоголя.
- Перед процедурой включите в Ваш рацион больше фруктов, особенно содержащие витамин С;
- Перед процедурой постарайтесь хорошо отдохнуть и выспаться
- По возможности избегайте стресса

От состояния пациента напрямую зависит результативность извлечения PRP.

В случае, если состояние пациента была неудовлетворительным, возможно нечеткое выделение слоя PRP после центрифугирования.



PRP Lab

WE PROTECT YOUR QUALITY OF LIFE

Преимущества PRP методики от “РусВиск”

- **Высокая клиническая эффективность методики**
- **Клиническая поддержка на ежедневной основе**
- **Возможность апробации/тренинга**
- **Ценовая доступность для клиники и пациента**

Пробирка «YCELLBIO» имеет регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 08 декабря 2014 года № РЗН 2014/2149 на территории Российской Федерации.

С более детальной информацией о методике Вы можете ознакомиться в прикрепленном файле.

www.prplab.ru

ООО «РУСВИСК»

119334, Москва, Андреевская набережная 1/1.

+7 495 983 8565