



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Коллектив авторов, 2014

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ И ЗАБОЛЕВАНИЯХ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

С.П. Миронов, А.А. Очкуренко, Г.А. Кесян, С.Н. Савельев,
А.А. Аркадьев, Н.Н. Збарак

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, Москва; МБУЗ Городская больница №1, г. Глазов, РФ

Представлен обзор публикаций, посвященных оценке эффективности богатой тромбоцитами плазмы в лечении различных заболеваний костно-мышечной системы — тендинопатий, остеоартроза, поврежденных связок, сухожилий, мышц и костей. Содержащиеся в ней факторы роста и секреторные протеины способны запускать процессы перестройки и восстановления в измененных тканях. Метод зарекомендовал себя как эффективный, безопасный, лишенный побочных действий и осложнений. Большинство исследователей считают целесообразным проведение рандомизированных контролируемых исследований с целью получения достоверных данных об эффективности методики.

Ключевые слова: богатая тромбоцитами плазма, факторы роста, заболевания костно-мышечной системы, репарация, хондроциты.

Efficacy of Autologous Growth Factors Application in Musculo-Skeletal System Injuries and Diseases

S.P. Mironov, A.A. Ochukrenko, G.A. Kesyan, S.N. Savel'ev,
A.A. Arkad'ev, N.N. Zbarag

Central Institute of Traumatology and Orthopaedics named after N.N. Priorov, Moscow,
Russia; City Hospital № 1, Glazov, Russia

Literature review on the assessment of the efficacy of platelet rich autoplasm for the treatment of various musculo-skeletal system diseases — tendinopathy, osteoarthritis, injuries of ligaments, tendons, muscles and bones is presented. Platelet rich autoplasm contains growth factors and secretory proteins that can start up remodeling and restorative processes in pathologic tissues. The method showed itself to be effective, safe, free from side effects and complications. Most of the research workers consider it reasonable to conduct randomized controlled studies in order to receive reliably data on this methods efficacy.

Key words: platelet rich autoplasm, growth factors, musculo-skeletal system injuries diseases, reparation, chondrocytes.

Согласно данным ВОЗ миллионы людей во всем мире страдают вследствие травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата, которые являются наиболее частой причиной нетрудоспособности и инвалидизации населения [1]. Перечень заболеваний включает в себя более чем 150 различных болезней и синдромов [2]. К 2020 г. ожидается удвоение числа гериатрических пациентов с остеоартрозом, и остеоартроз будет выступать четвертым в числе главных причин нетрудоспособности [1, 3]. В ходе широкомасштабного эпидемиологического исследования распространенности болезней костно-мышечной системы в России в первое десятилетие XXI века установлено, что преобладающим заболеванием является остеоартроз (53,8%), спондилоартрозы составляют 8,8%,

ревматоидный артрит — 6%, подагра — 3%. Последние 10 лет среди причин первичной инвалидности болезни костно-мышечной системы в России стойко занимают 3-е место, причем отмечается рост уровня инвалидности вследствие этого класса болезней, что подчеркивает их социальную значимость [4].

Современный этап развития медицинской науки ознаменован значительным прогрессом в диагностике и лечении повреждений и заболеваний костно-мышечной системы. Появились инновационные технологии, которые позволяют воздействовать на патологический очаг, возникающий в тканях, на клеточном уровне. Одним из методов, посредством которого можно влиять на заживление тканей, является использование богатой тромбо-

цитами аутоплазмы (БТП) [5]. В настоящее время ведутся серьезные фундаментальные научные исследования по изучению влияния БТП на поврежденные и патологически измененные ткани.

Как известно, реакция на повреждение регулируется и координируется медиаторами и клеточными белками, которые сходны в большинстве тканей. Тромбоциты в основном задействованы в фазе раннего воспаления. Важным компонентом тромбоцитов являются α -гранулы, в которых содержатся основные биологически активные амины и факторы роста, непосредственно влияющие на процессы регенерации. Ключевыми активаторами тканевых и клеточных реакций, содержащимися в α -гранулах, являются: тромбоцитарный фактор роста (PDGF), который стимулирует клеточную репликацию, ангиогенез, эпителизацию, способствует формированию грануляционной ткани; трансформирующий фактор роста (TGF β) — способствует формированию внеклеточного матрикса, регулирует метаболизм костной ткани; фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) — стимулирует ангиогенез; эпидермальный фактор роста (EGF) — обуславливает дифференцировку клеток и стимулирует реэпителизацию, ангиогенез и активность коллагеназы; фактор роста фибробластов (FGF) — запускает пролиферацию эндотелиальных клеток и фибробластов, стимулирует ангиогенез [6].

Аутологичность БТП исключает любые риски передачи болезней или возникновение иммунорегуляторных реакций, которые существуют при введении аллотрансплантатов или ксенотрансплантатов [7, 8].

Получение и свойства БТП. Богатая тромбоцитами плазма — это плазма, в которой концентрация тромбоцитов превышает нормальный базовый уровень. Исследования показали, что для достижения клинического эффекта концентрация тромбоцитов в БТП должна в 3–4 раза превышать их уровень в периферической крови и составлять в среднем 1 млн в 1 мкл [9]. Для получения БТП используется цельная венозная аутокровь, которая подвергается однократному или дифференцированному центрифугированию. Из локтевой вены производят забор крови в объеме от 30 до 450 мл, в зависимости от методики, в специальные пластиковые контейнеры или пакеты, содержащие антикоагулянт, которые помещают в центрифугу, где происходит разделение крови на фракции с извлечением плазмы, богатой тромбоцитами. Количество оборотов и время центрифугирования крови варьирует в значительных пределах, что зависит от моделей используемых систем, объема центрифугируемой крови, а также используемой автором методики [10–12]. Конечная цель всех существующих способов — получение жизнеспособных и функциональных тромбоцитов.

Продолжаются исследования по изучению влияния соотношения клеточного состава, концентрации тромбоцитов и способов получения БТП

на морфологию тромбоцитов и клинический эффект. Так, F. Graziani и соавт. [13] установили, что концентрация тромбоцитов в БТП, в 2,5 раза превышающая таковую в периферической крови, является оптимальной для стимуляции фибробластов и остеобластов *in vitro*, тогда как дальнейшее увеличение количества тромбоцитов ведет к снижению активности фибробластов и остеобластов. При центрифугировании следует также учитывать скорость центрифугирования, увеличение которой может привести к преждевременной активации тромбоцитов [14]. M. Nagata и соавт. [15], сравнив плазму, полученную в ходе однократного и двойного центрифугирования, пришли к выводу, что результатом двойного центрифугирования является не только повышение концентрации тромбоцитов в БТП, но и нарушение их морфологии. По их мнению, данные о влиянии БТП на регенерацию тканей должны быть пересмотрены с учетом многих факторов, в том числе и протоколов получения БТП. E. Sundman и соавт. [16] выявили зависимость концентрации факторов роста и катаболических цитокинов от клеточного состава БТП. Установлено, что БТП с пониженным содержанием лейкоцитов стимулировала анаболические эффекты, а с повышенным — катаболические. T. McCarrel и соавт. [17] в эксперименте на лошадях оценили влияние концентрации лейкоцитов в БТП на заживление сухожилия. Было показано, что БТП с высокой концентрацией лейкоцитов способствует запуску выраженной воспалительной реакции, что приводит к формированию грубой рубцовой ткани в области повреждения.

Экспериментальное обоснование и клиническое применение БТП. Довольно понятный механизм воздействия собственных факторов роста на заживление тканей и недорогая простая методика получения БТП выдвинули данный метод лечения в ряд наиболее эффективных и перспективных, который уже нашел применение в различных областях медицины — ортопедии, стоматологии, отоларингологии, нейрохирургии, офтальмологии, урологии, косметологии, кардиохирургии и челюстно-лицевой хирургии и т.д. [18–20]. Несмотря на достигнутые успехи и полученные положительные результаты применения аутологичных факторов роста в лечении ряда заболеваний и повреждений костно-мышечной системы, в настоящее время и у нас в стране, и за рубежом продолжают серьезные фундаментальные и клинические исследования.

E. Anitua и соавт. [21, 22] в работах *in vitro* установили, что применение БТП при повреждении сухожилия вызывает клеточную пролиферацию и стимулирует факторы ангиогенеза. Те же авторы, исследовав человеческие синовиальные клетки, взятые от 10 пациентов с остеоартритом, показали, что введенная в сустав БТП может вызвать увеличение продукции гиалуроновой кислоты, а

также, вероятно, влияет на ангиогенез и пролиферацию клеток.

М. Murray и соавт. [23] в эксперименте на свиньях осуществляли пересечение передней крестообразной связки (ПКС) коленного сустава с обеих сторон, накладывали первичный шов связки. После этого в область вмешательства с одной стороны вводили гидрогель коллагена в комбинации с БТП. Через 4 нед биомеханические свойства ПКС, в зону шва которой был введен гидрогель, оказались лучше, чем на контралатеральной конечности.

D. Lugas и соавт. [24] провели исследования на 48 новозеландских белых кроликах, у которых в центральной части надколенника был сформирован полный дефект сухожилия надколенника. Животным основной группы область дефекта заполняли гелем из БТП. В контрольной группе БТП не использовали. Данные гистологического исследования свидетельствовали о лучшем процессе заживления в группе с применением БТП. Особо отмечено, что на третьей неделе новообразованная ткань в группе БТП отличалась большей зрелостью и плотностью. Причем неоваскуляризация наиболее активно шла в течение первых двух недель, а к 3–4-неделе становилась заметно меньше [24].

Стимулирующее влияние на заживление костно-хрящевых дефектов комбинации БТП и сополимера полимолочной и гликолевой кислот (PLGA) установлено в работе [25]. У кроликов было сформировано 48 костно-хрящевых дефектов в феморопателлярной борозде. В группе А дефект не обрабатывали, в группе Б для обработки использовали БТП и PLGA, в группе В — PLGA. Через 12 мес по результатам макроскопического и гистологического исследований, микрокомпьютерной томографии вновь образованного хряща и кости в дефекте в группе В выявлены признаки, свидетельствующие о большей зрелости и органотипическом сходстве с нормальной тканью по сравнению с другими группами.

G. van Vuul и соавт. [26] попытались установить, может ли БТП уменьшить влияние негативных факторов, имеющих место при остеоартрозе. Для этого была создана биологическая модель, в которой хондроциты человека культивировали в присутствии интерлейкина 1β — цитокина, участвующего в патогенезе развития остеоартроза. Установлено, что БТП снижает интерлейкин 1β -опосредованное воздействие на хондроциты, а также ингибирует активацию производства ядерного фактора κB . По мнению авторов, БТП, замедляя и ингибируя основные патогенетические звенья остеоартроза, противодействует деградациии матрицы хряща, стимулируя регенерацию хрящевой ткани.

Г.А. Кесян и соавт. [12] в эксперименте на 36 кроликах породы шиншилла формировали дефект лучевой кости, после чего производили его пластику. Животным контрольной группы рану ушивали наглухо. Остальным в область костного де-

фекта был введен гель БТП, или БТП и Коллапан, или Коллапан. Результаты оценивали через 30 дней, 2 и 3 мес. По данным гистологических и рентгенологических исследований наиболее активно процессы остеогенеза протекали в третьей группе (БТП и Коллапан). В других группах животных формирование новообразованной костной ткани происходило менее активно. Эти же авторы в экспериментальном исследовании на 60 кроликах породы шиншилла изучали репаративные процессы после повреждения ахиллова сухожилия. Установлено, что при инкорпорации в зону повреждения БТП уменьшаются воспалительные явления в области регенерации, усиливается ангиогенез, пролиферативная и синтетическая активность фибробластов, ускоряется процесс заживления сухожилия [27].

В работе [28] попытались выяснить, можно ли, используя монотерапию БТП, добиться улучшения качества репаративных процессов в сухожилии. С этой целью у 6 лошадей на обеих передних конечностях были созданы искусственные повреждения поверхностных сухожилий сгибателей передних конечностей, одно из которых обрабатывали БТП, а другое — физиологическим раствором. Через 24 нед сухожильная ткань в области повреждения после введения БТП характеризовалась более высокой прочностью и модулем упругости; гистологически отмечены лучшая организация коллагена и признаки повышения метаболической активности.

G. Filardo и соавт. [29], применив инъекции БТП в лечении 15 пациентов с хронической, не поддающейся традиционным методам терапии, тендинопатией надколенника, отметили удовлетворенность пациентов и уменьшение боли по EQ VAS. Полученные данные позволили говорить о перспективности использования инъекций БТП в лечении этой сложной категории больных.

Целью исследования [30] было не только оценить эффективность инъекций БТП в лечении пациентов с тендинопатией надколенника, но и попробовать установить, влияет ли на результат уровень активности больного или предшествовавшее лечение. Из 36 обследованных больных 14 ранее получали кортикостероиды, этоксисклерол или перенесли хирургическое вмешательство (группа 1), остальные ранее не лечились (группа 2). В целом значительное улучшение по VAS достигнуто в обеих группах ($p < 0,05$). Большой восстановительный потенциал продемонстрировали пациенты группы 2. Хотя в итоге разница между группами не была признана клинически значимой, так как с течением времени все пациенты продемонстрировали улучшение.

М. Vetrano и соавт. [31] сравнили эффективность и безопасность применения БТП и экстракорпоральной ударно-волновой терапии (ЭУВТ) у спортсменов с тендинопатией надколенника, которые были рандомизированы на 2 группы: пациен-

ты одной группы получала инъекции БТП под ультразвуковым контролем в течение двух недель ($n=23$), другой — 3 сеанса целенаправленной ЭУВТ ($n=23$). Среднесрочные (6–12 мес) в группе БТП оказались лучше, чем в группе ЭУВТ.

Результатом лечения 100 пациентов, страдающих дегенеративными заболеваниями суставного хряща коленного сустава, которых лечили внутрисуставными инъекциями БТП (всего 115 суставов), стало статистически значимое улучшение всех клинических показателей к концу терапии и через 6 и 12 мес наблюдения [32]. Предварительные данные позволили заключить, что инъекции БТП безопасны, могут уменьшить боль и улучшить функцию коленных суставов, повысить качество жизни молодых пациентов с минимально выраженными дегенеративными изменениями хрящевой ткани.

Четырнадцать больных первичным и вторичным остеоартритом коленного сустава, которые получили 3 инъекции БТП интраартикулярно с 4-недельным интервалом, констатировали уменьшение болевого синдрома, отсутствие побочных действий. Спустя 12 мес после окончания лечения большинство из них отметили сохранение положительного эффекта [33].

Т. Spaková и соавт. [34] сравнили эффективность клинического применения БТП и гиалуроновой кислоты в лечении 120 пациентов с остеоартрозом коленного сустава I–III стадии (по Kellgren — Lawrence). Больные получили по 3 внутрисуставные инъекции БТП или гиалуроновой кислоты. Через 3 и 6 мес после лечения статистически значимо лучшие результаты зафиксированы в группе пациентов, получавших БТП. К аналогичному заключению пришли в работе [35], пролечив 120 пациентов с гонартрозом, которым четырехкратно в сустав вводили БТП или гиалуроновую кислоту.

Еще в одном исследовании [36] проведена оценка эффективности внутрисуставных инъекций БТП у 50 пациентов с остеоартрозом коленных суставов, 25 из которых ранее перенесли оперативные вмешательства на суставе. Все получили по 2 инъекции. У всех пациентов через 6 и 12 мес наблюдения констатировано значительное улучшение всех показателей субъективной оценки ($p<0,01$) вне зависимости от того, были ли в анамнезе операции или нет.

Работа [37] была посвящена сравнительному анализу результатов лечения 100 пациентов с хроническим наружным эпикондилитом. В лечении больных первой группы ($n=51$) была использована БТП, второй ($n=49$) — глюкокортикостероиды. Улучшение по данным ВАШ отметили 73 и 49% пациентов соответственно ($p<0,01$). Причем клиническое улучшение на фоне приема кортикостероидов было отмечено сразу с последующим уменьшением, тогда как в группе, получавшей БТП, положительный эффект (уменьшение боли и увеличение функции конечности) наступал постепенно.

L. Creaney и соавт. [38] в лечении пациентов с эпикондилитом, у которых консервативные мероприятия не принесли желаемого эффекта, использовали БТП ($n=80$) или аутологичную кровь ($n=70$). Каждый пациент получил две инъекции с интервалом в 1 мес. Через 6 мес положительный результат в первой группе наблюдали в 66% наблюдений, во второй — в 72%, что позволило говорить о возможности использования обоих методов в ведении пациентов, устойчивых к физиопроцедурам. По итогам работы [39] можно сделать заключение о сопоставимости эффекта от применения БТП и аутологичной крови у пациентов ($n=28$) с эпикондилитом. Так, результаты лечения по ВАШ в группе БТП несколько превосходили таковые в группе аутологичной крови, достигнув статистической значимости спустя 6 нед после лечения, а различий при оценке по шкале Liverpool elbow score получено не было.

Получены предварительные результаты использования БТП в лечении пациентов с подошвенным фасциитом. Так, в работе [40] через 2 мес после введения БТП 6 из 9 пациентов сообщили о полном избавлении от симптомов заболевания, один пациент испытывал боль при ходьбе босиком, одному потребовалось проведение второй инъекции. В целом спустя год наблюдения 77,8% подтвердили отсутствие симптомов заболевания. N. Martinelli и соавт. [41], выполнив 3 инъекции БТП в область подошвенной фасции, через 12 мес после лечения оценили результаты (критерий Roles и Maudsley) как отличные у 9 (64,3%) больных, как хорошие у 2 (14,3%), как удовлетворительные у 2 (14,3%) и как неудовлетворительные у 1 (7,1%).

Результаты локальной терапии болевого синдрома большого вертела глюкокортикостероидами и БТП по ВАШ и индексу WOMAC выявили превосходство последней в ходе шестимесячного наблюдения [42].

В пилотном исследовании [43] оперативное лечение полного разрыва ахиллова сухожилия с применением БТП у 6 спортсменов обеспечило сокращение сроков выздоровления, достижения полного объема движения в голеностопном суставе, возвращения к занятиям спортом.

К. Gaweda и соавт. [44] оценили эффективность инъекций БТП в лечении тендинопатии ахиллова сухожилия у 14 пациентов (15 ахилловых сухожилий). Через 18 мес оценка по шкале AOFAS выросла с 55 до 96 баллов ($p=0,000655$), по шкале VISA-A (Victorian Institute of Sport Assessment – Achilles) — с 24 до 96 пунктов ($p=0,000655$), что свидетельствует об уменьшении выраженности симптомов тендинопатии. Причем клиническое улучшение было подтверждено данными УЗИ.

В работе [27] проведено сравнение результатов оперативного лечения 57 пациентов с острыми и застарелыми разрывами ахиллова сухожилия. Тридцати больным основной группы во время оперативного вмешательства в область по-

вреждения вводили БТП. Повторных разрывов у пациентов основной группы зафиксировано не было, тогда как в контрольной группе они имели место у 26% больных.

В.Е. Гайдуков [45] применил БТП для стимуляции остеорепарации при хирургическом лечении ложных суставов и несросшихся переломов длинных костей у 30 пациентов. При этом добиться консолидации удалось в 96,7% случаев, в то время как контрольной группе, без применения БТП, — в 76,7%. Г.А. Кесян и соавт. [46] также использовали БТП (в комплексе с Коллапаном) в хирургическом лечении 158 больных с замедленно консолидирующимися переломами и ложными суставами длинных костей конечностей. По данным авторов консолидация переломов и ложных суставов констатирована у 97,8% больных, тогда как в контрольной группе (традиционное хирургическое лечение) — у 81,4% пациентов. При этом сроки сращения переломов сократились на $11 \pm 2,3$ дня, а ложных суставов — на $20 \pm 4,3$ дня.

Хорошие результаты использования БТП в лечении целого ряда заболеваний позволили J. Guadilla и соавт. [47] применить данный метод при лечении асептического некроза головки бедренной кости. Для стимуляции остеогенеза комбинировали аутотрансплантат с БТП. Первые результаты, как отмечают авторы, являются обнадеживающими, но для достоверной оценки эффективности методики требуются дальнейшие клинические исследования.

L. Wei и соавт. [48] проанализировали опыт оперативного лечения внутрисуставных повреждений пяточной кости. Всего было выполнено 276 операций (254 пациента), из них пластика ауто-трансплантатом проведена в 101 случае, пластика аллотрансплантатом в сочетании с БТП — в 85, пластика аллотрансплантатом — в 90. Через 12 мес существенных различий в результатах лечения между группами не установлено ($p > 0,05$). Однако спустя 24 и 72 мес результаты использования ауто-трансплантата и аллотрансплантата в сочетании с БТП оказались схожи и значительно превосходили таковые в группе аллотрансплантата без БТП ($p < 0,05$).

Поиск нового патогенетически обоснованного, высокоэффективного, экономически выгодного метода лечения повреждений и заболеваний костно-мышечной системы на сегодняшний день не случаен, так как существующие протоколы лечения не отвечают современным знаниям в области фундаментальной науки и, к сожалению, не только не устраняют причину заболевания, а зачастую усугубляют течение патологического процесса [49]. Считавшиеся до недавнего времени «золотым стандартом» в лечении тендинопатий кортикостероиды вызывают неблагоприятные побочные эффекты, включая атрофию и структурные изменения в соединительной ткани [50, 51]. Нестероидные противовоспалительные препараты, как правило, вхо-

дящие в базовую терапию многих заболеваний, несут в себе значительные долгосрочные риски, в том числе нарушение функции почек, кровоточащие язвы ЖКТ [52]. Известно, что чем дольше человек страдает заболеванием опорно-двигательного аппарата, тем более устойчивым он становится к традиционной терапии. В связи с этим БТП-терапия выглядит многообещающим и перспективным направлением современной медицинской науки. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований позволяют говорить о данной методике как о высокоэффективном, безопасном, лишенном нежелательных побочных эффектов способе воздействия на патологический очаг [53]; сведений об осложнениях на фоне использования БТП-терапии в доступной литературе нами не найдено. Именно поэтому применение БТП находит такое большое количество сторонников в клинической практике как за рубежом, так и в нашей стране. Однако нельзя не упомянуть о ряде публикаций, свидетельствующих об отсутствии эффекта применения БТП [54–56]. По мнению K. Gordin [7], на основании этих публикаций, ввиду отсутствия статистически достоверных данных, нельзя сделать обоснованный вывод. В качестве возможных причин рассматриваются нарушение протоколов получения (использование поврежденных или инактивированных тромбоцитов) и применения БТП. Следует отметить, что большинство этих публикаций, касались интраоперационного применения БТП. Это, по нашему мнению, говорит в пользу замечаний автора.

Мы вступаем в эпоху биологической терапии, которая, несомненно, расширит наши возможности в лечении травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата. Несмотря на многообещающие результаты многочисленных исследований, раскрывающих потенциал БТП, достоверные контролируемые исследования на человеке отсутствуют. Клиническая эффективность БТП остается на стадии обсуждения. Прежде, чем эта методика станет одним из стандартов лечения необходимы многоцентровые контролируемые исследования.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Woolf A.D., Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bull World Health Organ. 2003; 81: 646–56.
2. WHO Scientific Group on the Burden of Musculoskeletal Conditions at the Start of the New Millennium. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. World Health Organ Tech Rep Ser. 2003; 919: i-x, 1-218, back cover.
3. Leveille S.G. Musculoskeletal aging. Curr. Opin. Rheumatol. 2004; 16: 114–18.
4. Петрунько И.Л. Заболеваемость, инвалидность вследствие болезней костно-мышечной системы, их медико-социальная значимость и научное обоснование системы реабилитации инвалидов: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2011 [Petrun'ko I.L. Morbidity, disability resulting from musculo-skeletal system diseases, their significance and scientific substantiation

- of rehabilitation system for disabled: Dr. med. sci. Diss. Moscow; 2011 (in Russian)].
5. Foster T.E., Puskas B.L., Mandelbaum B.R., Gerhardt M.B., Rodeo S.A. Platelet-Rich Plasma. *Am J Sports Med.* 2009; 37: 2259
 6. Eppley B.L., Woodell J.E., Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004; 114 (6): 1502-8.
 7. Gordin K. Comprehensive scientific overview on the use of Platelet Rich Plasma Prolotherapy (PRPP). *J. Prolotherapy.* 2011; 3 (4): 813-25.
 8. Kon E., Filardo G., Delcogliano M. Fini M., Salamanna F., Giavaresi G. et al. Platelet autologous growth factors decrease the osteochondral regeneration capability of a collagen-hydroxyapatite scaffold in a sheep model. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2010; 27 (11): 220.
 9. Pietrzak W., Eppley B.L. Scientific foundations platelet rich plasma: biology and new technology. *J. Craniofac. Surg.* 2005; 16 (6): 1043-54.
 10. Самодай В.Г., Брехов В.Л., Гайдюков В.Е., Рыльков М.И. Способ получения богатой тромбоцитами аутоплазмы. Патент РФ №2305563; 2007 [Samodai V.G., Brekhov V.L., Gaidukov V.E., Ryly'kov M.I. Method for obtaining platelet rich autoplasm. Patent RF, N 2305563; 2007 (in Russian)].
 11. Weibrich G., Kleis W.K. Curasan PRP kit vs. PCCS PRP system: collection efficiency and platelet counts of two different methods for the preparation of platelet rich plasma. *Clin. Oral Implant. Res.* 2002; 13: 437-43.
 12. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Микелайшвилли Д.С., Арсеньев И.Г., Шайкевич А.В., Кондратьева И.Е. Использование коллапана с аутологичными факторами роста для стимуляции процессов регенерации. В кн.: Сборник работ 2-й Всероссийской научно-практической конференции. «Применение искусственных кальций-фосфатных материалов в травматологии и ортопедии» М.; 2011: 23-4 [Kesyan G.A., Berchenko G.N., Urazgil'deev R.Z., Mikelaishvilli D.S., Arsen'ev I.G., Shaikevich A.V., Kondrat'eva I.E. Use of collapan with autologous growth factors for stimulation of reparative processes. In: Application of artificial calcium-phosphate materials in traumatology and orthopaedics: Proc. 2nd All-Russian Sci. Prac. Conf. Moscow, 2011: 23-4 (in Russian)].
 13. Graziani F., Ivanovski S., Cei S., Ducci F., Tonetti M., Gabriele M. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and ?broblasts. *Clin. Oral Implant. Res.* 2006; 1: 212-9.
 14. Dugrillon A., Eichler H., Kern S., Kluter H. Autologous concentrated platelet-rich plasma (cPRP) for local application in bone regeneration. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2002; 31: 615-9.
 15. Nagata M.J., Messori M.R., Furlaneto F.A., Fucini S.E., Bosco A.F., Garcia V.G. et al. Effectiveness of two methods for preparation of autologous platelet-rich plasma: an experimental study in rabbits. *Eur. J. Dent.* 2010; 4 (4): 395-402.
 16. Sundman E.A., Cole B.J., Fortier L.A. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am. J. Sports Med.* 2011; 39 (10): 2135-40.
 17. McCarrel T.M., Minas T., Fortier L.A. Optimization of leukocyte concentration in platelet-rich plasma for the treatment of tendinopathy. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2012; 94 (19): e143(1-8).
 18. Ferrari M., Zia S., Valbonesi M., Henriquet F., Venere G., Spagnolo S. et al. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intra-operative blood salvage in cardiac surgery. *Int. J. Artif. Organs.* 1987; 10: 47-50.
 19. Vacanti J., Langer R. Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation. *Lancet.* 1999; 354: 32-4.
 20. Marx R., Garg A.K. Dental and craniofacial applications of platelet rich plasma. Carol Stream: Quintessen Publishing Co, Inc.; 2005.
 21. Anitua E., Andua I., Sanchez M., Azofra J., del Mar Zaldueño M., de la Fuente M. et al. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J. Orthop. Res.* 2005; 23 (2): 281-6.
 22. Anitua E., Sanchez M., Nurden A.T., Zaldueño M.M., de la Fuente M., Azofra J., Andua I. Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and leads hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic patients. *Rheumatology.* 2007; 46 (12): 1769-72.
 23. Murray M.M., Spindler K.P., Abreu E., Muller J.A., Nedder A., Kelly M. et al. Collagen-platelet rich plasma hydrogel enhances primary repair of the porcine anterior cruciate ligament. *J. Orthop. Res.* 2007; 25 (1): 81-91.
 24. Lyras D., Kazakos K., Verettas D., Polychronidis A., Simopoulos C., Botaitis S. et al. Immunohistochemical study of angiogenesis after local administration of platelet-rich plasma in a patellar tendon defect. *Int. Orthop.* 2010; 34 (1): 143-8.
 25. Sun Y., Feng Y., Zhang C.Q., Chen S.B., Cheng X.G. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects. *Int. Orthop.* 2010; 34 (4): 589-97.
 26. van Buul G.M., Koevoet W.L., Kops N., Bos P.K., Verhaar J.A., Weinans H., Bernsen M.R., van Osch G.J. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am. J. Sports Med.* 2011; 39 (11): 2362-70.
 27. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Нахаметян Т.Г., Гаврюшенко Н.С., Уразгильдеев Р.З., Микелайшвилли Д.С., Арсеньев И.Г., Мурадян Д.Р., Дан И.М. Экспериментально-морфологическое и клиническое обоснование применения аутотромбоцитарных факторов. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2012; 4: 32-7 [Kesyan G.A., Berchenko G.N., Nakhapetyan T.G., Gavryushenko N.S., Urazgil'deev R.Z., Mikelaishvilli D.S., Arsen'ev I.G., Muradyan D.R., Dan I.M. Experimental morphologic and clinical substantiation of autothrombocytic growth factors in complex treatment of Achilles tendon rupture. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova.* 2012; 4: 32-7 (in Russian)].
 28. Bosch G., van Schie H.T., de Groot M.W., Cadby J.A., van de Lest C.H., Barneveld A., van Weeren P.R. Effects of platelet-rich plasma on the quality of repair of mechanically induced core lesions in equine superficial digital flexor tendons: A placebo-controlled experimental study. *J. Orthop. Res.* 2010; 28 (2): 211-7.
 29. Filardo G., Kon E., Della Villa S., Vincentelli F., Fornasari P.M., Marcacci M. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee. *Int. Orthop.* 2010; 34 (6): 909-15.
 30. Gosens T., Den Ouden B.L., Fievez E., van 't Spijker P., Fievez A. Pain and activity levels before and after platelet-rich plasma injection treatment of patellar tendinopathy: a prospective cohort study and the influence of previous treatments. *Int. Orthop.* 2012; 36 (9): 1941-6.
 31. Vetrano M., Castorina A., Vulpiani M.C., Baldini R., Pavan A., Ferretti A. Platelet-rich plasma versus focused shock waves in the treatment of jumper's knee in athletes. *Am. J. Sports Med.* 2013; 41(4):795-803.

32. Kon E., Buda R., Filardo G., Di Martino A., Timoncini A., Cenacchi A. et al. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg. Sports Traumatol Arthrosc.* 2010; 18 (4): 472–9.
33. Sampson S., Reed M., Silvers H., Meng M., Mandelbaum B. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2010; 89 (12): 961–9.
34. Spaková T., Rosocha J., Lacko M., Harvanová D., Gharaibeh A. Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2012; 91 (5): 411–7.
35. Cerza F., Carni S., Carcangiu A., Di Vavo I., Schiavilla V., Pecora A. et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am. J. Sports Med.* 2012; 40 (12): 2822–7.
36. Gobbi A., Karnatzikos G., Mahajan V., Malchira S. Platelet-rich plasma treatment in symptomatic patients with knee osteoarthritis: preliminary results in a group of active patients. *Sports Health.* 2012; 4 (2): 162–72.
37. Peerbooms J.C., Sluimer J., Bruijn D.J., Gosens T. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am. J. Sports Med.* 2010; 38 (2): 255–62.
38. Creaney L., Wallace A., Curtis M., Connell D. Growth factor-based therapies provide additional benefit beyond physical therapy in resistant elbow tendinopathy: a prospective, single-blind, randomised trial of autologous blood injections versus platelet-rich plasma injections. *Br. J. Sports Med.* 2011; 45 (12): 966–71.
39. Thanasas C., Papadimitriou G., Charalambidis C., Paraskevopoulos I., Papanikolaou A. Platelet-rich plasma versus autologous whole blood for the treatment of chronic lateral elbow epicondylitis: a randomized controlled clinical trial. *Am. J. Sports Med.* 2011; 39 (10): 2130–4.
40. Barrett S., Erredge S. Growth factors for chronic plantar fasciitis. *Podiatry Today.* 2004; 17: 37–42.
41. Martinelli N., Marinozzi A., Carni S., Trovato U., Bianchi A., Denaro V. Platelet-rich plasma injections for chronic plantar fasciitis. *Int. Orthop.* 2013; 37 (5): 839–42.
42. Башкина А.С., Широкова Л.Ю., Князева Т.С., Паруля О.М., Абросимова Е.Б., Носков С.М. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы в купировании болевого синдрома большого вертела. *Травматология и ортопедия России.* 2011; 2: 57–61 [Bashkina A.S., Shirokova L.Yu., Knyazeva T.S., Parulya O.M., Abrosimova E.B., Noskov S.M. Application of platelet-rich plasma in reduction of greater trochanteric pain syndrome. *Travmatologiya i ortopediya Rossii.* 2011; 2: 57–6 (in Russian)].
43. Sánchez M., Anitua E., Azofra J., Andia I., Padilla S., Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am. J. Sports Med.* 2007; 35 (2): 245–51.
44. Gaweda K., Tarczynska M., Krzyzanowski W. Treatment of Achilles tendinopathy with platelet-rich plasma. *Int. J. Sports Med.* 2010; 31 (8): 577–83.
45. Гайдюков В.Е. Хирургическое лечение несросшихся переломов и ложных суставов с использованием богатой тромбоцитами аутоплазмы: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Воронеж; 2009 [Gaidukov V.E. Surgical treatment of nonunited fractures and pseudarthrosis using platelet rich autoplasm: Cand. med. sci. Diss. Voronezh; 2009 (in Russian)].
46. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразильдеев Р.З., Микелайшвили Д.С., Шулашов Б.Н. Сочетанное применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и биокомпозиционного материала Коллапан в комплексном лечении больных с длительно несрастающимися переломами и ложными суставами длинных костей конечностей. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2011; 2: 26–32 [Kesyan G.A., Berchenko G.N., Urazgil'deev R.Z., Mikelaishvili D.S., Shulashov B.N. Combined application of platelet-rich plasma and biocomposite material Kollapan in complex treatment of patients with non-united fractures and pseudarthrosis of extremity long bones. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova.* 2011; 2: 26–32 (in Russian)].
47. Guadilla J., Fiz N., Andia I., Sánchez M. Arthroscopic management and platelet-rich plasma therapy for avascular necrosis of the hip. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2012; 20 (2): 393–8.
48. Wei L.C., Lei G.H., Sheng P.Y., Gao S.G., Xu M., Jiang W. et al. Efficacy of platelet-rich plasma combined with allograft bone in the management of displaced intra-articular calcaneal fractures: a prospective cohort study. *J. Orthop. Res.* 2012; 30 (10): 1570–6.
49. Antia E., Sanchez M., Nurden A.T., Zalduendo M., de la Fuente M., Orive G. et al. Autologous fibrin matrices potential source of biological mediators that modulate tendon cell activities. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2006; (2): 285–93.
50. Наговицын Е.С. Осложнения после местного применения гидрокортизона. *Клиническая хирургия.* 1977; 3: 51–3 [Nagovitsin E.S. Complications after local application of hydrocortisone. *Klinicheskaya khirurgiya.* 1977; 3: 51–3 (in Russian)].
51. Ситник А.А. Разрыв ахиллова сухожилия после ведения кортикостероидов (обзор литературы и сообщения о 3 случаях). *Медицинский журнал.* 2003; 4: 22–4 [Sitnik A.A. Achilles tendon rupture after corticosteroid injection (literature review and 3 case reports). *Meditsinskiy zhurnal.* 2003; 4: 22–4 (in Russian)].
52. Sampson S., Gerhardt M., Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2008; 1 (3–4): 165–74.
53. Alternative treatments: dealing with chronic pain. *Mayo Clinic Health Letter.* 2005; 23 (4): 1–3.
54. Everts P., Knape J., Weirich G., Schonberger J., Hoffman J., Overvest E. et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *JECT.* 2006; 38: 174–87.
55. Froum S., Wallace S.S., Tarnow D.P., Cho S.C. Effect of platelet rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports. *Int. J. Periodont. Restor. Dent.* 2002; 22: 45–53.
56. Jensen T.B., Rahbek O., Overgaard S., Søballe K. Platelet rich plasma and fresh frozen bone allograft as enhancement of implant fixation. An experimental study in dogs. *J. Orthop. Res.* 2004; 22 (3): 653–8.
57. Schepull T., Kvist J., Norrman H., Trinks M., Berlin G., Aspenberg P. Autologous platelets have no effect on the healing of human achilles tendon ruptures: a randomized single-blind study. *Am. J. Sports Med.* 2011; 39 (1): 38–47.

Сведения об авторах: Миронов С.П. — академик РАН и РАМН, директор ЦИТО; Очкуренко А.А. — доктор мед. наук, профессор, зав. организационно-методическим отделом ЦИТО; Кесян Г.А. — доктор мед. наук, зав. травматолого-ортопедическим отделением взрослых ЦИТО; Савельев С.Н. — канд.мед. наук, врач травматолог-ортопед ГБ №1, Аркадьев А.А. — врач травматолог-ортопед; Збараг Н.Н. — зав. травматологическим отделением ГБ №1.
Для контактов: Савельев Сергей Николаевич. 427621, Глазов, ул. Мира, д. 22. E-mail: alsavel@mail.ru.