

УДК 611.018.52:616-003.213-08

КЛИМОВИЦКИЙ В.Г., СОЛОВЬЕВ И.А.

НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ, В ЛЕЧЕНИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ МЯГКИХ И КОСТНЫХ ТКАНЕЙ (обзор литературы)

Резюме. Проведен анализ литературы, изучавшей влияние отцентрифугированной плазмы крови (PRP) с заданной концентрацией тромбоцитов на регуляцию регенерации поврежденных тканей, которые запускают и регулируют каскад процессов, направленных на миграцию, дифференциацию, пролиферацию клеток. Обобщающим выводом все авторы считали то, что PRP является важным звеном комплексного лечения, воздействующим на процессы регенерации и способствующим ускорению заживления повреждений мягких и костных тканей. Как эндогенное вещество она нивелирует риск побочных эффектов и позволяет снизить количество неудовлетворительных результатов и сократить сроки лечения.

С развитием современных технологий и науки стало возможным определить базовые закономерности развития как самого организма, так и многих процессов, протекающих в нем. С учетом наличия знаний о физиологических и патофизиологических процессах наука продвигается по пути изучения их моделирования.

В последнее время, кроме исследований воздействия экзогенных факторов и веществ на течение процессов репаративной регенерации клеток, все большее внимание уделяется непосредственной стимуляции эндогенных процессов. Регенерация тканей происходит вследствие пролиферации низкодифференцированных клеток [7]. Этот процесс контролируется как местными регуляторами — кейлонами, так и центральными — гормонами.

Установлено, что тромбоциты играют важную роль в регуляции процессов регенерации поврежденных тканей, высвобождая в поврежденные ткани факторы роста, которые запускают и регулируют каскад процессов, направленных на миграцию, дифференциацию, пролиферацию клеток [12, 17, 24].

Основной группой белков, участвующих в управлении регенерацией тканей, является суперсемейство трансформирующих ростовых факторов бета (TGF- β), представленных в табл. 1 [8, 15]. Значительный терапевтический эффект наблюдается при повышении концентрации следующих полипептидов суперсемейства: трансформирующих факторов роста (TGF- β 1), костных морфогенетических белков (BMP), тромбоцитарных факторов роста (PDGF), сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF), факторов роста фибробластов (FGF). Факторы, содержащиеся в мень-

шем объеме: инсулиноподобный фактор роста (IGF-1, IGF-2), соединительнотканый фактор роста (CTGF), интерлейкин-8, эпидермальный фактор роста (EGF) [4, 20].

Регуляция костно-пластических процессов происходит за счет костных морфогенетических белков (BMP) (табл. 2), которые индуцируют дифференциацию костных клеток-предшественников в остеобласты [6]. Основные типы костных морфогенетических белков, участвующих в регуляции сращения переломов, описаны в исследовании Even (2012) — BMP2, BMP3, BMP7, BMP8a [13, 16].

Физиологическая плазменная концентрация тромбоцитов составляет $150\text{--}300 \times 10^3/\text{мкл}$. Определено, что при концентрации тромбоцитов в пределах $1000 \times 10^3/\text{мкл}$ количество биологически активных полипептидов является оптимальным для ускорения репаративных процессов [25]. Их введение в меньшей или большей концентрации резко снижает терапевтический эффект. В течение первых 10 мин тромбоциты выделяют около 70 % факторов роста. Полное высвобождение последних происходит в течение часа. После этого тромбоциты продолжают синтезировать дополнительное количество факторов роста приблизительно в течение 7 дней, после чего погибают [14, 22, 23]. Отцентрифугированная плазма крови с концентрацией тромбоцитов выше физиологической называется плазмой, обогащенной тромбоцитами (Platelet Rich Plasma — PRP). По данным исследования Andrade

© Климовицкий В.Г., Соловьев И.А., 2015

© «Травма», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

Таблица 1

Активные белковые факторы	Функция
Трансформирующие факторы роста — TGF-β	Контролирует пролиферацию, дифференциацию клеток-предшественников костной, хрящевой, соединительной ткани, активирует фибробласты, участвует в регуляции иммунной системы, апоптоза. Стимулирует ангиогенез, регулирует воспаление
Тромбоцитарный фактор роста — PDGF	Хемотаксис моноцитов, нейтрофилов, фибробластов, мезенхимальных клеток, остеобластов. Стимулирует митоз фибробластов, мышечной ткани, стимулирует ангиогенез, регулирует фазы воспаления
Сосудистый эндотелиальный фактор роста — VEGF	Стимулирует клеточный рост, миграцию, рост новых кровеносных сосудов, антиапоптоз
Фактор роста фибробластов — FGF	Стимуляция роста эндотелиальных клеток, ангиогенеза и роста фибробластов, регуляция развития грануляционной ткани и клеточной миграции
Факторы, содержащиеся в меньшем объеме: инсулиноподобный фактор роста (IGF-1, IGF-2), соединительнотканый фактор роста (CTGF), интерлейкин-8, эпидермальный фактор роста (EGF)	Играют роль в миграции, адгезии, пролиферации, дифференциации клеток, ангиогенезе, формировании соединительной ткани, стадиях воспаления и заживления ран, развитии костной ткани

(2008), количество тромбоцитов в PRP зависит от уровня гематокрита и показателей крови, однако скорость свертывания при различных концентрациях не меняется [27].

Многочисленные исследования показывают положительный эффект от применения PRP в лечении повреждений мягких и костных тканей. Так, Магх и соавт. (2004) провели качественное исследование, посвященное использованию PRP в комбинации с костным материалом. Ученые доказали увеличение скорости образования новой кости, улучшение ее качества при использовании плазмы, обогащенной тромбоцитами [28].

По данным исследований Г.А. Кесян с соавт. (2011), применение коллапана с PRP у пациентов с длительно не срастающимися переломами и ложными суставами длинных костей конечностей оказывает выраженное активизирующее действие на процессы остеогенеза при заживлении дефектов кости. Коллапан состоит из синтетического наноструктурированного гидроксиапатита, коллагена и иммобилизованных антибиотиков, обладает антимикробными, остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами, является постепен-

Таблица 2

Костные морфогенетические белки	Функция
BMP2	Воздействует на образование хряща и кости. Играет ключевую роль в дифференцировке остеобластов
BMP3	Воздействует на образование кости
BMP7	Играет ключевую роль в дифференцировке остеобластов, также стимулирует образование SMAD1
BMP8a	Участвует в развитии кости и хряща

но резорбируемой матрицей, на поверхности которой формируется новообразованная кость. В исследовании у больных, которым вводилась PRP, консолидация переломов и ложных суставов наступала у большего процента пациентов, а сроки сращения при замедленно консолидирующихся переломах сократились по сравнению с контрольной группой на $11,0 \pm 2,3$ дня, а при несросшихся переломах и ложных суставах длинных костей — на $20,0 \pm 4,3$ дня. Также положительные результаты применения PRP при лечении ложных суставов костей получены в исследованиях А.В. Калашникова и соавт. (2011), В.Л. Брехова и соавт. (2007) [1, 3].

В исследованиях С.С. Страфуна (2011), А.Г. Bergeson (2012) у больных с повреждениями ротаторной манжеты плеча после инъекции, обогащенной тромбоцитами плазмы, в область поражения в большинстве случаев наступило полное излечение или исчезновение болевого синдрома в покое и значительное уменьшение его при нагрузке [5, 11].

При консервативном лечении гонартроза, по данным исследований Fabio Cerza и соавт. (2012), при сравнении внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты и плазмы, обогащенной тромбоцитами, последняя показала значительно лучшие результаты как сразу после введения, так и через 24 недели [9]. В исследованиях Edwards, Mishra и Calandrucchio показано, что при лечении эпикондилитов при введении PRP пациентам с ранее неудавшимся консервативным лечением ремиссия достигалась у 60–93 % пациентов [10, 24].

При сравнении лечения латерального эпикондилита с помощью плазмы, обогащенной тромбоцитами, с введением кортикостероидов в двойном слепом рандомизированном исследовании в течение 2 лет показано значительное преимущество в купировании болевого синдрома и восстановлении функции при введении PRP [19].

При лечении хронических незаживающих ран нижних конечностей, которые не поддавались лечению в

течение 6 месяцев, по данным исследований McAleer и соавт., после проведения хирургической обработки и введения в область ран каждые 2 недели PRP полное заживление было достигнуто в 85 % случаев. Среднее время заживления — 11,5 недели [18].

По данным исследований А.С. Башкина и соавт. (2011), применение обогащенной тромбоцитами плазмы в купировании болевого синдрома большого вертела у женщин в шестимесячном наблюдении показало, что локальное лечение инъекциями PRP превосходит по эффективности терапию глюкокортикостероидами. Локальная терапия аутоплазмой отличается отсутствием нежелательных реакций и высокой эффективностью [2].

При лечении частичных разрывов мышц у спортсменов (Sanchez, 2005) введение PRP привело к значительному сокращению сроков лечения и возвращению к тренировочному режиму, что особенно важно для спортсменов.

По данным литературы, некоторые исследователи не встречали значительного положительного эффекта при применении плазмы, обогащенной тромбоцитами. Однако исследования различались по методикам получения плазмы, не всегда учитывалась конечная концентрация тромбоцитов, и различались методы лечения. В связи с большим количеством методик получения и применения плазмы необходимо провести доказательные исследования с унификацией методик получения, а также рандомизированных исследований относительно ее эффективности в лечении определенных патологий.

Введение PRP не является единственным методом лечения перечисленных патологий, а является одним из важных звеньев комплексного лечения, воздействующим на процессы регенерации и способствующим ускорению этих процессов.

По нашему мнению, использование плазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении повреждений мягких и костных тканей позволяет ускорить сроки заживления в результате влияния ее на патофизиологические процессы репаративной регенерации. Являясь эндогенным веществом, плазма нивелирует риск побочных эффектов как местного, так и центрального характера. Ее использование позволяет снизить количество неудовлетворительных результатов и сократить сроки лечения.

Список литературы

1. *Первый клинический опыт применения обогащенного тромбоцитами фибринового геля* / Калашиков А.В., Зубенко А.Г., Руденко И.А., Ренев К.В., Руденко Р.И. // *Травма: научно-практический журнал*. — 2011. — Т. 12, № 3. — С. 137-140.
2. *Применение обогащенной тромбоцитами плазмы в купировании болевого синдрома большого вертела* / А.С. Башкина, Л.Ю. Широкова, Т.С. Князева, О.М. Паруля, Е.Б. Абросимова, С.М. Носков // *Травматология и ортопедия России*. — 2011. — № 60. — С. 57-61.
3. *Сочетанное применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и биокомпозиционного материала* / *коллапан в комплексном лечении больных с длительно несрастающимися переломами и ложными суставами длинных костей конечностей* / Г.А. Кесан, Г.Н. Берченко, Р.З. Уразгильдеев, Д.С. Микелашвили, Б.Н. Шулашов // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. — 2011. — № 2. — С. 26-32.
4. *Сочетанное использование остеопластики и обогащенной тромбоцитами плазмы в травматологии и ортопедии (обзор литературы)* / И.А. Кирилова, Н.Г. Фомичев, В.Т. Подорожная, Ю.В. Эттейн // *Травматология и ортопедия России*. — 2008. — № 3(49). — С. 63-67.
5. *Страфун С.С. Застосування факторів росту у хворих із застарілими пошкодженнями ротаторної манжети плеча* / С.С. Страфун, А.Я. Вовченко, І.В. Гайович // *Травма: научно-практический журнал*. — 2011. — Т. 12, № 1. — С. 65-68.
6. *Agata H., Asahina I., Yamazaki Y., Uchida M., Shinohara Y., Honda M.J., Kagami H., Ueda M. Effective bone engineering with periosteum-derived cells* // *Journal of dental research*. — 2007. — 86(1). — 79-83.
7. *Alvarado A.S., Tsonis P.A. Bridging the regeneration gap: genetic insights from diverse animal models* // *Nat. Rev. Genet.* — 2006. — 7(11). — 873-884.
8. *Burt D.W., Law A.S. Evolution of the transforming growth factor-beta superfamily* // *Prog. Growth Factor Res.* — 1994. — 5(1). — 99-118.
9. *Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis* / Cerza F., Carni S., Carcangiu A., Di Vavo I., Schiavilla V., Pecora A., De Biasi G., Ciuffreda M. // *Am. J. Sports Med.* — 2012 Dec. — 40(12). — 2822-7.
10. *Edwards S.G., Calandrucchio J.H. Autologous blood injections for refractory lateral epicondylitis* // *Am. J. Hand Surg.* — 2003. — 28(2). — 272-8.
11. *Effects of platelet-rich fibrin matrix on repair integrity of at risk rotator cuff tears* / Bergeson A.G., Tashjian R.Z., Greis P.E., Crim J., Stoddard G.J., Burks R.T. // *Am. J. Sports Med.* — 2012 Feb. — 40(2). — 286-93.
12. *Elledge S.J. Cell cycle checkpoints: preventing an identity crisis* // *Science*. — 1996. — 274. — 1664-1672.
13. *Even J., Eskander M., Kang J. Bone morphogenetic protein in spine surgery: current and future uses* // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* — 2012. — 20. — 547-52.
14. *Foster T.E., Puskas B.L., Mandelbaum B.R., Gerhardt M.B., Rodeo S.A. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications* // *Am. J. Sports Med.* — 2009. — 37. — 2259-72.
15. *Herpin A., Lelong C., Favrel P. Transforming growth factor-beta-related proteins: an ancestral and widespread superfamily of cytokines in metazoans* // *Dev. Comp. Immunol.* — 2004 May. — 28(5). — 461-85.
16. http://en.wikipedia.org/wiki/Bone_morphogenetic_protein
17. http://moikompass.ru/compas/reg_prolif_regener
18. *McAleer J.P., Kaplan E., Persich G. Efficacy of concentrated autologous platelet-derived growth factors in chronic lower-extremity wounds* // *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* — 2006. — 96(6). — 482-8.

19. *Ongoing positive effect of platelet-rich plasma versus corticosteroid injection in lateral epicondylitis: a double-blind randomized controlled trial with 2-year follow-up* / Gossens T., Peerbooms J.C., van Laar W., den Ouden B.L. // *Am. J. Sports Med.* — 2011 Jun. — 39(6). — 1200-8.
20. *Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing* / Eppley B.L., Woodell J.E., Higgins J. // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2004 Nov. — 114(6). — 1502-8.
21. *Effect of different bone substitutes on the concentration of growth factors in platelet-rich plasma* / H.S. Cho et al. // *J. Biomater. Appl.* — 2008, Jan. 14.
22. *Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications* / Mehta S., Watson J.T. // *J. Orthop. Trauma.* — 2008 Jul. — 22(6). — 432-8.
23. *Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability* / Mazzocca A.D., McCarthy M.B., Chowaniec D.M., Cote M.P., Romeo A.A., Bradley J.P., Arciero R.A., Beitzel K. // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 2012, Feb 15. — 94(4). — 308-16.
24. *Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma* / Mishra A., Pavelko T. // *Am. J. Sports Med.* — 2006 Nov. — 34(11). — 1774-8.
25. *Platelet rich plasma: myth or reality?* // *Eur. J. Dent.* — 2007 Oct. — 1(4). — 192-194.
26. *Marx R. Platelet-rich plasma: evidence to support its use* // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* — 62(4). — 489-96.
27. *Andrade M.G. Evaluation of factors that can modify platelet-rich plasma properties* / Andrade M.G., de Freitas Brandão C.J., Sá C.N., de Bittencourt T.C., Sadi-gursky M. // *Oral. Surg., Oral. Med., Oral. Pathol., Oral Radiol., Endod.* — 2008 Jan. — 105(1). — e5-e12.
28. *Marx R.E. Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support its Use* / R.E. Marx // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* — 2004. — № 62. — С. 489-496.

Получено 18.10.15 ■

Климовицький В.Г., Соловйов І.А.
НДІ травматології та ортопедії Донецького національного
медичного університету ім. М. Горького

ЗАСТОСУВАННЯ ПЛАЗМИ, ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ, У ЛІКУВАННІ УШКОДЖЕНЬ М'ЯКИХ І КІСТКОВИХ ТКАНИН (огляд літератури)

Резюме. Проведений аналіз літератури, що вивчала вплив відцентрифугованої плазми крові (PRP) із заданою концентрацією тромбоцитів на регуляцію регенерації пошкоджених тканин, які застосовують і регулюють каскад процесів, що спрямовані на міграцію, диференціацію, проліферацію клітин. Узагальнюючим висновком усі автори вважали те, що PRP є важливою ланкою комплексного лікування, яка впливає на процеси регенерації та сприяє прискоренню загоєння ушкоджень м'яких і кісткових тканин. Як ендогенна речовина вона нівелює ризик побічних ефектів і дозволяє знизити кількість незадовільних результатів і скоротити терміни лікування.

Klymovytskyi V.H., Soloviov I.A.
Research Institute of Traumatology and Orthopedics of
Donetsk National Medical University named after M. Horkyi,
Donetsk, Ukraine

THE USE OF PLATELET-RICH PLASMA IN THE TREATMENT OF SOFT AND BONE TISSUE INJURIES (Literature Review)

Summary. There has been carried out the analysis of the literature on the effect of the platelet-rich plasma (PRP) with a predetermined concentration of platelets on the regulation of regeneration of damaged tissues, which trigger and regulate the cascade of processes aimed at the migration, differentiation, cell proliferation. All the authors considers as a generalization the fact that PRP is an important part of comprehensive treatment influencing the processes of regeneration and promoting the acceleration of the healing of soft and bone tissue injuries. As an endogenous substance, it eliminates the risk of side effects, and can reduce the number of unsatisfactory results and the time of treatment.