

Инъекции ОТП при скелетно-мышечных травмах: обзор

Авторы: Steven Sampson, Michael Gerhardt, Bert Mandelbaum / Стивен Семпсон - Майкл Герхардт - Берг Мандельбаум*

© Humana Press, 2008 г.

Конспект: В Европе и Соединенных Штатах наблюдается возрастающая тенденция применения продуктов из аутологичной крови для повышения эффективности лечения в широком ряде случаев. Не так давно нами были более тщательно изучены определенные факторы роста, играющие основную роль в процессе заживления. С учетом данных знаний, наблюдается изрядный энтузиазм в применении концентрированной тромбоцитарной массы, что позволяет многократно усилить действие таких факторов роста для стимуляции восстановления при неизлечимых травмах. За 20 лет аутологичная обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП) безопасно применялась, что было задокументировано во множестве отраслей медицины, таких как ортопедия, спортивная медицина, зубоветеринарная практика, отоларингология, нейрохирургия, офтальмология, урология, лечение ранений, косметическая отрасль, кардиоторакальная и челюстно-лицевая хирургия. Настоящая статья ознакомит читателя с терапией посредством ОТП и предоставит обзор современных публикаций на тему данного стремительно развивающегося лечебного направления. Говоря кратко, терапия ОТП представляет собой многообещающую альтернативу хирургии, подразумевая безопасное и натуральное лечение. Так или иначе, имеется несколько направленных исследований и, по большей части, единичных сообщений или описаний клинических случаев. В дополнение к этому, объемы выборки часто слишком малы, что ограничивает возможность выводов. В последнее время появляется больше литературы, посвященной успешным попыткам лечения ОТП неизлечимых травм сухожилий, включая латеральный эпикондилит, подошвенный фасцит, а также дегенерация хрящей (Mishra and Pavelko, Американский журнал спортивной медицины (The American Journal of Sports Medicine) 10(10):1-5, 2006); Barret and Erredge, Podiatry Today 17:37-42, 2004). Так или иначе, ввиду интенсификации клинического применения, требуется большее количество направленных исследований для более глубокого понимания данного вида лечения.

Ключевые слова: Обогащенная тромбоцитами плазма, инъекция, факторы роста, травмы сухожилий, аутологичная кровь, скелетно-мышечная травма, хондропения, остеоартрит колена

Введение

В Европе и с недавних пор в Соединенных Штатах возникла и развивается тенденция применения продуктов из аутологичной крови для повышения эффективности лечения в различных сферах применения. За последние годы научные исследования и технологии позволили увидеть новые перспективы в понимании процесса излечения ран. Изначально считалось, что тромбоциты задействованы исключительно в процессе коагуляции крови. Так или иначе, нами было выявлено, что тромбоциты также высвобождают множество биологически активных протеинов, ответственных за привлечение макрофагов, мезенхимальных стволовых клеток и остеобластических клеток, что не только обеспечивает удаление отмершей ткани, но также способствует восстановлению и излечению тканей.

На основании вышеописанного принципа, тромбоциты выполняют функцию глубоко-физиологического стимулирования факторов роста при попытках начать лечение при хронических травмах. В современной литературе представлено мизерное количество разрозненных клинических исследований. Имеющиеся публикации содержат, по большей части, единичные сообщения или описания клинических случаев, имеющие, в основном, недостаточный объем выборки и мало контрольных групп [1, 2]. В данный момент проходит крупное мультицентровое исследование, предоставляющее более объективное понимание применения ОТП при хроническом эпикондилите. В соответствии с данными Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), скелетно-мышечные травмы являются наиболее распространенной причиной долговременных сильных болей и

* С. Семпсон

Ортобиологический Институт (ТОБИ), Санта-Моника, Калифорния, США

Эл. почта: drsampson@orthohealing.com

М. Герхардт, Б. Мандельбаум

Ортопедическая Группа Санта-Моники, Санта-Моника, Калифорния, США

физической недееспособности, оказывая негативное влияние на сотни миллионов человек во всем мире [3]. Период с 2000 по 2010 год был именован «десятилетием костей и связок» в рамках всемирной инициативы более глубокого исследования предупреждения, диагностики и лечения [3,4]. Травмы мягких тканей, включая травмы сухожилий и связок, составляют 45% от общего числа скелетно-мышечных травм в США [4,5]. Возрастающая популярность спортивных видов досуга привела за собой эпидемию скелетно-мышечных травм, в частности, травм сухожилий. В дополнение к этому, современные технологии визуализации, включая, магнитно-резонансную томографию и ультразвуковое исследование предоставили медицине углубленные знания о таких травмах.

Компоненты крови

Кровь содержит плазму, красные кровяные тельца, белые кровяные тельца и тромбоциты. Плазма является жидким компонентом крови, состоящим преимущественно из воды, который функционирует как проводник клеток. Плазма также содержит фибриноген, белок, выполняющий функцию своего рода сети, улавливающей тромбоциты в месте образования раны для формирования сгустка. Красные кровяные тельца помогают улавливать кислород, поступающий от легких, и доставляют его в другие клетки тела, в то же время, забирая углекислый газ. Белые кровяные тельца борются с инфекциями, убивают микробы и выводят отмершие кровяные клетки. Тромбоциты отвечают за гемостаз, образование новой соединительной ткани и реваскуляризацию. Как правило, образец крови содержит 93% красных кровяных телец, 6% тромбоцитов и 1% белых кровяных телец [6]. Объяснение преимуществ ОТП заключается в изменении состава крови, уменьшая количество красных кровяных телец, являющихся менее полезными для излечения, до 5%, и повышая содержание тромбоцитов до 94% для стимуляции заживления.

Тромбоциты

Тромбоциты являются небольшими дискообразными кровяными тельцами, производимыми в костном мозге, жизненный цикл которых длится 7 – 10 дней. Внутри тромбоцитов имеется множество внутриклеточных структур, содержащих гликоген, лизосомы и два типа гранул. Альфа-гранулы содержат в себе факторы свертывания и роста, которые немедленно выделяются при процессе заживления. В нормальном состоянии тромбоцитам требуется специальный раздражитель для их активации и начала участия в процессе заживления ран и гемостаза [7]. После активизации тромбоцитом тромбоциты трансформируются в различные формы и формируют отростки, называемые псевдоподиями, которые расходятся над поврежденной тканью. Данный процесс называется агрегацией. В конечном счете, содержащиеся в тромбоцитах гранулы высвобождают факторы роста, которые стимулируют последовательное воспаление и заживление [7].

Обогащенная тромбоцитами плазма

ОТП определяется, как часть фракции плазмы, состоящая из аутологичной крови, имеющей концентрацию тромбоцитов выше средней нормы [8,9]. Нормальная концентрация тромбоцитов составляет 200 000 тромбоцитов/мкл. Исследования показали, что клиническая эффективность может быть достигнута при минимальном превышении данного значения в четыре раза (1 миллион тромбоцитов/мкл) [6]. Небольшое отличие имеется в способе концентрации тромбоцитов, в огромной доле зависящее от оборудования, используемого производителем. Как бы то ни было, последствия чрезмерной концентрации тромбоцитов все еще не были изучены.

Аутологичная ОТП впервые была применена в 1987 году Ferrai et al. [10] после операции на открытом сердце для предупреждения чрезмерной трансфузии гомологичных препаратов крови. С того времени аутологичная ОТП безопасно применялась, что было задокументировано во множестве отраслей медицины, таких как ортопедия, спортивная медицина, зубоврачебная практика, отоларингология, нейрохирургия, офтальмология, урология и лечение ранений, а также косметическая отрасль, кардиоторакальная и челюстно-лицевая хирургия. Исследования свидетельствуют о том, что ОТП может влиять на воспалительные процессы, потерю крови в результате оперативного вмешательства, инфекции, последствия наркоза, остификацию, лечение ран и мягких тканей.

В дополнение к локальному гемостазу в местах сосудистых повреждений, тромбоциты содержат огромное количество факторов роста и цитокинов, играющих основную роль в заживлении мягких тканей и минерализации костной ткани [4]. Углубление знаний о тромбоцитах и их роли в процессе заживления позволило вывести концепцию их терапевтического применения.

Сухожилия

ОТП все чаще используется при лечении хронических неизлечимых травм сухожилий, включая сухожилий локтя, коленной чашечки и ахиллесова сухожилия, среди всех прочих. В результате воздействия механических факторов сухожилия подвержены травмам и тяжело поддаются лечению. Сухожилия состоят из особых клеток, включая теноциты, воду и тканевый коллаген. Миллионы таких белков тканевого коллагена вместе формируют прочные нити упругой ткани, из которой и состоит сухожилие. В нормальном состоянии они крепятся к кости и формируют минерализованное эластичное соединение. Сухожилия также отвечают за передачу нагрузки, в результате чего они могут повреждаться при избыточных нагрузках. В условиях повторяющихся перегрузок в волокнах коллагена в сухожилии могут образовываться микроскопические разрывы, приводящие к так называемому тендиниту (тендинозу или тендинопатии). Восстановление поврежденных сухожилий сопровождается образованием шрамов, что может привести к ухудшению функционирования сухожилия или повторным травмам. Более того, восстановление сухожилий происходит значительно медленнее, чем восстановление других соединительных тканей, в частности, ввиду недостаточно быстрого образования кровеносных сосудов [11-13]. Гистологические образцы тканей с хроническими заболеваниями показывают, что воспалительные процессы отсутствуют, тогда как наблюдается ограничение нормального функционирования системы восстановления сухожилия, обусловленное фибробластическим и васкулярным ответом, называемыми «ангиофибробластической дегенерацией» [1, 14, 15]. Учитывая естественные свойства сухожилия, новые методы лечения, включая «сухую иглу», пролотерапию и экстракорпоральную ударно-волновую терапию (ЭУВТ), направлены более на интенсификацию воспалительных процессов, нежели на их подавление.

Традиционные методы лечения не изменяют природные свойства сухожилий, не способствующие эффективному лечению, и подразумевают долговременное паллиативное лечение [16, 17]. Недавний анализ 23 рандомизированных контролируемых клинических исследований терапии эпикондилита показали недостаточность обоснований выводов [1, 18]. Как правило, применяются инъекции кортикостероидов, хотя исследования выявили серьезные побочные эффекты, включая атрофию и постоянные негативные структурные изменения сухожилия [14].

Медицинские препараты, включая нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), будучи широко применяемыми при лечении тендинопатии, несут в себе серьезные долгосрочные риски, включая кровоточащие язвы и повреждение почек. Таким образом, стали привлекать внимание общественности стратегии лечения, основанные на компонентах органического происхождения, способствующие процессам заживления, активируя природные факторы роста.

Факторы роста

Принято считать, что факторы роста играют центральную роль в процессе заживления и восстановления тканей [4, 19]. Данное утверждение инициировало масштабные исследования различных факторов роста и их роли в восстановлении тканей [4, 20]. Так или иначе, в литературных источниках встречаются противоречивые утверждения в отношении потенциальных преимуществ. Хотя некоторые из авторов описывают улучшение формирования костной ткани и восстановление тканей при применении ОТП, у многих других исследователей результаты не столь впечатляющие [4, 21, 22]. Различие результатов, скорее всего, обусловлено необходимостью использования стандартизованных протоколов, препаратов и техник при работе с ОТП. Существует множество утвержденных наборов с различной концентрацией тромбоцитов, активаторов сворачивания, лейкоцитарной формулой, которые, в теории, могли повлиять на данные.

Альфа-гранулы являются хранилищами внутри тромбоцитов, содержащими факторы роста в неактивной форме (см. Рис. 1). Основные факторы роста, содержащиеся в таких гранулах, трансформируют ростовой фактор бета (TGFbeta), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF) и фактор роста эпидермиса (EGF) (см. Табл. 1). Гранулы также содержат витронектин, молекулы, скрепляющие клетки, участвующие в остеоинтеграции и остеокондукции.

Рис. 1 Неактивные тромбоциты

Таблица 1. Таблица факторов роста [Опубликовано с разрешения: Eppley BL, Woolell JE, Higgins J. Количественный анализ и анализ фактор роста ОТП: предпосылки излечения ран. *Plast Reconstr Surg*. 2004 Ноябрь; 114 (6):1502-8]

Фактор роста тромбоцитов (PDGF)	Стимулирует размножение клеток Способствует ангиогенезу Способствует развитию эпителиальных тканей Способствует формированию грануляционной ткани
Трансформирующий ростовой фактор (TGF)	Способствует формированию экстрацеллюлярного матрикса Регулирует метаболизм клеток костной ткани
Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF)	Способствует ангиогенезу
Фактор роста эпидермиса (EGF)	Способствует дифференциации клеток и стимулирует восстановление эпителия, ангиогенезу, и выработке коллагена
Фактор роста фибробластов	Способствует количественному росту клеток эндотелия и фибробластов Способствует ангиогенезу

Рис. 2. Активные тромбоциты

Рис. 3. Система GPS III и центрифуга

Рис. 4. Система GPS III, извлечение тромбоцито-обедненной плазмы для утилизации

TGFbeta активен во время воспалительных процессов и влияет на регуляцию клеточной миграции и количественного роста клеток; стимулирует размножение клеток и связующего фибронектина [23] (см. Рис. 2). VEGF наиболее активно вырабатывается только после фазы воспаления, и является активным стимулятором ангиогенеза. Anitua et al. доказали, что в лабораторных условиях VEGF и фактор роста гепатоцитов (HGF) в значительной мере усилили влияние на выборку высвобождаемых факторов роста; предположив, что они способствуют размножению клеток сухожилия и стимулируют синтез коллагена типа I [11]. PDGF вырабатывается в результате повреждения сухожилий и помогает стимулировать выработку других факторов роста, а также играет важную роль в восстановлении тканей. PDGF способствует выработке мезенхимальных стволовых клеток, остеоидной ткани, размножению эндотелиальных клеток и синтезу коллагена. По всей видимости, он является первым фактором роста, присутствующим в области повреждения, который начинает процесс восстановления поврежденных соединительных тканей, способствуя выработке коллагена и белков [7]. Так или иначе, недавние исследования на животных, проведенные Ranly et al. позволили предположить, что PDGF может быть в состоянии подавлять рост костной ткани [24].

Исследования в лабораторных и полевых условиях показали, что bFGF является как мощным стимулятором ангиогенеза, так и регулятором миграции клеток и их выработки [23]. IGF-I ярко выражен на ранних стадиях воспалительного процесса в ряде экспериментов над заживлением повреждений сухожилий животных, и, скорее всего, принимает участие в восстановлении и миграции фибробластов, а также стимулирует выработку коллагена [23]. Так или иначе, лабораторные анализы образцов человеческой ОТП выявили повышенное содержание PDGF, TGFbeta, VEGF и EGF, тогда как повышенный уровень содержания IGF-I выявлен не был [25]. Эффект EGF ограничивается базальными клетками кожи и слизистой оболочкой, провоцируя миграцию и образование клеток.

Подготовка ОТП

Различные устройства для разделения крови имеют различные стадии подготовки ОТП, преследуя одну конечную цель. Система Biomet Biologics GPS III описывается в данной статье для обеспечения простоты понимания. Из вены берется 30-60 мл венозной крови методом асептики. Рекомендуется использовать «иглу-бабочку» (18-19g) для предупреждения повреждения и активации тромбоцитов, находящихся в спокойном состоянии. Затем кровь помещается в устройство, одобренное FDA, и обрабатывается центрифугой в течение 15 минут на скорости 3200 об./мин (Рис. 3). После чего кровь разделяется на тромбоцито-обедненную плазму (ТОП), красные кровяные тельца и ОТП. Затем ТОП выводится через специальное отверстие и удаляется из устройства (Рис. 4). Пока ОТП находится в вакууме, устройство вибрирует в течение 30с для перемешивания тромбоцитов. После чего ОТП удаляется из устройства (Рис. 5). В зависимости от образца крови, доступно около 3 – 6 куб. см ОТП.

Процедура введения

Область повреждения обозначается, принимая во внимание клинический осмотр, а также данные визуализации МРТ или радиографа.

Рекомендуется использовать динамический скелетно-мышечный ультразвук с датчиком 6-13 Гц для более точного определения места инъекции ОТП. В условиях стерильности пациенту делается инъекция ОТП с или без приблизительно 1сс 1-процентного лидокаина и 1 куб. см 0,25-го маркаина непосредственно в область травмы. Может быть добавлен хлорид кальция и тромбин для обеспечения гелевой матрицы для прикрепления ОТП для потенциальной максимизации эффекта. Мы рекомендуем использовать технику «перчения», работая по часовой стрелке для обеспечения большей обширности зоны действия. Пациент наблюдается, оставаясь в положении лежа на спине, в течение 15-20 минут после инъекции, а затем отпускается домой. Как правило, пациенты испытывают незначительный или среднего уровня дискомфорт после инъекции, который может продлиться до 1 недели. Им дается инструкция прикладывать лед к месту инъекции для обезболивания, держать конечность в приподнятом состоянии и ограничить активность. Мы рекомендуем ацетоминофен, как оптимальный болеутоляющий препарат, или викодин для прерывания периодов боли. Мы не рекомендуем применять НПВС сразу после инъекций (Рис. 6).

Рис. 5. Извлечение GPS III из ОТП для проведения инъекции/трансплантации

Рис. 6. Скелетно-мышечный ультразвук, обычный тендиоз

Безопасность

Любая обеспокоенность по поводу передачи иммуногенных реакций или болезней должна быть сведена к нулю, поскольку ОТП изготавливается из аутологичной крови. Исследования, показавшие, что ОТП вызывает гиперплазию, канцерогенез или рост опухолей, отсутствуют. Факторы роста действуют на мембранах клеток, а не в ядре, и активируют нормальное выражение генов [7].

Факторы роста не являются мутагенными и, как правило, действуют посредством регуляции работы генов и контроля механизмов природного излечения травм [6]. Относительные противопоказания включают наличие опухоли, метастаз, активных инфекций, или уровень тромбоцитов $<10^5$ /ul гемоглобина <10 г/дл. Беременность или грудное вскармливание являются активными противопоказаниями. Пациенты с аллергией на бупивакаин (маркаин) не должны получать местную анестезию с данными веществами.

Пациенты должны быть информированы о возможности временного ухудшения симптомов после инъекции. Вероятно, это связано со стимуляцией естественной реакции организма на медиаторы воспалительных процессов. Хотя неблагоприятные эффекты редки, как и при любой инъекции, существует возможность инфекции, продолжения проявления симптом и сосудисто-нервных травм. Рубцовая ткань и кальцификация в месте инъекции также являются удаленными рисками.

Аллергические реакции или местная токсичность бупивакаина гидрохлорида или лидокаина, хотя и редко, могут вызвать неблагоприятную реакцию. Кроме того, при использовании в хирургии для прививок или внутрисуставных инъекциях ОТП может быть объединена с хлоридом кальция и бычим тромбином с образованием гелевой матрицы. Бычий тромбин, который используется для активации ОТП, в прошлом был связан с угрожающей жизни коагулопатии в результате выработки антител к факторам свертывания V, XI и тромбину [7, 26]. Тем не менее, с 1997 года производство устранило примеси бычьего тромбина бычьим фактором Va. До 1997 года уровни Va оставляли 50 мг/мл, тогда как теперь они составляют $<0,2$ мг / мл без дальнейших сообщений об осложнениях [6].

Обзор публикаций

Имеется небольшое количество не углубленных исследований человеческих и животных образцов, содержащих описание широкого ряда применений, демонстрирующих безопасность и эффективность ОТП на протяжении двадцати лет. Как бы то ни было, большинство исследований являются пилотными исследованиями с малыми объемами образцов. Недавно стали появляться публикации на тему успешного применения ОТП при лечении хронических травм сухожилий, включая латеральный эпикондилит и подошвенный фасцит [1, 2]. Прочие ортопедические способы применения включают в себя лечение травм при диабете, лечение разрыва связок и применение при острых заболеваниях сухожилий. Имеется также ряд публикаций в других отраслях, включая оториноларингологию, кардиологию и пластическую хирургию. Нижеследующая информация являет собой обзор некоторых недавних публикаций на тему применения ОТП.

Локтевой сустав

В недавних исследованиях American Journal of Sports Medicine, Mishra et al. провели исследование 140 пациентов, страдающих от хронического эпикондилита локтя. Из всех данных пациентов 20 человек соответствовали критериям и являлись претендентами на хирургическое вмешательство в результате неудачного традиционного лечения. В целом, 15 из них были вылечены одной инъекцией ОТП, а пятеро из них проходили лечение с местной анестезией. Контрольная группа отметила 60% улучшение на восьмой неделе, 81% - через 6 месяцев, а 93% - на финальной стадии через 12-38 месяцев. К сведению, не наблюдалось ни одного случая побочных эффектов или осложнений. В дополнение к этому, 94% пациентов смогли вернуться к занятиям спортом, а 99% вернулись к выполнению всех ежедневных обязанностей [1]. Основным ограничением при проведении данного исследования стал коэффициент естественной убыли пациентов в контрольной группе – 60%, поскольку 3/5 общего числа пациентов прекратили участие в эксперименте на 8 неделе или прошли дополнительный курс лечения. Данное небольшое исследование стало считаться пилотным, и потребуются дополнительные рандомизированные исследования для подтверждения его выводов. В 2003 году Edwards и Calandrucio продемонстрировали, что 22 из 28 пациентов (79%) с резистентным хроническим эпикондилитом полностью избавились от болевых ощущений в результате инъекций ОТП [15]. Не было зафиксировано случаев ухудшения состояния или возвращения болевых ощущений, а также иных негативных эффектов. В процессе терапии интенсивность болевых ощущений изменялась, но большинство пациентов отмечало ощущения, аналогичные ощущениям после терапии стероидами, которую они проходили перед исследованием. Один из пациентов не почувствовал улучшения и позднее был прооперирован [15]. Данное исследование было ограничено малым объемом выборки и недостатками контрольной группы.

Ступня и лодыжка

Varett et al. привлекли девятиртерых пациентов к своему пилотному исследованию влияния инъекций ОТП на подошвенный фасцит. Пациенты соответствовали критериям, если они желали избежать консервативных видов лечения, таких как фиксация, НПВС, и не принимали инъекции кортизона в течение 90 дней до начала эксперимента. У всех пациентов был выявлен гипоехогенный и утолщенный подошвенный фасцит при помощи исследования ультразвуком. Проведя анестезию посредством блокирования заднего большеберцового и икроножного нерва, 3 кубика аутологичной ОТП было введено при наблюдении при помощи ультразвука (Рис. 7).

Рис. 7. Инъекция *suprapatella bursa* под наблюдением при помощи ультразвука

После инъекции на ультразвуке были замечены утолщение и повышение интенсивности сигнала фасциальных полос. Шесть из девяти больных достигли полного облегчения симптомов через 2 месяца. Один из трех неудачных пациентов, в конце концов, достиг полного облегчения после дополнительной инъекции ОТП. Через год 77,9% пациентов наблюдали полное исчезновение симптомов [2]. Опять же, это было неконтролируемое пилотное исследование с небольшим размером выборки.

Колено

После инъекций ОТП в сухожилия надколенника крысы, Kajikawa et al. выявили увеличение количества клеток, возникших вследствие обращения, на ранней фазе лечения сухожилий после травмы по сравнению с контрольной группой. К сожалению, эти полезные клетки обычно исчезают со временем, поэтому продление их присутствия было бы полезно. Кроме того, они показали повышенное содержание коллагена типа I и III и макрофагов [27].

Taylor et al. продемонстрировали безопасность и эффективность при введении аутологичной крови в связки надколенника новозеландских белых кроликов. После рассмотрения гистологии через 6 и 12 недель не было выявлено никаких неблагоприятных изменений в гистологии или жесткости сухожилий. Тем не менее, сухожилия, в которые была введена кровь, были значительно сильнее [28]. Berghoff et al. ретроспективно проанализировали большое количество пациентов в попытке оценить эффект введения препаратов аутологичной крови пациентам, перенесшим полное эндопротезирование коленного сустава (ТКА). В исследовании участвовали 66 пациентов контрольной группы и 71 пациент с препаратами аутологичной крови в месте ранения. В группе с введенной кровью был отмечен более высокий уровень гемоглобина и меньше трансфузий, а также менее долгий период госпитализации и больший диапазон движений колена на 6 неделе. Кроме того,

не было выявлено никаких инфекций и потребовалось существенно меньше лекарств [29]. Хотя будучи ограниченными ретроспективным характером исследования, результаты являются убедительными.

Gardner et al. провели похожее ретроспективное исследование на нескольких пациентах, подвергшихся ТКА. Пациенты подверглись лечению интраоперативным тромбоцитарным гелем; что в результате дало меньшую потерю крови, улучшенную подвижность и необходимость меньшего количества лекарств [30].

В контролируемом исследовании, проведенном Everts et al., из 160 пациентов, прошедших ТКА, 85 человек получили лечение в виде тромбоцитарного геля и фибриновых герметиков; что привело к меньшему числу требуемых переливаний крови, меньшему уровню осложнений после процедуры, непродолжительной госпитализации и меньшему количеству инфекций [31].

Рис. 8. Инъекция/трансплантация MCL в колено под наблюдением при помощи ультразвука

Раны

Неизлечимые кожные раны являются острой проблемой и, как правило, относятся к болезни периферических сосудов, инфекциям, травмам, неврологическим и иммунологическим состояниям, а также к неопластическим заболеваниям и нарушениям метаболизма. Хронические язвенные раны влекут за собой значительные психологические и социально-экономические последствия. Анализ поверхности хронических ран (decubitus ulcers) показал пониженную концентрацию фактора роста пл сравнению со свежими ранениями [32]. В исследовании Croveti et al. 24 пациента с хроническими кожными язвами прошли курс лечения инъекциями геля ОТП. Только трем пациентам были сделаны инъекции ОТП аутологичной крови ввиду медицинских показаний, остальные же получили инъекции донорского препарата крови. У девяти пациентов было выявлено полное излечение. У одного из данных девяти человек рана вновь открылась через четыре месяца. Сообщений о заражении ран было два, оба с положительным результатом на *Staph. Aureus*, который был впоследствии излечен пероральным приемом антибиотиков. Негативные эффекты не наблюдались. Все пациенты отметили пониженную интенсивность болей [32].

В другом исследовании ран, проведенном McAleer et al., приняли участие 24 пациента с 33 хроническими неизлечимыми ранами нижних конечностей. Пациенты прошли не увенчавшееся успехом 6-месячное традиционное лечение, в результате которого поверхность ран не уменьшилась. Изначально была проведена хирургическая обработка ран для трансформации хронических язв в свежие раны, дабы инициировать метаболизм в ранах и хемотаксис. Инъекции ОТП в раны проводились каждые 2 недели. У 20 ран наблюдалось успешное полное зарастание и эпителиализация. Среднее время затягивания ран составило 11,15 недель. У 5 ран улучшений не наблюдалось [33]. Данные результаты были особенно важны, поскольку у всех пациентов, участвовавших в исследовании, наблюдалось неудачное лечение доступными методами ранее.

Кости

Диабет нарушает процессы заживления трещин, путем подавления процессов восстановления клеток, ослабления остификации и подавления биомеханических свойств каллюса [34, 35].

В исследовании, проведенным над животными Gandhi et al., у самцов крыс породы «Wister» наблюдались средне-диафизарные закрытые трещины на 14 день развития диабета. ОТП не изменила уровень глюкозы в крови или HbA1c. Исследование показало, что у зараженных диабетом крыс наблюдался пониженный уровень фактора роста по сравнению с группой здоровых крыс [34].

Не все исследования аутологичных факторов роста показали благоприятные результаты в плане способствования формированию костей и заживлению. В недавнем исследовании Ranly et al., было показано, что ОТП привела к снижению остеоиндуктивности деминерализованной костной матрицы у мышей с ослабленным иммунитетом. ОТП шести здоровых мужчин была введена в виде желатиновых капсул в икры инбредных мышей. После 56 дней мышей убили и провели исследование их икроножных мышц, что позволило предположить, что PDGF может фактически уменьшить остеоиндуктивность [24]. Основная критика данного исследования связана с протоколом лечения ОТП. Традиционная обработка ОТП приводила к 6-кратному увеличению концентрации тромбоцитов. Тем не менее, в исследовании Ranly концентрация ОТП была всего четыре раза выше базового. Кроме того, сроки проведения анализов с учетом остеоиндуктивности, возможно, были слишком поздними, чтобы точно оценить раннее формирование кости.

Позвоночник

Как правило, сохраняющийся артродез в заднелатеральном поясничном отделе может быть сложным и может потребовать пересмотра [36]. Впоследствии разрабатывались различные методики, чтобы уменьшить области отсутствия слияния, включая винты, межтелового слияния, костный морфогенный протеин, а также ограничение факторов риска, таких как курение, НПВП, и использование кортикостероидов [37]. Существует различная литература и противоречивые взгляды на эффективность тромбоцитарного геля в дополнение к аутологичному костному трансплантату во время инструментального лечения заднелатерального поясничного отдела [37-39]. Потенциальная эффективность ОТП для облегчения остеоиндукции в позвоночнике в настоящее время остается неопределенной.

Исследование Carreon et al., в котором приняли участие 76 пациентов с заднелатеральным спондилодезом гребня подвздошной кости, рассматривало контрольную группу и группу, проходящую курс лечения ОТП. С помощью 500 мл цельной крови было получено 30 мл концентрата тромбоцитов. Диагноз «несращение перелома» был поставлен либо вследствие внутреннего осмотра при операции, либо через рентгенограмму или компьютерную томографию. В результате исследования ученые пришли к выводу, что группа, проходящая лечение была ОТП, выявила 25% случаев несращения, по сравнению с 17% в контрольной группе при минимальном 2-летнем наблюдении [37]. Следует отметить, что концентрация тромбоцитов не измерялись до или после приготовления, так как это обычно не проводится клинически.

Изучение одноуровневого межпоперечного сращения, проведенное Weiner и Walker, продемонстрировало 62% сращения в случае подвздошных инъекций, дополненных ОТП, против 91% случаев сращения при использовании одного костного трансплантата [40].

Lowery et al. ретроспективно оценили 19 пациентов со спондилодезом, через 13 месяцев после лечения ОТП. В 100% случаев радиография не выявила псевдоартроза [41].

Hee et al. исследовали 23 пациента, страдающих от люмбарного интеркорпорального спондилодеза и проходивших лечение ОТП по сравнению с контрольной группой через 2 года после лечения. Интересно, что в группе, проходившей лечение ОТП, наблюдалась ускоренная регенерация костной ткани; однако это не повлияло на конечные результаты по сравнению с контрольной группой [36]. Концентрации тромбоцитов измерялись после приготовления препарата и были увеличены до 489% по сравнению с исходным уровнем [36].

Jenis et al. изучили артродез переднего отдела у 22 пациентов с пересаженной костью против 15 пациентов с аллотрансплантантом и лечением ОТП. КТ-исследования через 6 месяцев и радиография через 12 и 24 месяцев показало 85% результат у пациентов с пересаженной костью по сравнению с 89% у пациентов аллотрансплантантом и лечением ОТП [38]. Это может потенциально снизить процент смертности от удаления подвздошного гребня, и предоставить менее дорогостоящий метод по сравнению с дорогими методами по пересадке кости.

Исследование Chen et al. продемонстрировало, что ОТП может потенциально играть роль в предупреждении дегенерации дисков. Они продемонстрировали, что ОТП может играть роль факторов роста для восстановления и дифференциации, а также способствовать формированию ядер для регенерации через каскад реакций Smad [42]. Это поможет предоставить больше возможностей для выбора пациентам с дегенерацией позвоночных дисков, помимо традиционных методов, таких как инъекции кортикостероидов и хирургическое вмешательство.

Выводы

Более 20 лет ОТП безопасно используется при разнообразных состояниях с многообещающим результатом. К сожалению, на данный момент, большинство исследований являются единичными и имеют малую выборку. Без сомнений, мы наблюдаем интенсификацию использования ОТП, не смотря на то, что необходимо большее количество клинических исследований. Немного информации представлено в литературных источниках относительно времени наблюдения за результатами инъекций ОТП в сухожилия. Также отсутствуют исследования в отношении необходимости реабилитации после инъекций ОТП, а также протоколов. Так или иначе, предполагается, что физиологическая и профессиональная терапия, а также восстановление кинетической цепочки окажут помощь в реабилитации после инъекций ОТП.

Авторы в настоящий момент расширяют область использования ОТП на другие устойчивые заболевания с успешным результатом. Авторы также добились хороших результатов от инъекций ОТП профессиональным спортсменам с травмами коленей с целью ускорить их восстановление и

возвращение к игре (см. Рис. 8). Более глубокое понимание данного многообещающего лечения необходимо для определения диагнозов, при которых терапия ОТП будет успешной.

Авторы сообщают результаты на эту тему в ближайшее время.

Использование аутологичных факторов роста в виде ОТП может быть только началом нового медицинского направления, известного, как «Ортобиология». Первое поколение инъекций, таких как добавки, успешно использовалось в лечении пациентов с остеоартритом коленного сустава. Данные инъекции представляют собой небиологические усилия повлиять на биохимическую среду сустава.

Второе поколение инъекций теперь доступно с ОТП. Данная технология обеспечивает доставку высококонцентрированного коктейля из факторов роста для стимулирования выздоровления. TGF- β , содержащийся в ОТП, был связан с хондрогенезом при восстановлении хряща [43]. Новые отчеты, представленные на Международной Встрече Общества Восстановления Хряща в 2007 году в Варшаве указывают, что ОТП вызывает интенсификацию клеточной пролиферации и оказывает положительный клинический эффект на дегенеративные коленные хрящи [44, 45]. Anitua и Sanchez недавно продемонстрировали увеличенную концентрацию гиалуроновой кислоты, балансирующую ангиогенез в десяти больных артритом колена [46]. Wu et al. документально засвидетельствовали способствование ОТП при хондрогенезе в виде инъекций, вводя хондроциты в кроличьи уши. Жесткие образования были обнаружены на МРТ, а также при гистологическом анализе были обнаружены пятна, которые подтвердили рост хряща [47].

Будущие поколения биологических инъекций могут быть ориентированы на специфические клетки, а не на предоставление ряда неконкретных лечебных свойств. В настоящее время клинические испытания внутрисуставного введения фактора роста BMP +7 (OP1) продолжаются. Использование BMP7 (OP1) для мягких тканей также находится на ранних стадиях. Также наблюдается интенсификация клинического использования инъекций стволовых клеток костного мозга. В конечном счете, лечение стволовыми клетками представляет собой наибольший потенциал в области биологического излечения.