

Межрегиональная общественная организация
«Общество регенеративной травматологии и ортопедии» (ОРТО)
Общероссийская Общественная Организация
«Ассоциация травматологов-ортопедов России» (АТОР)
«Медицинская ассоциация специалистов по лечению
и изучению остеонекроза» (МАПО)
Межрегиональная общественная организация
«Общество трансплантологов» – МОО «Общество трансплантологов»



КОНСЕНСУСЫ ОРТОБИОЛОГИЯ 2024

Москва
2025

Научное издание

**КОНСЕНСУСЫ
ОРТОБИОЛОГИЯ 2024**

Консенсусы: / Под редакцией: акад. РАН, д.м.н., проф. Загороднего Н.В., к.м.н. Страхова М.А.
Москва.: 2025. – 200 с.

Правообладателем сборника и отдельных консенсусов является МОО «ОРТО».

Сборник предназначен исключительно для некоммерческого использования при наличии прямой ссылки на источник. Любое коммерческое распространение, перепродажа или использование материалов (включая части) запрещено без письменного согласия правообладателя.

Рецензент: Мазуров В.И. – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук

ISBN 978-5-6056184-0-9

ОГЛАВЛЕНИЕ

Аннотация консенсусов.....	5
Ортобиология. Консенсус 2021 (опубликованная версия 2021 года).....	7
Инъекционные гиалуронаты. Консенсус 2024.....	11
Инъекционные коллагенсодержащие препараты. Консенсус 2024.....	35
Инъекционные полинуклеотиды. Консенсус 2024.....	56
Плазма, обогащенная тромбоцитами. Консенсус 2024.....	75
Минимально манипулированные клеточные продукты. Консенсус 2024.....	125
Тканевые банки: Аллогенные ткани и тканевые компоненты. Консенсус 2024.....	154
Профилактическая и патогенетическая хирургия. Консенсус 2024.....	173
Определение класса, уровня эффективности рекомендаций.....	199



Загородний Николай Васильевич
Президент Межрегиональной общественной
организации «Общество регенеративной
травматологии и ортопедии»



Страхов Максим Алексеевич
Секретарь Межрегиональной общественной
организации «Общество регенеративной
травматологии и ортопедии»

Дорогие коллеги и друзья!

Публикация консенсусов «Ортобиология 2024» серьезный и важный этап развития регенеративной медицины в Российской Федерации.

Регенеративная травматология и ортопедия пока обладает невысокой доказательной базой, и консенсус — это согласительный документ с юридической составляющей, который помогает использовать определённую технологию в условиях развития и совершенствования клеточных методов лечения и оформляющейся их доказательной базы эффективности и безопасности. Ортобиология предполагает клиническое внедрение и реализацию методов клеточной медицины в врачебную практику, что отражено в консенсусах. Поэтому консенсус описывает конкретную технологию, варианты её практической реализации, использование технологии в клинической медицине, доказательную сущность, и таким образом, показывает её место в лечении поражений и заболеваний опорно-двигательного аппарата. Почему акцент именно на технологии, а не лечении пациентов с конкретной нозологической формой, как это сделано в клинических рекомендациях? Разнообразие способов получения ортобиологических продуктов, многообразие медицинских изделий для их забора, приготовления и реализации, варианты клинического использования — требуют, прежде всего, паспортизации клеточных продуктов и понимания сути терапевтического или хирургического воздействия на пациента. Тогда можно сравнивать и исследовать общие для популяционных групп клинические результаты эффективности и

безопасности. Появление многочисленных инъекционных методик, требующих знания хирургической анатомии, определённых последовательностей в действиях, использования ортобиологических манипуляций в качестве этапов хирургического лечения и накопленная экспериментальная база каждой технологии, требуют стандартизации последовательности действий и мануальных навыков со стороны врача.

Разработчики постарались сделать так, чтобы консенсус являлся промежуточным документом, на который могут ориентироваться экспертные группы при подготовке клинических рекомендаций по лечению многих заболеваний, в том числе одобренных Научно-практическим Советом Минздрава РФ. В связке по принятию консенсуса участвуют три общественные организации: Межрегиональная общественная организация «Общество регенеративной травматологии и ортопедии» (ОРТО) — непосредственный организатор конгрессов, инициатор и правообладатель публикуемых консенсусов, Общероссийская Общественная Организация «Ассоциация травматологов – ортопедов России» (АТОР), головная организация, которая регулирует всю деятельность по направлению травматологии-ортопедии, и «Медицинская ассоциация специалистов по лечению и изучению остеонекроза» - (МАПО). В консенсусе по тканевым банкам приняла участие Межрегиональная общественная организация «Общество трансплантологов» - МОО «Общество трансплантологов».

Проблемы, которые охватывает ортобиология, входят в зону разных направлений медицины. В 2021 году были приняты первые три консенсуса. Один из них касался определения, что такое ортобиология, а два других: обогащённая тромбоцитами плазма и минимально манипулированные клеточные продукты - пересмотрены в 2024 году.

Разработан и опубликован консенсус по тканевым банкам в части использования аллогенных материалов. Уникальное событие, когда наши коллеги выступили инициаторами и провели предварительную работу по подготовке данного консенсуса. В сборнике три консенсуса по инъекционной терапии: по использованию инъекционных препаратов гиалуроновой кислоты, препаратов коллагена и по полинуклеотидов. Так же консенсус по методам профилактической и патогенетической хирургии, который включает материал по использованию хирургических методов лечения: артромедуллярного шунтирования, разработанного в НМИЦ ТО им Н.Н.Приорова, метод электростимуляции остеорепарации, разработанный в Военно-медицинской Академии имени С.М.Кирова, и разгрузочная остеотомия малоберцовой кости. Это пилотный вариант консенсуса, который со временем будет нуждаться в пересмотре, потому что методов профилактической хирургии становится всё больше.

Как создаётся консенсус? Текст опубликован накануне конгресса Ортобиология 2024. В течение периода более месяца с момента публикации, консенсусы были представлены для общественного обсуждения, и были получены дополнения и замечания, а эксперты в течение 2024-2025 годов обсуждали, согласовывали и вносили соответствующие коррективы в текст. Конгресс - своего рода отправная точка начала работы над консенсусами, возможность обсудить вопросы, связанные с их наполнением, направленностью, механизмом принятия. Были созданы экспертные группы, которые

занимались каждым из консенсусов. При публикации консенсуса в соответствии с Уставом МОО «ОРТО», в авторский состав включены специалисты, которые в той или иной степени, участвовали в их обсуждении в ходе Конгресса «Ортобиология 2024». Конфликт интересов не учитывался.

Коммерческая составляющая – один из движущих механизмов создания нынешних консенсусов. Относятся к этому спокойно, потому что прогресс происходит как раз за счёт того, что наши коммерческие партнёры находят новые технологии, вкладываются в них, развивают их. Эксперты - разработчики и члены МОО «ОРТО», сделали все для того, чтобы публикуемые консенсусы носили независимый характер. У части экспертов, имеющих конфликты интересов, указано их место работы и принадлежность к коммерческим организациям. Разработка консенсусов по регенеративной травматологии и ортопедии - наше национальное достояние.

Вопросы юридического сопровождения ортобиологических манипуляций – важная составляющая консенсусов. Регулирующие органы являются нашими партнёрами. Мы надеемся, что регенеративная травматология и ортопедия, при взаимодействии общественных медицинских организаций и Министерства Здравоохранения Российской Федерации, будет активно и дальше развиваться в России.

Очень надеемся, что публикуемые консенсусы «Ортобиология 2024» станут хорошими помощниками многим врачам в их практической деятельности, помогут ответить на многие вопросы, связанные с практикой регенеративной медицины, их правовой поддержкой, помогут широкому внедрению ортобиологических технологий в клиническую практику и будут служить образовательным источником для многих наших молодых коллег, кто только приходит в регенеративную травматологию и ортопедию!

Загородний Николай Васильевич

Президент Межрегиональной общественной организации «Общество регенеративной травматологии и ортопедии», академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Российского университета дружбы народов, Заслуженный врач Российской Федерации, Заслуженный деятель науки РФ.

Страхов Максим Алексеевич

Секретарь Межрегиональной общественной организации «Общество регенеративной травматологии и ортопедии», к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Института хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; доцент кафедры травматологии и ортопедии АПО ФНКЦ ФМБА России, Москва

Ортобиология. Консенсус. *

(*публикуется в версии 2021 года)

(консенсус представлен Организацией Регенеративной Травматологии и Ортопедии – ОРТО)
Финальная версия публикуется после обсуждения на 9 Научно-практической конференции
«Приоровские чтения» совместно со 2 Конгрессом Ортобиология 2021 «Регенеративные технологии
в Травматологии и ортопедии» 22 апреля 2021 года, и учета замечаний экспертной группы)

Цель консенсуса: дать определение термину «Ортобиология», обозначить границы и разделы на момент принятия консенсуса, объекты научных исследований и практического внедрения и перспективы развития в рамках регенеративной медицины.

Актуальность консенсуса:

Инновации, связанные с развитием регенеративной медицины, порождают необходимость становления собственной терминологии. Термины выполняют функции инструментов познания, а также средств фиксации научного или технического знания. Они могут быть подвергнуты унификации и закрепится в качестве рекомендованных или стандартизированных, либо могут быть отклонены в ходе научного прогресса.

Ортобиология (Orthobiology) прошла путь от неопределенного термина, некой концепции в медицине, до признания отдельной инновационной областью биомедицинских технологий в травматолого-ортопедической клинической практике.

Ортобиология, как неопределенный термин (ill-defined term), описывалась как клиническое применение материалов биологического происхождения для стимуляции восстановления, регенерации опорно-двигательного аппарата. Первоначальная цель исследований в этой области заключалась в разработке материалов, способных обеспечить формирование кости для лечения артродезов, переломов, замедленной консолидации, а также для восстановления дефектов скелета, возникших в результате травматических дефектов или опухолей.

Появились методы, активирующие собственные способности организма к регенерации для лечения распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, включая остеоартрит и тендинопатии. Важным является ожидания большей эффективности регенеративных технологий в лечении этих состояний (позволяющими избежать хирургического вмешательства, или отодвинуть на более поздний срок) по сравнению со стандартными в настоящее время нехирургическими методами лечения, такими как фармакотерапия и нестероидное лечение. Ортобиологическое лечение применимо для безопасного прекращения хронической скелетно-мышечной боли (chronic musculoskeletal pain), которая сложно поддается лечению традиционными методами лечения.

Важно, что ортобиология не должна быть отнесена к альтернативной медицине — собирательному названию методов, которые предлагаются для лечения

или предотвращения болезней, но не подкреплены научными доказательствами их эффективности и безопасности.

Соотношение терминов регенеративная медицина и ортобиология требует дальнейшего обсуждения. Ортобиологический подход, вероятно, применим практически ко всем медицинским специальностям.

Определение:

«Ортобиология» определяется, как инновационная область биомедицинских технологий и новая отрасль регенеративной медицины, которая использует новый терапевтический подход, направленный на изучение биологических и клинических эффектов, эффективность и безопасность биомедицинских клеточных продуктов и методов лечения, направленных на восстановление поврежденных тканей и органов опорно-двигательного аппарата (сухожилий, связок, костной, хрящевой и других соединительных тканей), на основе их имитации биоматериалами и трансплантами, стимуляцию естественных восстановительных процессов, и ускорение их регенерации. Основными целями этих методов лечения являются стимулирование роста новых тканей, сохранение существующих тканей, уменьшение боли и улучшение функций. [1,2,3] Можно охарактеризовать ортобиологию, как междисциплинарную область клинической медицины, ориентированную на трансляцию регенеративных технологий в клиническую практику травматологов-ортопедов и лечение человека с нулевыми или низкими побочными эффектами путем активизации регенерации и механизмов саногенеза с помощью продуктов биологического происхождения, присутствующих в человеческом теле.

Регенерационная способность опорно-двигательного аппарата может быть индуцирована и усилена биологическими препаратами, биофармацевтическими средствами и генной терапией. Ткани и органы опорно-двигательного аппарата без подобных добавочных воздействий оказываются неспособными к органотипической регенерации, и восстановление их нормальной структуры и функций без этой воздействия недостижимо.

Предложена новая специальность: «ортобиолог» - хирург-ортопед, специализирующийся в области биологии и биоинженерии, и использующий в своей практике методы лечения, как консервативные, так и хирургические. [8]

Объекты ортобиологии:

- Пациенты
- Ткани и клетки
- Биомедицинские продукты и технологии их использования [9]
- Средства таргентной доставки (бионосители)
- Имплантаты со свойствами биовзаимодействия с тканями опорно-двигательным аппарата
- Лекарственные средства (в контексте биологических эффектов и взаимодействия с биомедицинскими продуктами)

Методы изучения ортобиологии:

- Экспериментальный
- Лабораторный
- Клинический
- Статистический
- Аналитический

Непосредственно разделы ортобиологии:

1. Клеточные и тканеинженерные материалы и конструкции для замещения тканей и органов, структур организма в травматологии и ортопедии

- Заменители костной и хрящевой тканей, имплантаты мышечно-сухожильных образований и соединительно-тканых оболочек
- Наноматериалы для восстановления тканей опорно-двигательного аппарата на основе аддитивных технологий, 3-D биопечати
- Естественные и синтетические матрицы (скаффолды и сфероиды).
- Биосовместимые материалы с регулируемыми параметрами биодеградации и кондуктивными свойствами для костной фиксации и покрытия имплантатов
- Культивированные мезенхимальные клетки для трансплантации в травматологии и ортопедии

2 Клеточные и тканеинженерные технологии для стимуляции регенерации тканей опорно-двигательного аппарата.

- Препараты и технологии стимуляции регенерации тканей опорно-двигательного аппарата на основе биомедицинских продуктов (плазматерапия, ортокин и регенокинтерапия, плазма обогащенная тромбоцитами, минимально манипулированные клеточные продукты: концентрат клеток костного мозга (BMAC), стромально-васкулярная фракция жировой ткани (SVF), отдельные цитокины и их комбинации, препараты, полученные из культивированных мезенхимальных клеток, продукты на основе амниотических тканей, коллагенсодержащий матрикс, полинуклеотиды, биотоксины)

3. Методы таргентной доставки биоактивных молекул и фармакологических веществ в ткани опорно-двигательного аппарата на основе биополимерных носителей и нанотехнологий

4. Фундаментальные и прикладные исследования возможностей ортобиологических методов в лечении

повреждений и заболеваний опорно-двигательного аппарата (костная и хрящевая ткани, мышечно-сухожильные образования и соединительнотканые оболочки).

- Взаимодействие субхондральной кости и суставного хряща
- Остеогенез, хондрогенез, теногенез, синовиогенез в норме и при различных заболеваниях опорно-двигательного аппарата
- Биомедицинские подходы для управления костной регенерацией при остеогенезе
- Патогенетическая и профилактическая хирургия опорно-двигательного аппарата (например: метод ИМПЛЭСО, артродулярное шунтирование, корригирующие и резецирующие остеотомии)

5. Генно-клеточные технологии в лечении повреждений и заболеваний опорно-двигательного аппарата:

- Зарегистрированные и испытываемые имплантаты и препараты генной терапии для клинического применения
- Технологии генной инженерии в травматологии и ортопедии [7,10]

Смежные разделы медицины, требующие глубокого понимания и изучения за счет интеграции с технологиями регенеративной медицины:

1. Лекарственные средства и их использование для стимуляции регенерации тканей опорно-двигательного аппарата.

- Симптом- и структурно-модифицирующие лекарственные средства и изделия медицинского назначения
- Стратегии совместного использования фармакотерапии и биомедицинских продуктов в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата костей и суставов

2. Биомедицинские подходы в отдельных областях травматологии и ортопедии:

- Ортобиологические технологии в остеосинтезе. Профилактика и лечение хирургических осложнений, замедленной консолидации, ложных суставов
- Ортобиологические технологии в первичном и ревизионном эндопротезировании. Профилактика и лечение нестабильности, расшатывания компонентов эндопротезов и других хирургических осложнений
- Ортобиологические технологии в артроскопической, малоинвазивной и органосохраняющей хирургии для восстановления целостности тканей при их повреждениях и дефектах, стимуляция регенеративных процессов в поврежденных структурах опорно-двигательного аппарата (Хондропластика, тендопластика, лигаментопластика, менископластика)
- Ортобиологические технологии в хирургии заболеваний и повреждений позвоночника и последствий черепно-мозговой травмы

- Регенеративные технологии в лечении хирургических ран, раневой инфекции, остеомиелита
 - Биотехнологии в лечении остеопороза и его последствий
 - Биотехнологии в лечении остеонекроза
 - Регенеративные технологии в лечении повреждений и заболеваний опорно-двигательного аппарата, связанные с занятиями спортом
 - Регенеративные технологии в лечении повреждений и заболеваний опорно-двигательного аппарата в детском возрасте
 - Стимуляция репаративной остео- и хондрорегенерации с использованием немедикаментозных методов. Особенности реабилитации пациентов после применения ортобиологических технологий в лечении повреждений и заболеваний опорно-двигательного аппарата.
3. Нормативно-правовое регулирование и обучение в области регенеративной медицины опорно-двигательного аппарата в Российской Федерации
 - Разработка и совершенствование юридической базы регенеративных технологий в травматологии и ортопедии
 - Системы мониторинга и IT-поддержки биотехнологических исследований и разработок, результатов клинического применения (манипуляций и операций) биомедицинских продуктов
 - Образовательные проекты по регенеративной медицине в травматологии и ортопедии. Популяризация и информирование населения о возможностях ортобиологических методов лечения патологии опорно-двигательного аппарата

Использованные литературные источники:

1. Bravo D, Jazrawi L, Cardone DA, Virk M, Passias PG, Einhorn TA, Leucht P. Orthobiologics A Comprehensive Review of the Current Evidence and Use in Orthopedic Subspecialties. Bull Hosp Jt Dis (2013). 2018 Dec;76(4):223-231. PMID: 31513506.
2. Calcei JG, Rodeo SA. Orthobiologics for Bone Healing. Clin Sports Med. 2019 Jan;38(1):79-95. doi: 10.1016/j.csm.2018.08.005. PMID: 30466724.
3. Hussain, Zaamin & Chahla, Jorge & LaPrade, Robert & Mandelbaum, Bert. (2018). Orthobiologics: Today and Tomorrow. 10.1007/978-3-319-77152-6_11.
4. <https://venturaortho.com/understanding-orthobiologics/>
5. Dieckmann C, Renner R, Milkova L, Simon JC. Regenerative medicine in dermatology: biomaterials, tissue engineering, stem cells, gene transfer and beyond. Exp Dermatol. 2010 Aug;19(8):697-706. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01087.x. PMID: 20545761.
6. <https://www.nature.com/subjects/regenerative-medicine>
7. Программа конгресса Ортобиология 2020, <https://evexcon.ru/project/orthobio>
8. Kon, Elizaveta & Filardo, Giuseppe & Di Matteo, Berardo & Marcacci, Maurilio. (2013). PRP For the Treatment of Cartilage Pathology. The open orthopaedics journal. 7. 120-8. 10.2174/1874325001307010120.
9. Elizaveta Kon, Berardo Di Matteo, Diego Delgado, Brian J Cole, Andrea Dorotei, Jason L Dragoo, Giuseppe Filardo, Lisa A Fortier, Alberto Giuffrida, Chris H Jo, Jeremy Magalon, Gerard A Malanga, Allan Mishra, Norimasa Nakamura, Scott A Rodeo, Steven Sampson & Mikel Sánchez (2020) Platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: an expert opinion and proposal for a novel classification and coding system, Expert Opinion on Biological Therapy, 20:12, 1447-1460, DOI: 10.1080/14712598.2020.1798925
10. Mao AS, Mooney DJ. Regenerative medicine: Current therapies and future directions. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(47):14452-14459. doi:10.1073/pnas.1508520112

Авторский коллектив:

Под руководством сопредседателя конгресса:

1. Загородний Николай Васильевич
2. Губин Александр Вадимович

Авторы:

3. Айрапетов Георгий Александрович
4. Аксенено Аркадий Владимирович
5. Алексеева Людмила Ивановна
6. Астрелина Татьяна Алексеевна
7. Ахпашев Александр Анатольевич

8. Ахтямов Ильдар Фуатович
9. Бонарцев Антон Павлович
10. Бялик Евгений Иосифович
11. Воробьев Константин Александрович
12. Воротников Александр Анатольевич
13. Гаврюшенко Николай Свиридович
14. Гаев Тимофей Геннадиевич
15. Гильфанов Сергей Ильдусович
16. Гончаров Евгений Николаевич
17. Григорьев Тимофей Евгеньевич

- | | |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| 18. Губин Александр Вадимович | 39. Маланин Дмитрий Александрович |
| 19. Деев Роман Вадимович | 40. Малков Виктор Сергеевич |
| 20. Доколин Сергей Юрьевич | 41. Минасов Булат Шамильевич |
| 21. Дубров Вадим Эрикович | 42. Миронов Владимир Александрович |
| 22. Егиазарян Карен Альбертович | 43. Найда Дарья Александровна |
| 23. Ефименко Анастасия Юрьевна | 44. Овсянкин Анатолий Васильевич |
| 24. Загородний Николай Васильевич | 45. Перова Надежда Викторовна |
| 25. Зорин Вадим Леонидович | 46. Ратьев Андрей Петрович |
| 26. Зубков Дмитрий Сергеевич | 47. Ризванов Альберт Анатольевич |
| 27. Каратеев Андрей Евгеньевич | 48. Родионова Светлана Семеновна |
| 28. Ковалев Алексей Вячеславович | 49. Страхов Максим Алексеевич |
| 29. Колесов Сергей Васильевич | 50. Тихилов Рашид Муртазалиевич |
| 30. Кон Елизавета | 51. Торгашин Александр Николаевич |
| 31. Корнилов Николай Николаевич | 52. Цискарашвили Арчил Важаевич |
| 32. Кочиш Александр Юрьевич | 53. Чанцев Александр Вениаминович |
| 33. Кузьмина Владислава Игоревна | 54. Чанцев Александр Вениаминович |
| 34. Лазишвили Гурам Давидович | 55. Челнокова Наталия Валерьевна |
| 35. Лиля Александр Михайлович | 56. Шавалеева Надежда Валерьевна |
| 36. Лурье Денис Маркович | 57. Являнский Олег Николаевич |
| 37. Лычагин Алексей Владимирович | 58. Ярыгин Николай Владимирович |
| 38. Макаров Максим Анатольевич | |

Инъекционные гиалуронаты. Консенсус

Консенсус прошел общественное обсуждение на V Конгрессе Ортобиология 2024
«Консенсусы в клинической практике» 19, 20 апреля 2024 года

Межрегиональная общественная организация

«Общество регенеративной травматологии и ортопедии» – ОРТО

Общероссийская Общественная Организация «Ассоциация травматологов-ортопедов России» – АТОР

«Медицинская ассоциация специалистов по лечению и изучению остеонекроза» – МАПО

Цель консенсуса

Создание согласительного документа по применению гиалуронатов (далее - инъекционных препаратов* на основе гиалуроновой кислоты - ГК) для оптимизации регламентов их использования при различной патологии опорно-двигательного аппарата, описания механизма действия, биологических эффектов, клинической эффективности и безопасности при различных патологических состояниях, научных и клинических перспектив использования, юридических основ терапии препаратами ГК в клинической практике.

(* - препарат - продукт лабораторного или фабричного изготовления лечебного или другого назначения (Большой толковый словарь русского языка. С. А. Кузнецов. Санкт-Петербург, Норинт, 2000 г.)

Актуальность проблемы

Заболеваемость опорно-двигательного аппарата продолжает расти в глобальном масштабе, вызывая значительные социально-экономические последствия и снижая качество жизни пациентов. Наиболее распространенными заболеваниями, поражающими скелетно-мышечные структуры, являются остеоартрит и тендинопатии, вызывающие значительный болевой синдром и нарушение функции. Внутрисуставное и внесуставное введение гиалуронатов является безопасным, эффективным и минимально инвазивным терапевтическим средством для лечения этих заболеваний. ГК используется для лечения с 1970-х годов благодаря ее уникальным физико-химическим свойствам и биологическим функциям, поскольку эта молекула устанавливает прочное взаимодействие с клетками и внеклеточным матриксом. [1]

Определение

Гиалуроновая кислота (ГК) — высокомолекулярный полисахарид, широко распространенный во внеклеточном матриксе соединительной ткани, полимер повторяющихся дисахаридных единиц N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты. ГК вырабатывается и экстрадируется в синовиальную жидкость синовиоцитами, фибробластами, хондроцитами и служит важным компонентом синовиальной жидкости. В чистом виде гиалуроновая кислота одинакова для всех организмов и не является видовой или тканеспецифичной. [2]

Биологические источники и особенности производства препаратов ГК

В настоящее время промышленное производство препаратов ГК основано либо на экстракции ГК из тканей животных, либо на крупномасштабной бактериальной ферментации с использованием генетически модифицированных штаммов. [3]

Экстракция из тканей животных

ГК выделена из стекловидного тела крупного рогатого скота, пуповины человека, петушиных гребешков и синовиальной жидкости крупного рогатого скота. ГК, полученная из тканей животных, имеет естественную высокую молекулярную массу, и в промышленных масштабах производится из петушиных гребней, где содержание ГК максимальное. [4]

Слабые стороны экстракции ГК из тканей животных связаны с техническими ограничениями из-за жестких условий экстракции, измельчения, кислотной обработки и использования органических растворителей, которые приводят к неконтролируемой деградации ГК; наличием примесей нежелательных загрязняющих белков, поскольку существует вероятность того, что они вызовут иммунный ответ; потенциальным риском загрязнения ГК нуклеиновыми кислотами, прионами и вирусами, что может привести к передаче инфекционных заболеваний, и экономически обременительным производством, так как извлечение ГК из тканей животных является дорогостоящим, и трудоемким по сравнению с другими способами получения ГК. [5,6,7]

Бактериальная ферментация ГК

На ранних стадиях производства ГК путем бактериальной ферментации использовались стрептококки групп А и С, однако, эти бактерии производят ряд токсинов, поэтому промышленные производства находят наименее токсичные штаммы *Streptococcus*, или постепенно используют альтернативные микроорганизмы. Ряд бактерий (*Bacillus*, *Agrobacterium*, *E. coli* и *Lactococcus*) были генетически модифицированы для экспрессии генов HAS и производства ГК. Под эти микроорганизмы свободные от экзотоксинов и эндотоксинов, оптимизированы культуральные среды и условия культивирования, а конечные продукты ГК в целом признаны очень безопасными.

Доля бактериальных препаратов на рынке выше, так как при переработке 1 л бактериального сырья выход ГК составляет 5-6 г, а при переработке 1 кг животного сырья выход колеблется от 0,5 до 6 г. [8,9,10]

Бесклеточное производство ГК (система in vitro)

Использование интегральных мембранных белков – генов HAS класса I, и HAS класса II позволяет синтезировать ГК in vitro. Бесклеточное производство ГК в настоящее время возможно в лабораторных условиях, но не в коммерческих масштабах. Система бесклеточного производства (in vitro) рассматривается как очень перспективная, потому что она позволяет получить ГК строго заданной желательной молекулярной массы, и избежать загрязнения препаратов ГК примесными белками, нуклеиновыми кислотами, и токсинами. [11,12,13]

Роль ГК в гомеостазе соединительной ткани человеческого организма

ГК представляет собой несulfатированное соединение гликозаминогликанов с физико-химическими свойствами повторяющихся звеньев β -1,4-D-глюкуроновой кислоты и β -1,3- N -ацетилглюкозамина. ГК обладает превосходной вязкоэластичностью, высокой способностью удерживать влагу, высокой биосовместимостью и гигроскопическими свойствами. Обладая этими свойствами, ГК действует как смазка, амортизатор, стабилизатор структуры суставов и регулятор водного баланса и сопротивления потоку. [14,15,16]

ГК является важным компонентом внеклеточного матрикса и способствует клеточной пролиферации, миграции и морфогенезу. В полости сустава молекулы ГК преимущественно синтезируются синовиоцитами типа B. [17,18,19]

ГК синтезируется гиалуронансинтазой (HAS), три изофермента которой выделены у человека (HAS-1, HAS-2 и HAS-3). Эти три изофермента HAS продуцируют полимеры ГК разного размера и по-разному регулируются на транскрипционном, трансляционном и посттрансляционном уровнях, включая альтернативный сплайсинг, субклеточную локализацию и эпигенетические процессы. Эти три гена удлиняют ГК путем многократного добавления глюкуроновой кислоты и N -ацетилглюкозамина к образующемуся полисахариду.

Три типа гиалуронидаз (HIAL1, HIAL2, HIAL3) человека расщепляют ГК на фрагменты различной молекулярной массы. HIAL гидролизуют ГК сначала в ферменты, а потом в моносахариды. Молекулярная масса ГК в хряще снижается с возрастом. [20,21,22,23,24]

На органном уровне, только 10% - 15% ГК катаболизируется локально в тканях в течение суток, основная часть ГК выводится лимфатической и кровеносной системой для последующего разложения в лимфатических узлах и печени. [25]

ГК участвует в сложной внутриклеточной передаче сигнала. Она взаимодействует с множеством мембранных рецепторов, включая рецепторы TRPV1 и CD44, которые связаны с воспалением и ноцицепцией. [26,27,28,29]

Кроме основного клеточного рецептора CD44, который считается кластером дифференцировки, ГК взаимодействует с рецептором опосредованной гиалуроновой кислотой подвижности RHAMM, молекулой межклеточной адгезии 1 - ICAM; рецептором эндотелия лимфатических сосудов LYVE-1, рецептором гиалуроновой кислоты для эндцитоза HARE и Toll-подобными рецепторами TLR. [30]

CD44 является основным рецептором для ГК, и последующий эффект взаимодействия ГК с CD44 может приводить либо к модуляции, либо к стимуляции экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов. Свойства ГК в регуляции ноцицептивных сигналов и воспаления зависят от ее молекулярного размера, поскольку выявлены доказательства, подтверждающие, что ГК молекулярной массой более 500 кДа, связана с противовоспалительными и модулирующими боль эффектами, тогда как ГК, менее 500 кДа, связана с провоспалительной и ноцицептивной сигнальной трансдукцией. [31,32,33]

Физиологическая роль ГК реализуется в различных тканях и жидкостях организма. ГК участвует в различных клеточных взаимодействиях (клеточная дифференцировка, пролиферация, развитие и распознавание) и физиологических функциях (смазка, баланс гидратации, структура матрикса и биохимические взаимодействия). Обладая уникальными реологическими свойствами и будучи одним из основных гликозаминогликанов и составной частью суставного хряща, физиологическая значимость ГК признана не только для здоровых суставов и суставов с ОА, но и для других тканей и состояний здоровья. [34,35,36,37,38]

ГК удерживает агрекан на плазматической мембране хондроцитов, образуя массивную сеть агрегатов с фиксированным отрицательным зарядом, что позволяет внеклеточному матриксу сохранять воду и замедлять диффузию крупных молекул, а также поддерживать нормальные межклеточные расстояния между хондроцитами поверхностной зоны хряща. В СЖ здорового коленного сустава содержится ГК с нативной молекулярной массой от 2 000 до 10 000 кДа в концентрации от 2,5 до 4 мг/мл. Вязкоупругие свойства ГК позволяют ей действовать в качестве «смазки» при низких скоростях сдвига в процессе медленных движений, а также как эластичное вещество при высоких скоростях сдвига, что обеспечивает амортизацию при быстрых движениях. Описано также противовоспалительное действие ГК, а также ее способность влиять на синтез протеогликанов. Кроме того, ГК обеспечивает гидратацию и гомеостаз суставов. [39,40,41,42,43]

Наиболее актуальными являются следующие механизмы действия и биологические эффекты ГК:

- Поддерживает вязкоупругость
- Восстанавливает реологические свойства и метаболизм фибробластов
- Обеспечивает внеклеточную смазку
- Обладает антиоксидантным действием
- Обладает противовоспалительным действием
- Снижает продукцию ММП (ММП-1, ММП-3 и ММП-13)
- Снижает выработку и активность IL-1 β и других провоспалительных медиаторов
- Ингибирует синтез PGE 2 и брадикинина
- Уменьшает синовиальную гипертрофию и увеличивает количество синовиальных фибробластоподобных клеток, уменьшая при этом количество макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток и адипоцитов
- Регулирует пролиферацию фибробластов
- Тормозит миграцию и агрегацию лейкоцитов и макрофагов
- Изменяет поведение иммунных клеток
- Усиливает синтез хондроцитов, ГК и протеогликанов
- Улучшает функцию суставов, подвижность и уменьшает скованность
- Вызывает аналгезию, взаимодействуя с рецепторами ГК на свободных нервных окончаниях или вокруг них [44]

ГК может усиливать синтез хондроцитами эндогенной ГК и протеогликанов, предотвращать деградацию хряща и способствовать его регенерации. Она может снизить выработку провоспалительных медиаторов и матриксных металлопротеиназ, а также уменьшить нервные импульсы и чувствительность нервов, связанных с болью. [45]

Многие исследования показали, что ГК играет важную роль в регуляции поведения клеток, включая пролиферацию, выживание, подвижность, миграцию и дифференцировку клеток.

ГК также обладает бактериостатическим действием и антиадгезивной способностью. Toll-подобные рецепторы (TLR), однопроходные трансмембранные рецепторы, играют жизненно важную роль в активации реакций иммунных клеток. Фрагменты ГК с низкой молекулярной массой могут связываться с TLR-4 и действовать как инициаторы защиты от бактериальной инфекции. Кроме того, ICAM-1 (молекула внутриклеточной адгезии-1) является членом суперсемейства иммуноглобулинов, который экспрессируется лимфоцитами и макрофагами. В настоящее время подтверждено антимикробное действие ГК на *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *b*-гемолитический стрептококк, *Prevotella oris*, *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Ряд публикаций продемонстрировали, что ГК может препятствовать

бактериальной адгезии и образованию бактериальной биопленки. [46]

Концепция повышения вязкости, впервые предложенная Balazs и Denlinger, была основана на гипотезе о том, что внутрисуставное введение препаратов ГК в суставы с ОА может восстановить реологические свойства СЖ, способствовать эндогенному синтезу ГК с более высокой молекулярной массой и, возможно, более функциональной, тем самым улучшая подвижность и суставную функцию, а также уменьшая боль [47].

Классификация препаратов ГК

В настоящее время нет единой классификации препаратов ГК. Существующие подходы регламентируют разделение на группы в зависимости от молекулярного веса, сшивок, биологически активных добавок, концентрации, объема, буферной среды, источников производства, показаний к применению.

В 2024 году группой авторов предложена универсальная классификация препаратов ГК, получившая аббревиатуру ViSCNOVAS. Буквы имеют следующее обозначение:

- «Vi» для вязкости в паскаль-секундах;
- «S» для температуры хранения в градусах Цельсия;
- «C» для структуры цепей – линейная, сшитая, или смешанная, сочетающая в себе как линейную, так и сшитую гиалуроновую кислоту;
- «N» для числа, обозначающего степень сшивки;
- «O» для происхождения (источника) – бактериальный, или животный;
- «V» для объема препарата;
- «A» для количества (количества в мг на миллилитр);
- «S» для размера (молекулярной массы или размера молекулы ГК).

В соответствии с этой классификацией, каждый препарат ГК получает буквенно-цифровой код. Код классификации может быть напечатан непосредственно на упаковке продукта или включен в инструкцию по применению продукта. Целесообразность использования данной классификации потребует опыта и клинического анализа и в ближайшие годы станет предметом дискуссий. Ценно, что заявленная систематизация препаратов станет предметом детального обсуждения по каждому из параметров и будет способствовать детальной обработке научных данных в сопоставлении с клиническими результатами использования конкретного препарата. [61].

В рамках консенсуса эксперты считают целесообразным выделить нескольких наиболее значимых классификационных характеристик, основанных на ViSCNOVAS, в первую очередь классификации по молекулярному весу и наличию сшивок в препарате ГК:

- Линейные препараты различного молекулярного веса. В зависимости от молекулярного веса, гиалуронаты можно разделить на препараты
 - с низкой молекулярной массой (L) <500 000 Да;
 - средненизкой (ML) от 500 000 Да до 1 МДа;
 - средней (M) от 1 МДа до 3 МДа;
 - средневысокой (MH) от 3 МДа до 4,5 МД;
 - высокой (H) > 4,5 МДа.

Учитывая, что ViSCNOVAS на сегодняшний день единственная официально опубликованная классификация для ортобиологических продуктов и регенеративной медицины, по-видимому, имеет смысл придерживаться системного подхода, описанного авторами, но разделение линейных препаратов на группы с различной молекулярной массой останется предметом дискуссий. [61]

- Препараты с модернизированной, или сшитой структурой (cross link).
- Гибридные препараты, содержащие субстанцию нескольких молекулярных весов (смешанного веса), или смешанную субстанцию линейных и сшитых молекул.
- Бионические кросс-линки, проявляющие сначала свойства кросс-линков, а затем линейных препаратов.

Терапевтическая эффективность этих продуктов различается не только от молекулярной массы, но и в зависимости от происхождения ГК, способа производства, схемы лечения, реологических свойств, периода полураспада в суставе, а также фармакокинетики и фармакодинамики. Продолжительность клинического эффекта препаратов ГК намного длиннее, чем их период полувыведения. [48, 61]

Поперечные сшивки молекул ГК обеспечиваются двумя механизмами: физическим, за счет электростатического взаимодействия, и химическим, за счет образования ковалентных связей. Наличие гидроксильных и карбоксильных групп в структуре ГК позволяет проводить химические модификации, позволяя вводить в препараты различные функциональные группы, такие как тиолы, галогенацетаты, альдегиды, дигидразиды или карбодимиды. Эти модификации позволяют сшивать ГК для увеличения срока службы ГК и изменения вязкоупругих свойств ее водного раствора. Процесс сшивания имеет решающее значение для определения реологических характеристик инъекционных продуктов, что позволяет их индивидуальное применение в конкретных областях и для конкретных целей [10,49].

Комбинированные препараты ГК

Для prolongации действия ГК в организме еще до появления препаратов модифицированных производных ГК (кросс-линков) стали добавлять различные вещества, защищающие ГК от ферментативного расщепления, а также имеющие свои дополнительные эффекты. [10]

Некоторые наиболее типичные добавки к ГК:

- *Маннитол* - стабилизирует клеточные мембраны, уменьшает проницаемость сосудов, оказывает противовоспалительное действие, предотвращает появление отеков после инъекций и значительно сокращает восстановительный процесс.
- *Хондроитин Сульфат* - защищает ГК от ферментативного расщепления и блокирует активацию TGFβ1.
- *L-пролин* - вызывает активную выработку коллагена и противовоспалительный эффект.
- *Глицин* - способствует восстановлению тканей и защите коллагена хряща.
- *Глюкозамин* - стимулирует вискоиндукцию и синтез собственной ГК.
- *Триамцинолон* - снимает воспаления, синовиты, отеки, купирует боль.
- *Полинуклеотиды* - снимают воспаления, стимулируют репарацию и регенерацию.
- *Гексадециламид* - благодаря обратимым гидрофобным связям восстанавливает структуру и эластичность молекул ГК до первоначальных значений после механического воздействия. Такие препараты получили название - препараты с подвижной сетью [51]
- *Дено-комплексы*, в состав которых входит твердофазно - стабилизированная ГК, сшитая с биологически- активными веществами под воздействием физических факторов: сверхвысокого давления и сдвиговых деформаций:
 - *L-Пролин* - антиоксидант, совместно с гидроксипролином способствует созданию трехспиральной структуры коллагена и делает прочней, снижает интоксикацию, усиливает свое действие в присутствии аскорбиновой кислоты, а также вызывает активную выработку коллагена и оказывает противовоспалительный эффект.
 - *Глицин* - способствует восстановлению тканей и защите коллагена хряща.
 - *Лизин* – участвует в синтезе коллагена, в выработке антител, укрепляет иммунитет, снижает уровень триглицеридов, способствует усвоению кальция клетками, ускоряет заживление поврежденных тканей, проявляет антивирусную активность
 - *Цистеин* – мощный антиоксидант, защищает клетки от радиации, способствует образованию коллагена, стабилизирует структуру белковых молекул, участвует в выработке инсулина, усиливает свое действие в присутствии аскорбиновой
 - *Аскорбилфосфат* (стабилизированная форма аскорбиновой кислоты)- участвует в модификации гиалуроновой кислоты, стимулирует каскад синтеза коллагена, укрепляет стенки сосудов, оказывает мощное антиоксидантное действие

- *Глутатион* – антиоксидант, определяет окислительно-восстановительные характеристики внутриклеточной среды, сдерживает перекисное окисление липидов
- *Цинк* – оказывает анальгетическое действие, за счет повышения порога болевой чувствительности, обладает антиоксидантной активностью, противовоспалительное действие, снижает регуляцию генов-мишеней провоспалительных цитокинов, снижает концентрацию С-реактивного белка, снижает деградацию хряща.

Клиническая эффективность Остеоартрит коленного сустава

Проведены многочисленные метаанализы для определения безопасности и эффективности инъекций препаратов ГК при ОА коленного сустава. Они показывают разные результаты. Наиболее сдержанный подход демонстрировала AAOS, которая не рекомендует препараты ГК при лечении ОА коленного сустава. Больше количество исследований считается противоречивыми из-за различий в методологии оценки клинической эффективности и безопасности. [52,53,54,55,56]

Терапия препаратами ГК хорошо переносится без повышенного риска серьезных нежелательных явлений по сравнению с плацебо, а полный терапевтический эффект терапии препаратами ГК, по-видимому, имеет значительное клиническое значение, состоящее из комбинированных терапевтических эффектов плацебо и ГК. Внутрисуставная терапия препаратами ГК является хорошо переносимым и эффективным вариантом для пациентов с ОА коленного сустава легкой и средней степени тяжести, которым неэффективна фармакологическая терапия первой линии. **(уровень доказательности – A1a).** [57]

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (ESCEO) в 2019 году на основании пула многочисленных рандомизированных исследований и метаанализов демонстрирует снижение необходимости или отсрочку операции по полной замене коленного сустава примерно с 2 до 3,5 лет при 5 или более внутрисуставных курсах препаратов ГК. Лечение препаратами ГК также снижает потребность в других обезболивающих, таких как НПВП, кортикостероидах и опиоидах, у пациентов с ОА коленного сустава. Препараты ГК должны назначаться как позднее средство в алгоритме лечения. Требуются дальнейшие исследования для определения фенотипов пациентов, связанных с оптимальной эффективностью внутрисуставных инъекций препаратов ГК, а долгосрочная эффективность должна быть подтверждена в дополнительных проспективных РКИ. **(уровень доказательности – A1b).** [58]

Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты является полезным терапевтическим инструментом при лечении пациентов с остеоартритом. Литературные данные, указывают на способность инъекций уменьшать боль и улучшать функцию суставов. Учитывая высокую переносимость препаратов ГК, способность контрастировать со структурными повреждениями суставов и отсрочивать необходимость хирургического протезирования, можно рассматривать этот метод лечения, как безопасную и эффективную долгосрочную терапию. **(уровень доказательности – C4).** [10,59,60,62]

Остеоартрит коленного сустава является основной причиной инвалидности пожилых людей. Это локализованное болезненное состояние часто сопровождается снижением вязкоэластичности внутрисуставной синовиальной жидкости из-за снижения молекулярной массы и/или концентрации гиалуроната. Использование препаратов ГК направлено на восстановление вязкоэластичного гомеостаза сустава, пораженного артритом, чтобы уменьшить боль и восстановить функцию. Результаты исследования рекомендуют использовать возможность применения препаратов ГК после неэффективности физических упражнений и местного или системного обезболивающего лечения у пожилых людей с остеоартритом коленного сустава, особенно при наличии сопутствующих желудочно-кишечных, почечных или сердечно-сосудистых заболеваний или лекарственного взаимодействия. **(уровень доказательности – C4).** [63]

В систематическом обзоре в соответствии с рекомендациями PRISMA, и сетевом метаанализе сообщается о относительной эффективности внутрисуставных инъекций при лечении остеоартрита коленного сустава. У молодых пациентов и пациентов без тяжелых дегенеративных изменений эффективность внутрисуставных инъекций как консервативного метода лечения симптоматической боли, связанной с остеоартритом коленного сустава, с сохранением функции, становится предметом все большего интереса. **(уровень доказательности – A1a).** [64]

Исследователи показывают, что тройная инъекция небольшой дозы препаратов средномолекулярной ГК более эффективна для улучшения показателей WOMAC, VAS и индекса Лекена, чем однократная инъекция большой дозы. Однако группа, получавшая большие однократные дозы препаратов ГК, продемонстрировала более быстрое уменьшение боли и более ранний эффект. Как однократные, так и многократные внутрисуставные инъекции препаратов ГК являются эффективным методом лечения боли и улучшения функции у пациентов с остеоартритом коленного сустава. Эффективность обычно наблюдается в течение 6 месяцев, затем, когда боль и нарушения появляются снова в течение 1 года, можно рекомендовать возобновить лечение, если пациент приемлет такую активность. **(уровень доказательности – B3a).** [65]

Крупнейший систематический обзор 2023 года выявил 169 исследований с участием 21163 рандомизированных пациентов с остеоартритом коленного сустава. Анализ основных результатов был основан на 24 крупных плацебо-контролируемых исследованиях, в которые были включены 8997 рандомизированных пациентов с остеоартритом коленного сустава.

Эффективность и безопасность лечения пациентов инъекциями препаратами ГК до сих пор остаются предметом дискуссий. Авторы указывают на то, что эффект от лечения гиалуронатами меньше, чем сообщалось ранее.

Авторы метаанализа указывают на то, что препараты ГК приводят к небольшому уменьшению боли при остеоартрите коленного сустава по сравнению с плацебо, эта разница меньше минимальной клинически значимой разницы между группами, так же указывается на то, что инъекции ГК увеличивают риск серьезных побочных эффектов по сравнению с плацебо. Данный метаанализ не подтверждает эффективность широкого использования препаратов ГК для лечения остеоартрита коленного сустава. **(уровень доказательности – A1a).** [66]

Между препаратами ГК для внутрисуставного введения существует множество различий. Подчеркивается важность таких характеристик препаратов ГК, как молекулярный вес, происхождение и структура препарата с позиций разных клинических результатов в лечении пациентов с ОА коленного сустава. В частности, препараты ГК птичьего происхождения и сшитые препараты потенциально продемонстрировали увеличение воспалительных побочных эффектов по сравнению с аналогами не птичьего происхождения и несшитыми аналогами. Учитывая различия в свойствах ГК и механизме их действия, не все препараты ГК оказывают одинаковый клинический эффект; таким образом, эти свойства должны учитываться врачами, поставщиками медицинских услуг и заинтересованными сторонами перед выбором препарата ГК. **(уровень доказательности – B2a).** [67]

Исследования по использованию внутрисуставных инъекций препаратов ГК разнообразны, и противоречивы, в последнее время содержат рекомендации не использовать продукты с гиалуроновой кислотой для повышения вязкости из-за двусмысленных данных, опубликованных в литературе. Международный симпозиум по внутрисуставному лечению (ISIAT 2023) создал междисциплинарную группу технических экспертов для определения набора характеристик потенциального препарата ГК для взрослых с легкой и умеренной степенью ОА, а также пороговых значений для клинически значимого улучшения боли и улучшения функции суставов, и качества жизни, которое может быть достигнуто с помощью таких продуктов. Предлагаемые заявления сосредоточены на характеристиках, которые определяют принятие клинических решений, а не на технических характеристиках внутрисуставных препаратов ГК, которые учитываются в исследовательских целях. **(уровень доказательности – C4).** [68]

Заключение по разделу - Остеоартрит коленного сустава.

Данные крупнейших метаанализов, проведенных в последние годы свидетельствуют о противоречивом характере эффективности препаратов ГК для внутрисуставного введения у пациентов с ОА коленного сустава. По большинству исследований четко прослеживается зависимость клинических эффектов от свойств самого препарата ГК, молекулярного веса, субстанции, наличия сшивок, стабилизации и др. Данные разнятся по критериям выборки, но в тенденции ее увеличения в выборке остаются исследования свидетельствующие о небольшом клиническом эффекте внутрисуставного введения препаратов ГК, либо его отсутствии, и часть исследований с декларацией положительного эффекта оказываются неучтенными в метаанализах. Группы международных экспертов обращают внимание на необходимость ухода от учета технических характеристик препаратов в сторону фиксации клинических характеристик препаратов для понимания их реальной эффективности: стадии ОА, фенотипов и др. Тем более, что по всем исследованиям и метаанализам базово проходит - общая безопасность внутрисуставных инъекций препаратов ГК и уменьшение доз других препаратов для купирования болевого синдрома. Авторы консенсуса считают целесообразным сделать вывод о том, что внутрисуставная терапия препаратами ГК стала важной частью лечения пациентов с ОА коленного сустава, но в контексте доказательной медицины должно быть продолжено изучение как отдельных препаратов, так и общего клинического эффекта и безопасности при их использовании, которое требует учета и российского и международного научного и клинического опыта.

Остеоартрит тазобедренного сустава

Определялся терапевтический эффект и риск побочных эффектов применения препаратов ГК при ОА тазобедренного сустава. Подходящие исследования были ограничены исследованиями препаратов ГК с рандомизированным дизайном. Всего в этот метаанализ было включено шесть исследований. Полученный результат свидетельствует о том, что внутрисуставные препараты ГК при ОА тазобедренного сустава могут значительно уменьшить боль и улучшить функциональное восстановление по сравнению с состоянием до лечения. Однако, по-видимому, нет существенной разницы между препаратами ГК и физиологическим раствором или другими методами лечения. В настоящее время имеющиеся данные указывают на то, что внутрисуставные препараты ГК при ОА тазобедренного сустава не увеличивает риск побочных эффектов. **(уровень доказательности – A1a).** [69]

Проведена оценка эффективности и переносимости курсов внутрисуставного введения препаратов ГК при симптоматическом остеоартрите тазобедренного сустава: ретроспективное наблюдательное когортное исследование гиалуроновой кислоты со средней

молекулярной массой по сравнению с средненизкой (ViSCNOVAS) молекулярной массой в сравнении с отсутствием вискодобавок. Результаты демонстрируют эффективность обезболивания препаратами ГК по сравнению с пероральными НПВП/анальгетиками, в первую очередь за счет снижения потребления обезболивающих препаратов. Анальгетическая эффективность, функциональное восстановление и подвижность суставов увеличиваются и улучшаются в течение 12 и 24 месяцев, что позволяет предположить, что повторные введения достигают общего суммарного эффекта. **(уровень доказательности – B2a). [70]**

Подтверждено, что внутрисуставное введение препаратов ГК пациентам пожилого возраста является безопасным и эффективным способом лечения ОА тазобедренных суставов. **(уровень доказательности – A1b). [71].**

Частота и сроки полной замены тазобедренного сустава у пациентов, страдающих ОА тазобедренного сустава и получавших внутрисуставные инъекции препарата ГК средней молекулярной массы, оценивались в исследовании ORTOBRIX. Через 4 года 82% пациентов, завершивших исследование, смогли избежать эндопротезирования тазобедренного сустава. Отмечается, что лечение препаратами гиалуроновой кислоты является наиболее благоприятным вариантом с клинической и экономической точки зрения, а также с учетом социального воздействия, поскольку помогает отсрочить эндопротезирование и значительно экономить средства. [62].

Остеоартрит плечевого сустава

Симптоматический первичный остеоартрит плечевого сустава может быть непростым для лечения. Гиалуроновая кислота стала многообещающим средством его нехирургического лечения. В систематическом обзоре с метаанализом оценена эффективность внутрисуставного введения препаратов ГК для облегчения боли у пациентов, страдающих ОА плечевого сустава. Результаты этого систематического обзора и метаанализа показали, что внутрисуставные инъекции препаратов ГК могут быть эффективными для значительного облегчения боли по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с инъекциями кортикостероидов у пациентов, страдающих ОА плечевого сустава. **(уровень доказательности – A1a). [72]**

Остеоартрит голеностопного сустава

В проспективном когортном исследовании показана перспективность применения кросс - линк препаратов ГК при лечении ОА голеностопного сустава. Одна инъекция была связана с клинически значимым уменьшением боли и инвалидности в течение 26-недельного периода и, в целом, хорошо переносилась. **(уровень доказательности – B2a). [73]**

На основании результатов другого проспективного когортного исследования показано, что внутрисуставные инъекции гиалуроната натрия являются полезной

консервативной терапией остеоартрита голеностопного сустава. **(уровень доказательности – B2a). [74]**

Остеоартрит суставов пальцев и кисти

Представлен систематический обзор литературы, включая все контролируемые исследования по изучению эффективности и безопасности любой внутрисуставной терапии при ОА запястно-пястного и межфаланговых суставов по сравнению с плацебо или другими методами лечения. Не было обнаружено убедительных доказательств эффективности кортикостероидов или препаратов ГК по сравнению с другими альтернативными методами лечения. Сообщалось только о местных нежелательных явлениях. Несмотря на положительный краткосрочный профиль безопасности, кортикостероиды или препараты ГК не оказываются более эффективными, чем плацебо, при остеоартрите суставов кисти. **(уровень доказательности – A1b). [75]**

Инъекционная терапия остеоартрита суставов основания большого пальца представлена систематическим обзором и метаанализом, которые показали, неоднозначность данных эффективности какой-либо инъекционной терапии, по сравнению с неинъекционными методами лечения. Указывается на ограниченное понимание краткосрочных, так и долгосрочных эффектов, и необходимость в большом, методологически надежном РКИ, изучающем широко используемые инъекционные методы лечения и сравнивающим их с другими терапевтическими вариантами и плацебо. **(уровень доказательности – A1b). [76]**

Сочетание препаратов ГК с кортикостероидами, PRP в комбинированной терапии остеоартрита коленного сустава

Проведен сетевой метаанализ 35 исследований с 3104 участниками. Исследование показало, что PRP и PRP + ГК были наиболее успешными в улучшении функции и облегчении боли через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения. ГКС, ГК, PRP и комбинированная терапия не приводили к увеличению частоты побочных эффектов, связанных с лечением, по сравнению с плацебо. **(уровень доказательности – A1a). [77]**

Дегенеративные повреждения менисков

Потенциальная роль ГК в заживлении повреждений менисков была описана в ряде экспериментальных исследований. Исследователи обнаружили значительное увеличение скорости заживления искусственно созданных разрывов у животных, в сустав которых вводили препараты ГК. [90,91,92,93].

Стабилизированная ГК способствовала регенерации мениска человека in vitro за счет ингибирования апоптоза, стимулирования миграции клеток и ускорения пролиферации клеток, возможно, через путь фосфатидилинозитол-3-киназы/митоген-активированной протеинкиназы, активируемой рецептором CD44. [94]

В когортном исследовании оценивали клиническую эффективность и лечебные эффекты консервативного лечения дегенеративных поражений мениска с использованием препарата ГК. Проводилась оценка по шкалам WOMAC, шкале физических функций, шкалам PtGA и CoGA, а также SF-36 показали статистически значимую разницу между исходным уровнем и последующим наблюдением в течение года. Снижение показателей MPT картирования T2 было обнаружено в заднем роге медиального мениска в 39% случаев как в красной, так и в красно-белой зоне, и в 60% случаев в белой зоне; в заднем роге латерального мениска в 55% случаев как в красной, так и в белой зоне, и в 65% случаев в красно-белой зоне. Это исследование поддерживает использование препаратов ГК в консервативном лечении дегенеративных повреждений мениска, поскольку они клинически эффективны и улучшают заживление мениска. **(уровень доказательности – B2c).** [95]

Систематический обзор 12 статей показал, что даже при отсутствии рентгенологических признаков коленного ОА, с дегенеративными повреждениями менисков, не было никаких преимуществ частичной менискэктомии по сравнению с консервативной терапией пациентов с использованием в комплексе лечения внутрисуставных инъекций препаратов ГК. Сделан вывод, что хирургию следует использовать только в случаях неудачного результата на фоне 3 месяцев консервативной терапии или ранее у пациентов с значительными нарушениями биомеханики коленного сустава. Хирурги должны информировать пациентов, что частичная менискэктомия при наличии отрицательных прогностических факторов связан с плохим клиническим исходом. **(уровень доказательности – B2a).** [96]

Тендинопатии и другая патология мягких тканей

В систематическом обзоре и метаанализе РКИ оценена эффективность препаратов гиалуроновой кислоты в лечении травм мягких тканей: 19 РКИ (n = 1629 пациентов) соответствовали критериям участия и были включены в этот обзор. По нозологиям в обзор вошли пациенты с тендинопатиями вращательной манжеты плеча, эпикондилитами, растяжением связок голеностопного сустава, тендинопатией ахиллова сухожилия, тендинопатией надколенника и стенозирующий лигamentит. Из 19 РКИ 11 были плацебо-контролируемыми, а в 9 использовались активные препараты сравнения (PRP, кортизон, пролотерапия или экстракорпоральная ударно-волновая терапия). Данное исследование подтверждает эффективность препаратов ГК низкого и среднего молекулярного веса при лечении различных заболеваний мягких тканей. Понимание относительных эффектов препаратов ГК по сравнению с другими инъекционными методами лечения требует дополнительных крупных исследований. **(уровень доказательности – A1a).** [78]

В проспективном открытом клиническом исследовании проведена оценка эффективности и безопасности перисухожильной инъекции препаратов средненизкомолекулярной (ViSCNOVAS) ГК – при болезненных тендинопатиях. Показана эффективность и безопасность перисухожильных инъекций такой ГК под ультразвуковым контролем в отношении уменьшения боли у пациентов, страдающих латеральным эпикондилитом, тендинопатией ахиллова сухожилия, и тендинопатией связки надколенника, которые приводят к значительному облегчению боли, уменьшению толщины сухожилий и неоваскуляризации по данным УЗИ. Лечение оказалось безопасным и очень хорошо переносимым. **(уровень доказательности – C4).** [79]

В когортном исследовании, на группе пациентов с латеральным эпикондилитом, плантарным фасциитом и синдромом сдавления ротатора плеча, была показана эффективность перисухожильных инъекций препаратов ГК средненизкой (ViSCNOVAS) молекулярной массы. Наблюдалось значимое снижение интенсивности боли и улучшение функциональных параметров. Эффект терапии отмечался сразу после окончания курса на первом месяце наблюдения и сохранялся или усиливался к 3 месяцам наблюдения. Уменьшение интенсивности боли сопровождалось улучшением функции пораженного отдела скелетно-мышечной системы. **(уровень доказательности – C4)** [50]

Результаты показали, что ни в одном из исследований не сообщается о серьезных побочных эффектах, и большинство из них поддерживают использование инъекций препаратов ГК при тендинопатиях, уделяя особое внимание уменьшению боли и функциональной оценке. Необходимы дальнейшие исследования для лучшего изучения эффектов и методов введения препаратов ГК при тендинопатиях. **(уровень доказательности – B2a).** [80]

Препараты ГК, являются эффективным терапевтическим вариантом для лечения тендинопатий, связанных со спортом, но для подтверждения имеющихся результатов необходимы дальнейшие исследования с большим размером выборки. **(уровень доказательности – 3B).** [81]

Восемнадцать исследований (1773 пациентов с тендинопатиями вращательной манжеты плеча) были объединены в систематический обзор и метаанализ. Инъекция препаратов ГК средненизкого (ViSCNOVAS) молекулярного веса при тендинопатии вращательной манжеты плеча связана с купированием болевого синдрома и улучшения функционального результата. Препараты ГК, как и стероиды, оказались эффективными без существенной разницы. Но риск осложнений выше при использовании стероидов. Указывается на необходимость более глубоких РКИ между этими двумя препаратами, чтобы получить четкую картину эффективности и безопасности. **(Уровень доказательности B3b)** [82]

Травма вращательной манжеты плеча изучалась в исследовании, в которое были включены 10 РКИ с участием 861 пациента, включающих 4 терапевтических мероприятия: инъекционную терапию кортикостероидами, инъекционную терапию обогащенной тромбоцитами плазмой (PRP), инъекционную терапию препаратами (ГК) и пролотерапию. Авторы рекомендуют использовать инъекции кортикостероидов в сочетании с инъекциями гиалуроновой кислоты для нехирургического консервативного клинического лечения травм вращательной манжеты плеча. **(уровень доказательности – В2а).** [83]

Адгезивный капсулит

Внутрисуставные инъекции препаратов ГК, по сравнению с внутрисуставной инъекцией кортизона имеет эквивалентные клинические результаты. Неоднородность методов лечения, использованных в рассмотренных исследованиях, не позволяет сделать однозначный вывод по вопросу эффективности препаратов ГК в лечении адгезивного капсулита. **(уровень доказательности – 2А).** [84]

Препараты ГК использовались при гемиплегическом плече — варианте постинсультного адгезивного капсулита. Препараты ГК обладают менее мощной способностью уменьшать боль при движении по сравнению со стероидами в раннем периоде, но могут быть хорошей альтернативой стероидам для лечения адгезивного капсулита, когда использование стероидов ограничено. **(уровень доказательности – В3а).** [85]

Плантарный фасциит (фасциопатия)

Краткосрочную эффективность, безопасность и зависимость «доза-эффект» препаратов среднемолекулярной гиалуроновой кислоты (ГК) исследовали у пациентов с подошвенной фасциопатией в многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 168 пациентов с постоянной болью, вызванной подошвенной фасциопатией. Введение пяти инъекций препаратов ГК является эффективным методом лечения без серьезных побочных реакций и консервативным вариантом лечения подошвенной фасциопатии. Это лечение способствовало облегчению боли у пациентов с подошвенной фасциопатией и улучшению их повседневной деятельности. **(уровень доказательности – А1а).** [87]

Сочетание терапии препаратами ГК с хирургическими методами лечения.

Артроскопия в сочетании с внутрисуставным введением гиалуроната натрия может замедлить развитие остеоартрита коленного сустава, но строгие доказательные медицинские оценки отсутствуют. Проанализирована клиническая эффективность артроскопии в сочетании с внутрисуставной инъекцией гиалуроната натрия в замедлении остеоартрита коленного сустава. В метаанализ были включены двенадцать источников. Метаанализ подтвердил, что артроскопия в сочетании с внутрисуставным введением гиалуроната натрия демонстрирует значительный клинический терапевтиче-

ский эффект при лечении ОА коленного сустава. Такое комбинированное лечение позволяет значительно улучшить функцию коленного сустава, облегчить клинические симптомы и улучшить качество жизни пациентов. **(уровень доказательности – А1а).** [86]

Метаанализ по изучению эффективности артроскопии в сочетании с использованием препаратов гиалуроновой кислоты, по сравнению с только артроскопией, включал одиннадцать рандомизированных контролируемых исследований с участием 955 пациентов. Результаты исследования показали, что в группе комбинированного лечения результаты были значительно лучше, чем в группе просто хирургического вмешательства, разница была статистически значимой. Сделан вывод, что артроскопическая хирургия в сочетании с препаратами гиалуроновой кислоты при травме мениска может повысить эффективность лечения в лечении суставного болевого синдрома, улучшении функции и подвижности суставов, не увеличивая частоту осложнений. Артроскопическая хирургия в сочетании с введением препаратов гиалуроновой кислоты имеет хороший профиль эффективности и безопасности. Добавление гиалуронатов рекомендуется после артроскопической операции при лечении травм мениска. **(уровень доказательности – В2а).** [97]

Требования к пациенту

- Пациенту должен быть выставлен диагноз, соответствующий критериям отбора на внутрисуставную инъекцию препарата гиалуроновой кислоты.
- Дополнительные исследования, должны быть проведены до начала курса лечения. Диагноз должен быть подтвержден с помощью инструментальных методов исследования, рентгеновского исследования, УЗИ, МРТ или КТ, до начала проведения инъекции.
- Противопоказания к процедуре рассматриваются до начала ее проведения. [60]

Подготовка больного к инъекции препарата ГК

- С пациентом должна быть проведена беседа, ему должны быть предоставлена информация о манипуляции, ее возможных осложнениях и последствиях. Необходимо подписать информированное согласие до начала проведения процедуры, разъяснить детали лечения и сформировать реалистичные ожидания.
- Локальная инъекционная терапия с применением препарата ГК не должна быть единственным методом лечения. Лечение должно носить комплексный характер, с использованием оптимального спектра немедикаментозных и медикаментозных коррекций.
- В большинстве случаев перед введением препарата ГК целесообразна противовоспалительная терапия не менее 7 дней.
- Перед введением препарата ГК следует оценить интенсивность болевого синдрома и амплитуду движений в суставе, подлежащем лечению. В случае отсутствия динамики болевого синдрома и амплитуды движений после двух введений, третье и последующие введения нецелесообразны.

- Перед введением препарата ГК целесообразно аспирировать содержимое полости сустава настолько, насколько это возможно.
- В случае наличия синовиита ограничиться небольшой аспирацией, направленной на диагностику причин воспаления без введения препарата ГК. [60]

Мероприятия ближайшего постинъекционного периода

- Пациенты должны быть инструктированы как вести себя после процедуры, соблюдать меры предосторожности и иметь возможность контакта с врачом в случае наличия жалоб или осложнений.
- Необходимо делать комплекс упражнений для распределения препарата ГК в суставе, исключить на время тепловые воздействия (прием теплых и горячих ванн, посещение бани), а также процедур, усиливающих кровообращение (физиотерапевтические методы, массаж) на срок не менее 48 часов.
- Также стоит объяснить пациенту, что появление слабо выраженной припухлости и дискомфорта в области инъекции — это нормальная реакция тканей, для купирования которой можно использовать обезболивание, лед, противоаллергические препараты.
- Пациенту следует связаться с врачом при значительном усилении болевого синдрома, припухлости или появлении отека.
- Внутрисуставное введение — основной путь введения. Внесуставные пути введения должны быть оговорены инструкцией к медицинскому изделию, или лекарственному препарату. Количество введений в лечебном курсе колеблется от 1 до 5, и зависит от дозы действующего вещества при каждом введении.
- При наличии показаний к локальной инъекционной терапии нескольких анатомических локализаций у одного пациента возможно в асептических условиях разделить препарат ГК из одного преднаполненного шприца для введения в разные зоны во время одной инъекционной процедуры.
- В случае наличия остатка препарата ГК, последний подлежит утилизации. Хранить не введенный препарат запрещается. [60]

Мероприятия отдаленного постинъекционного периода

- Пациенты требуют динамического наблюдения в течение 6–12 месяцев после проведения курсовой терапии препаратами ГК для контроля над динамикой болевого синдрома, локальным статусом в месте инъекции, восстановлением утраченной функции, оценкой эффективности проведенного лечения и принятия решения о повторении курсов терапии.

- С целью обработки клинических данных считается оптимальным проведение обследования оценки эффективности терапии с помощью принятых шкал и опросников для объективизации клинических оценок, и проведение дополнительных инструментальных методов обследования в динамике.
- Решение о повторных курсах инъекций принимается по согласованию врача и пациента на основе полученного функционального результата.
- В случае отчетливого положительного эффекта в отношении боли и функции, курсы инъекционного лечения целесообразно повторять 1 раз в 6–12 месяцев, даже при отсутствии симптоматики, в т.ч. с целью воздействия на прогноз заболевания. [60]

Обеспечение безопасности инъекции препаратов ГК

Побочные эффекты внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты обычно легкие и проходят самостоятельно. Наиболее распространенными побочными эффектами являются местные реакции или раздражение в месте инъекции. До 2% пациентов могут испытывать обострение после инъекции с усилением боли, отеком, покраснением и повышением температуры, которое обычно проходит самостоятельно и регрессирует при использовании льда, отдыха и противовоспалительных препаратов. При анализе синовиальной жидкости в таких случаях выявляется асептическая жидкость без кристаллов. В клинических исследованиях не сообщалось о внутрисуставных инфекциях, которые в клинической практике встречаются крайне редко. Сообщалось о реакциях гиперчувствительности, включая анафилаксию и ангионевротический отек. В клинических исследованиях примерно в 2% случаев сообщалось о системных побочных эффектах, таких как сыпь, артралгия, миалгия, мышечные спазмы и тошнота. [88]

Общие противопоказания для внутри- и около-суставного использования препаратов ГК

- Аллергия, индивидуальная гиперчувствительность, непереносимость, аутоиммунные реакции на гиалуроновую кислоту, её дериваты и/или любой из компонентов, входящих в состав конкретного медицинского изделия.
- Любое инфекционное или неинфекционное заболевание в стадии обострения.
- Хронические инфекции, тропные к тканям опорно-двигательного аппарата, например, хламидиоз, лайм-боррелиоз, вирусные гепатиты и др.
- Кожные заболевания в зоне введения.
- Известная онкопатология на данный момент или в состоянии ремиссии после радикального лечения в срок до 5 лет.
- Повышенная кровоточивость, геморрагический синдром при патологии свёртывающей и противосвёртывающей систем гемостаза, тромбоцитопении менее $70 \times 10^9/\text{л}$.

- Системные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты. В отдельных случаях возможно внутрисуставное введение ГК при условии стойкой клинико-лабораторной ремиссии длительностью не менее 6 месяцев.
- Артрит сустава, подлежащего лечению, в стадии обострения (ревматоидный, подагрический, реактивный, псориатический и др.)
- Эндопротез сустава – противопоказание к внутрисуставному введению препарата ГК. При этом околосуставное введение возможно по показаниям.
- I триместр беременности. [60]

Действия при возникновении нежелательных явлений после внутрисуставного введения препарата ГК

- Разгрузка конечности. Иммобилизация или ортезирование.
- Холод по 15-20 мин 3-5 р/сутки в течение 3-5 дней
- Короткий курс НПВП.
- Гиалуронидаза (лидаза, лонгидаза) – введение в место скопления препарата ГК либо фонофорез 1-2 терапевтические сессии.
- Блокатор H1-рецепторов гистамина (препарат первого выбора Супрастин) в средней терапевтической дозировке, в течение 3-5 дней [60]

Юридические основы использования препаратов ГК на территории РФ

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 901н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «травматология и ортопедия»»
- Приказ Минздрава РФ №804н от 13.10.2017 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»
- Клинические рекомендации. Коксартроз. Год утверждения (частота пересмотра):2024. Возрастная категория: Взрослые. Год окончания действия:2026. ID: 870_1. Разработчик клинической рекомендации: Ассоциация ревматологов России, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Общероссийская общественная организация Ассоциация реабилитологов России. Одобрено Научно- практическим Советом Минздрава РФ
- Клинические рекомендации. Гонартроз. Год утверждения (частота пересмотра):2024. Возрастная категория: Взрослые, Дети. Год окончания действия:2026. ID: 868_1. Разработчик клинической рекомендации: Ассоциация ревматологов России, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Общероссийская общественная организация Ассоциация реабилитологов России. Одобрено Научно- практическим Советом Минздрава РФ

- Клинические рекомендации. Повреждения хряща коленного сустава. Год утверждения (частота пересмотра):2024. Возрастная категория: Взрослые, Дети. Год окончания действия:2026. ID: 863_1. Разработчик клинической рекомендации: Ассоциация травматологов-ортопедов России, Общероссийская общественная организация «Союз реабилитологов России». Одобрено Научно- практическим Советом Минздрава РФ
- Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 58484-2019 «Имплантаты хирургические неактивные. Имплантаты на основе гиалуроновой кислоты. Стандартное руководство по определению характеристик гиалуроновой кислоты как основы медицинских изделий» (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 8 августа 2019 г. N 481-ст). Стандартиформ, Москва, 2019 г.
- Инструкции к лекарственному препарату/медицинскому изделию.

Общий вывод консенсуса

Гиалуроновая кислота играет жизненно важную роль в здоровье опорно-двигательного аппарата, особенно при таких заболеваниях, как остеоартрит и тендинопатии. Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты в качестве ортобиологического средства представляет собой минимально инвазивную процедуру с частично доказанной эффективностью и безопасностью. Эта терапия создает клинические эффекты, связанных с ослаблением воспаления, восстановлением вискозуплементации, улучшением биомеханики, пролиферацией клеток, дифференцировкой, миграцией и усилением биосинтеза, и секрецией белка. Несмотря на растущее число новых производных ГК для лечения ортопедических заболеваний, необходимы дальнейшие исследования для дальнейшего понимания факторов, способствующих восстановлению пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата. Рекомендуется проводить исследования высокого доказательного уровня для формирования доказательной базы по каждому из препаратов. [89]

Большое разнообразие препаратов гиалуроновой кислоты, а также разносторонние научные данные с позиции доказательной медицины требуют от медицинского сообщества консолидации знаний, аналитических подходов для дальнейшего изучения эффективности, и безопасности и особенностей клинического применения этих препаратов. Разнообразие данных по эффективности лечения препаратами ГК связаны с различными характеристиками используемых препаратов, в частности, молекулярным весом, наличием «сшивок» между макромолекулами, определяющими их большую стойкость к механическому стрессу и биодеградации, кратностью введения, дозой и объемом вводимого действующего вещества и клиническими характеристиками пациентов: возрастом, активностью, фенотипом заболевания.

Расширение рынка препаратов ГК в России, включение их в национальные клинические рекомендации, утверждённые Минздравом, расширение показаний к их использованию огромное количество неоднородных зарубежных публикаций, ставит цель своевременного анализа и выработки документов для Российской платформы регенеративной медицины. Консенсус «Инъекционные гиалуронаты» создан для отражения наиболее важной информации по этому методу лечения в

контексте клинической эффективности и безопасности его применения при различных патологиях патологических состояниях.

Данный документ строится на современном анализе научных данных по характеристикам и клиническому использованию препаратов ГК, является согласительным и рекомендуется к использованию экспертными группами при разработке клинических рекомендаций по нозологическим формам, вошедшим в консенсус.

Использованные литературные источники:

- Costa, F.R.; Costa Marques, M.R.; Costa, V.C.; Santos, G.S.; Martins, R.A.; Santos, M.d.S.; Santana, M.H.A.; Nallakumarasamy, A.; Jeyaraman, M.; Lana, J.V.B.; et al. Intra-Articular Hyaluronic Acid in Osteoarthritis and Tendinopathies: Molecular and Clinical Approaches. *Biomedicines* 2023, 11, 1061. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041061>
- Walker K, Basehore BM, Goyal A, et al. Hyaluronic Acid. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482440/>
- Liu L, Liu Y, Li J, Du G, Chen J. Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges, and perspectives. *Microb Cell Fact.* 2011;10:99. doi: 10.1186/1475-2859-10-99.
- Fraser JRE, Laurent TC, Laurent UBG. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med.* 1997;242:27–33. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x.
- Boeriu CG, Springer J, Kooy FK, Van Den Broek LAM, Eggink G. Production methods for hyaluronan. *Int J Carbohydr Chem.* 2013;2013:1–14. doi: 10.1155/2013/624967.
- Fraser JRE, Laurent TC, Laurent UBG. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med.* 1997;242:27–33. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x.
- Shiedlin A, Bigelow R, Christopher W, Arbabi S, Yang L, Maier RV, Wainwright N, Childs A, Miller RJ. Evaluation of hyaluronan from different sources: *Streptococcus zooepidemicus*, rooster comb, bovine vitreous, and human umbilical cord. *Biomacromolecules.* 2004;5:2122–2127. doi: 10.1021/bm0498427.
- Mao Z, Chen RR. Recombinant synthesis of hyaluronan by *Agrobacterium* sp. *Biotechnol Prog.* 2007;23:1038–1042.
- Widner B, Behr R, Von Dollen S, Tang M, Heu T, Sloma A, Sternberg D, Deangelis PL, Weigel PH, Brown S. Hyaluronic acid production in *Bacillus subtilis*. *Appl Env Microbiol.* 2005;71:3747–3752. doi: 10.1128/AEM.71.7.3747-3752.2005.
- Современные тенденции использования средств, замещающих синовиальную жидкость, на основе связанной гиалуроновой кислоты в лечении пациентов с травмами и заболеваниями опорно-двигательного аппарата. «ВЕСТНИК ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ ИМ. Н.Н. ПРИОРОВА»; № 4; 2013; стр. 2-6. М.А. Страхов, А.В. Скорогляднов ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, РФ.
- Boeriu CG, Springer J, Kooy FK, Van Den Broek LAM, Eggink G. Production methods for hyaluronan. *Int J Carbohydr Chem.* 2013;2013:1–14. doi: 10.1155/2013/624967.
- Jing W, Deangelis PL. Synchronized chemoenzymatic synthesis of monodisperse hyaluronan polymers. *J Biol Chem.* 2004;279:42345–42349. doi: 10.1074/jbc.M402744200.
- Sze JH, Brownlie JC, Love CA. Biotechnological production of hyaluronic acid: a mini review. *3 Biotech.* 2016 Jun;6(1):67. doi: 10.1007/s13205-016-0379-9. Epub 2016 Feb 15. PMID: 28330137; PMCID: PMC4754297.
- Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis; are the effects molecular weight dependent? *Sem Arthr Rheum.* (2002) 32:10–37. doi: 10.1053/sarh.2002.33720
- Ström A, Larsson A, Okay O. Preparation and physical properties of hyaluronic acid-based cryogels. *J Appl Polym Sci.* (2015) 132:42194. doi: 10.1002/app.42194
- Conrozier T, Chevalier X. Long-term experience with hylan GF-20 in the treatment of knee osteoarthritis. *Expert Opin Pharmacother.* (2008) 9:1797–804. doi: 10.1517/14656566.9.10.1797
- McCourt PA. How does the hyaluronan scrap-yard operate? *Matrix Biol.* (1999) 18:427–32. doi: 10.1016/S0945-053X(99)00045-1
- Frenkel JS. The role of hyaluronan in wound healing. *Int Wound J.* (2014) 11:159–63. doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01057.x

-
19. Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, Gauto AR, Grzela T. Hyaluronic acid in inflammation and tissue regeneration. *Wounds*. (2016) 28:78–88. Available online at:
 20. Liang J, Jiang D, Noble PW. Hyaluronan as a therapeutic target in human diseases. *Adv Drug Deliv Rev*. (2016) 97:186–203. doi:10.1016/j.addr.2015.10.017
 21. Holmes MWA, Bayliss MT, Muir H. Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size. *Biochem J*. (1988) 250:435–41. doi:10.1042/bj2500435
 22. Gupta RC, Doss RB, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Nutraceuticals in arthritis. In: Gupta RC, Srivastava A, Lall R. editors. *Nutraceuticals in Veterinary Medicine*. Cham: Springer Nature; (2019), p. 365–85.
 23. Jadin L, Bookbinder LH, Frost GL. A comprehensive model of hyaluronan turnover in the mouse. *Matrix Biol*. 2012; 31(2): 81–89. doi:10.1016/j.matbio.2011.11.002
 24. Heldin P, Basu K, Olofsson B, Porsch H, Kozlova I, Kahata K. Deregulation of hyaluronan synthesis, degradation and binding promotes breast cancer. *J Biochem*. 2013; 154(5): 395–408. doi:10.1093/jb/mvt085
 25. Laurent UB, Dahl LB, Reed RK. Catabolism of hyaluronan in rabbit skin takes place locally, in lymph nodes and liver. *Exp Physiol*. 1991; 76(5): 695–703. doi:10.1113/expphysiol.1991.sp003536
 26. Lesley J, Hyman R. CD44 structure and function. *Front Biosci*. 1998; 3: d616–d630. doi:10.2741/a306
 27. Caires R, Luis E, Taberner FJ, et al. Hyaluronan modulates TRPV1 channel opening, reducing peripheral nociceptor activity and pain. *Nat Commun*. 2015; 6: 8095. doi:10.1038/ncomms9095
 28. Ferrari LF, Khomula EV, Araldi D, Levine JD. CD44 signaling mediates high molecular weight hyaluronan-induced Antihyperalgesia. *J Neurosci*. 2018; 38(2): 308–321. doi:10.1523/jneurosci.2695-17.2017
 29. Bonet IJM, Araldi D, Khomula EV, Bogen O, Green PG, Levine JD. Mechanisms mediating high-molecular-weight hyaluronan-induced Antihyperalgesia. *J Neurosci*. 2020; 40(34): 6477–6488. doi:10.1523/jneurosci.0166-20.2020
 30. Machado, Vera & Morais, Mariana & Medeiros, Rui. (2022). Hyaluronic Acid-Based Nanomaterials Applied to Cancer: Where Are We Now?. *Pharmaceutics*. 14. 2092. doi:10.3390/pharmaceutics14102092.
 31. Noble PW. Hyaluronan and its catabolic products in tissue injury and repair. *Matrix Biol*. 2002; 21(1): 25–29. doi:10.1016/s0945-053x(01)00184-6
 32. Bonet IJM, Araldi D, Khomula EV, Bogen O, Green PG, Levine JD. Mechanisms mediating high-molecular-weight hyaluronan-induced Antihyperalgesia. *J Neurosci*. 2020; 40(34): 6477–6488. doi:10.1523/jneurosci.0166-20.2020
 33. Pahwa R, Nallasamy P, Jialal I. Toll-like receptors 2 and 4 mediate hyperglycemia induced macrovascular aortic endothelial cell inflammation and perturbation of the endothelial glycocalyx. *J Diabetes Complications*. 2016; 30(4): 563–572. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.01.014
 34. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan. (hyaluronic acid) and hyalans for the treatment of osteoarthritis: mechanism of action. *Arthr Res Ther*. (2003) 5:54–67. doi:10.1186/ar623
 35. Chernos M, Grecov D, Kwok E, Bebe S, Babsola O, Anastassiades T, et al.. Rheological study of hyaluronic acid derivatives. *Biomed Eng Lett*. (2017) 7:17–24. doi:10.1007/s13534-017-0010-y
 36. George E. Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. (1998) 57:637–40. doi:10.1136/ard.57.11.637
 37. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. (2006) 33:946–50. Available online at: <http://www.synviscone.com.ar>
 38. Yasuda T. Progress of research in osteoarthritis: pharmacological effects of hyaluronan. *Clin Calcium*. (2009) 19:644–52.
 39. Bothner H, Wik O. Rheology of hyaluronate. *Acta Otolaryngol*. 1987;104(S442):25–30. DOI:10.3109/00016488709102834
 40. Wang C-T, Lin Y-T, Chiang B-L, et al. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(12):1237–47. DOI:10.1016/j.joca.2006.05.009
 41. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32(1):10–37. DOI:10.1053/sarh.2002.33720.
 42. Yasuda T. Hyaluronan inhibits prostaglandin E2 production via CD44 in U937 human macrophages. *Tohoku J Exp Med*. 2010;220(3):229–35. DOI:10.1620/tjem.220.229.
 43. Sasaki A, Sasaki K, Kontinen YT, et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1beta-induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med*. 2004;204(2):99–107. DOI:10.1620/tjem.204.99.
 44. Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front Vet Sci*. 2019 Jun 25;6:192. doi:10.3389/fvets.2019.00192. PMID: 31294035; PMCID: PMC6603175.
 45. Migliore A, Procopio S. Effectiveness and utility of hyaluronic acid in osteoarthritis. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015 Jan-Apr;12(1):31–3. doi:10.11138/ccmbm/2015.12.1.031. PMID: 26136793; PMCID: PMC4469223.
-

46. Xing, Fei & Zhou, Changchun & Hui, Didi & Du, Colin & Wu, Lina & Wang, Linnan & Wang, Wenzhao & Pu, Xiaobing & Gu, Linxia & Liu, Lei & Zhang, Xingdong. (2020). Hyaluronic acid as a bioactive component for bone tissue regeneration: Fabrication, modification, properties, and biological functions. *Nanotechnology Reviews*. 9. 1059-1079. doi: 10.1515/ntrev-2020-0084.
47. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. (1993) 39:3–9.
48. https://pnew.cosmetika.ru/encyclopedia/articles/razbiraem_sostav_gialuronovaya_kislota/
49. Ilyin S.O., Kulichikhin V.G., Malkin A.Y. The rheological characterisation of typical injection implants based on hyaluronic acid for contour correction. *Rheol. Acta*. 2016;55:223–233. doi: 10.1007/s00397-016-0913-z.
50. Макаров МА, Каратеев АЕ, Бялик ЕИ, Бялик ВЕ, Бялик АА. Эффективность низкомолекулярной гиалуроновой кислоты (500–730 кДа) при посттравматической патологии околосуставных мягких тканей различной локализации: данные открытого пилотного клинического исследования. *Современная ревматология*. 2024;18(3):58–62. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-58-62)
51. Иванов П. Л., Хабаров В. Н. Биомедицинское применение гиалуроновой кислоты и её химически модифицированных производных // ГЭО-ТАР-Медиа, 2020 г. — 288 с.
52. Migliore A, Integlia D, Pompilio G, Di Giuseppe F, Aru C, Brown T. Cost-effectiveness and budget impact analysis of viscosupplementation with hylan G-F 20 for knee and hip osteoarthritis. *Clinicoecon Outcomes Res* 2019;11:453-64. doi:10.2147/CEOR.S194669 pmid:31413608
53. Mordin M, Parrish W, Masaquel C, Bisson B, Copley-Merriman C. Intra-articular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee in the united states: a systematic review of economic evaluations. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord* 2021;14:11795441211047284. doi:10.1177/11795441211047284 pmid:34840501
54. Zhu KY, Acuña AJ, Samuel LT, Grits D, Kamath AF. Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: has utilization among medicare beneficiaries changed between 2012 and 2018? *J Bone Joint Surg Am* 2022;104:e43. doi:10.2106/JBJS.21.00832 pmid:35580316
55. Dysart S, Utkina K, Stong L, et al. Insights from real-world analysis of treatment patterns in patients with newly diagnosed knee osteoarthritis. *Am Health Drug Benefits* 2021;14:56-62. pmid:34267860
56. Schmajuk G, Bozic KJ, Yazdany J. Using Medicare data to understand low-value health care: the case of intra-articular hyaluronic acid injections. *JAMA Intern Med* 2014;174:1702-4. doi:10.1001/jamainternmed.2014.3926 pmid:25156406
57. Bhandari M, Bannuru RR, Babins EM, Martel-Pelletier J, Khan M, Raynauld JP, Frankovich R, McLeod D, Devji T, Phillips M, Schemitsch EH, Pelletier JP. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017 Sep;9(9):231-246. doi: 10.1177/1759720X17729641. Epub 2017 Sep 12. Erratum in: *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017 Nov;9(11):295. PMID: 28932293; PMCID: PMC5600311.
58. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, Al-Daghri NM, Herrero-Beaumont G, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Rannou F, Rizzoli R, Roth R, Uebelhart D, Cooper C, Reginster JY. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31126594.
59. Варонько И.А. Место препаратов гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита. *Медицинские новости*. 2018; 2: 24–28.
60. Экспертный совет «О применении гиалуроновой кислоты для локальной инъекционной терапии патологий верхней, нижней конечности, заболеваний спины и позвоночника» (пострелиз). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(4):232-233.
61. Costa, F.R.; Pires, L.; Martins, R.A.; Costa, B.R.; Santos, G.S.; Lana, J.F. ViSCNOVAS: A Novel Classification System for Hyaluronic Acid-Based Gels in Orthobiologic Products and Regenerative Medicine. *Gels* 2024, 10, 510. <https://doi.org/10.3390/gels10080510>.
62. Alberto Migliore I, Antonino Bella, Massimariano Bisignani, Michele Calderaro, Daniele De Amicis, Giandomenico Logroscino, Fabio Mariottini, Oreste Moreschini, Umberto Massafra, Emanuele Bizzi, Bruno Laganà, Prisco Piscitelli, Sandro Tormenta. Total hip replacement rate in a cohort of patients affected by symptomatic hip osteoarthritis following intra-articular sodium hyaluronate (MW 1,500-2,000 kDa) ORTOBRIX study. *Clin Rheumatol*. 2012 Aug;31(8):1187-96. doi: 10.1007/s10067-012-1994-4).
63. Charles Weiss, Viscosupplementation in the older patient with osteoarthritis, *Operative Techniques in Orthopaedics*, Volume 12, Issue 2, 2002, Pages 124-130, ISSN 1048-6666, <https://doi.org/10.1053/otor.2002.36174>.
64. Qiao, X., Yan, L., Feng, Y. et al. Efficacy and safety of corticosteroids, hyaluronic acid, and PRP and combination therapy for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 24, 926 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06925-6>

-
65. Safali S, Ertaş ES, Özdemir A, Catakli D. Evaluation of single and multiple hyaluronic acid injections at different concentrations with high molecular weight in the treatment of knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024 Feb 21;25(1):164. doi: 10.1186/s12891-024-07200-y. PMID: 38383379; PMCID: PMC10880376.
66. Pereira TV, Jüni P, Saadat P, Xing D, Yao L, Bobos P, Agarwal A, Hincapié CA, da Costa BR. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022 Jul 6;378: e069722. doi: 10.1136/bmj-2022-069722. PMID: 36333100; PMCID: PMC9258606.
67. Ferkel E, Manjoo A, Martins D, Bhandari M, Sethi P, Nicholls M. Intra-articular Hyaluronic Acid Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Product Properties. *CARTILAGE*. 2023;14(4):424-432. doi:10.1177/19476035231154530
68. Migliore, A.; Maheu, E.; Saccone, L.; de Campos, G.C.; Alekseeva, L.; Chevalier, X.; Conrozier, T.; Crimaldi, S.; Diracoglu, D.; Herrero-Beaumont, G.; et al. What We Should Expect from an Innovative Intra-Articular Hyaluronic Acid Product: Expert Opinion Based on a Comprehensive Review of the Literature. *J. Clin. Med*. 2023, 12, 7422. <https://doi.org/10.3390/jcm12237422>
69. Wu B., Li Y., Liu Y. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections in hip osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017; 8: 86865-86876. Retrieved from <https://www.oncotarget.com/article/20995/>
70. De Lucia O, Pierannunzii LM, Pregnotato F, Verduci E, Crotti C, Valcamonica E, Pisoni L, Comi D, Lonati PA, Meroni PL, Murgo A. Effectiveness and Tolerability of Repeated Courses of Viscosupplementation in Symptomatic Hip Osteoarthritis: A Retrospective Observational Cohort Study of High Molecular Weight vs. Medium Molecular Weight Hyaluronic Acid vs. No Viscosupplementation. *Front Pharmacol*. 2019 Sep 24;10:1007. doi: 10.3389/fphar.2019.01007. PMID: 31616292; PMCID: PMC6768944.
71. Clementi D, D'Ambrosi R, Bertocco P, et al. Efficacy of a single intra-articular injection of ultra-high molecular weight hyaluronic acid for hip osteoarthritis: a randomized controlled study. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018;28(5):915-22. DOI:10.1007/s00590-017-2083-9.
72. Familiari F, Ammendolia A, Rupp MC, Russo R, Pujia A, Montalcini T, Marotta N, Mercurio M, Galasso O, Millett PJ, Gasparini G, de Sire A. Efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid in patients with glenohumeral joint osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Res*. 2023 Nov;41(11):2345-2358. doi: 10.1002/jor.25648. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37314198.
73. Younger ASE, Penner M, Wing K, Veljkovic A, Nacht J, Wang Z, Wester T, Harrison A. Nonanimal Hyaluronic Acid for the Treatment of Ankle Osteoarthritis: A Prospective, Single-Arm Cohort Study. *J Foot Ankle Surg*. 2019 May;58(3):514-518. doi: 10.1053/j.jfas.2018.10.003. Epub 2019 Mar 23. PMID: 30910489.
74. Murphy EP, Curtin M, McGoldrick NP, Thong G, Kearns SR. Prospective Evaluation of Intra-Articular Sodium Hyaluronate Injection in the Ankle. *J Foot Ankle Surg*. 2017 Mar-Apr;56(2):327-331. doi: 10.1053/j.jfas.2016.09.017. Epub 2017 Jan 20. PMID: 28117254.
75. Kroon, F.P.B., Rubio, R., Schoones, J.W. et al. Intra-Articular Therapies in the Treatment of Hand Osteoarthritis: A Systematic Literature Review. *Drugs Aging* 33, 119–133 (2016). <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0330-5>
76. Riley N, Vella-Baldacchino M, Thurley N, Hopewell S, Carr AJ, Dean BJF. Injection therapy for base of thumb osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Sep 11;9(9):e027507. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027507. PMID: 31511280; PMCID: PMC6747875.
77. Qiao, X., Yan, L., Feng, Y. et al. Efficacy and safety of corticosteroids, hyaluronic acid, and PRP and combination therapy for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 24, 926 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06925-6>
78. Khan M, Shanmugaraj A, Prada C, Patel A, Babins E, Bhandari M. The Role of Hyaluronic Acid for Soft Tissue Indications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Health*. 2023 Jan-Feb;15(1):86-96. doi: 10.1177/19417381211073316. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35114853; PMCID: PMC9808833.
79. Fogli, Marco & Giordan, Nicola & Mazzoni, Gianni. (2019). Efficacy and safety of hyaluronic acid (500-730kDa) Ultrasound-guided injections on painful tendinopathies: a prospective, open label, clinical study. *Muscle Ligaments and Tendons Journal*. 07. 388. 10.32098/mltj.02.2017.22.
80. Agostini F, de Sire A, Paoloni M, Finamore N, Ammendolia A, Mangone M, Bernetti A. Effects of hyaluronic acid injections on pain and functioning in patients affected by tendinopathies: A narrative review. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2022;35(5):949-961. doi: 10.3233/BMR-210309. PMID: 35213352.
81. Crimaldi, S.; Liguori, S.; Tamburrino, P.; Moretti, A.; Paoletta, M.; Toro, G.; Iolascon, G. The Role of Hyaluronic Acid in Sport-Related Tendinopathies: A Narrative Review. *Medicina* 2021, 57, 1088. <https://doi.org/10.3390/medicina57101088>
-

82. Shivam Bansal, Balgovind S. Raja, Bishwa Bandhu Niraula, Anil Regmi, Arghya Kundu Choudhury, Divyansh Sharma, Mohit Dhingra, Efficacy of hyaluronic acid in rotator cuff pathology compared to other available treatment modalities: A Systematic Review and meta-analysis, *Journal of Orthopaedic Reports*, Volume 2, Issue 3, 2023, 100157, ISSN 2773-157X, <https://doi.org/10.1016/j.jorep.2023.100157>.
83. Zhi F, Cai F, Zhang W, Xiong L, Hu J, Lin X. Clinical efficacy of different shoulder joint drug injections for rotator cuff injuries: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 30;101(39):e30659. doi: 10.1097/MD.00000000000030659. PMID: 36181083; PMCID: PMC9524873.
84. Papalia R, Tecame A, Vadalà G, Russo F, Perna M, Papalia G, Bressi F, Sterzi S, Denaro V. The use of hyaluronic acid in the treatment of shoulder capsulitis: a systematic review. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017 Dec 27;31(4 Suppl 2):23-32. PMID: 29202560.
85. Jang MH, Lee CH, Shin YI, Kim SY, Huh SC. Effect of Intra-articular Hyaluronic Acid Injection on Hemiplegic Shoulder Pain After Stroke. *Ann Rehabil Med*. 2016 Oct;40(5):835-844. doi: 10.5535/arm.2016.40.5.835. Epub 2016 Oct 31. PMID: 27847713; PMCID: PMC5108710.
86. Yang X, Liang W, Li J, Liu P. A meta-analysis and systematic review of the therapeutic effects of arthroscopy combined with intra-articular injection of sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. *Ann Palliat Med* 2021;10(9):9859-9869. doi: 10.21037/apm-21-2145
87. Kumai T, Samoto N, Hasegawa A, Noguchi H, Shiranita A, Shiraishi M, Ikeda S, Sugimoto K, Tanaka Y, Takakura Y. Short-term efficacy and safety of hyaluronic acid injection for plantar fasciopathy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2018 Mar;26(3):903-911. doi: 10.1007/s00167-017-4467-0. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28255655.
88. Walker K, Basehore BM, Goyal A, et al. Hyaluronic Acid. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482440/>
89. Costa, F.R.; Costa Marques, M.R.; Costa, V.C.; Santos, G.S.; Martins, R.A.; Santos, M.d.S.; Santana, M.H.A.; Nallakumarasamy, A.; Jeyaraman, M.; Lana, J.V.B.; et al. Intra-Articular Hyaluronic Acid in Osteoarthritis and Tendinopathies: Molecular and Clinical Approaches. *Biomedicines* 2023, 11, 1061. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041061>
90. Longo, U.G.; Campi, S.; Romeo, G.; Spiezia, F.; Maffulli, N.; Denaro, V. Biological strategies to enhance healing of the avascular area of the meniscus. *Stem Cells Int*. 2012, 2012, 528359.
91. Ishima, M.; Wada, Y.; Sonoda, M.; Harada, Y.; Katsumi, A.; Moriya, H. Effects of hyaluronan on the healing of rabbit meniscus injured in the peripheral region. *J. Orthop. Sci. Off. J. Jpn. Orthop. Assoc.* 2000, 5, 579–584.
92. Suzuki, Y.; Takeuchi, N.; Sagehashi, Y.; Yamaguchi, T.; Itoh, H.; Iwata, H. Effects of hyaluronic acid on meniscal injury in rabbits. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 1998, 117, 303–306
93. Pascal Edouard, François Rannou, Emmanuel Coudeyre, Animal evidence for hyaluronic acid efficacy in knee trauma injuries. Review of animal-model studies, *Physical Therapy in Sport*, Volume 14, Issue 2, 2013, Pages 116-123, ISSN 1466-853X, <https://doi.org/10.1016/j.ptsp.2013.02.001>.
94. Murakami, T.; Otsuki, S.; Okamoto, Y.; Nakagawa, K.; Wakama, H.; Okuno, N.; Neo, M. Hyaluronic acid promotes proliferation and migration of human meniscus cells via a cd44-dependent mechanism. *Connect. Tissue Res*. 2019, 60, 117–127).
95. Berton A, Longo UG, Candela V, Greco F, Martina FM, Quattrocchi CC, Denaro V. Quantitative Evaluation of Meniscal Healing Process of Degenerative Meniscus Lesions Treated with Hyaluronic Acid: A Clinical and MRI Study. *J Clin Med*. 2020 Jul 17;9(7):2280. doi: 10.3390/jcm9072280. PMID: 32709084; PMCID: PMC7408658.
96. Akkawi I, Draghetti M, Zmerly H. Degenerative meniscal lesions: Conservative versus surgical management. *Acta Biomed*. 2022 Jan 19;92(6):e2021354. doi: 10.23750/abm.v92i6.11195. PMID: 35075086; PMCID: PMC8823549.
97. Dong Z, Huang L, Wu G, Li P, Wei X. Efficacy and safety of arthroscopic surgery combined with hyaluronic acid for meniscal injuries: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2023;31(1). doi:10.1177/10225536231156699

Авторский коллектив:

Под руководством президента Межрегиональной общественной организации

«Общество регенеративной травматологии и ортопедии»:

1. Загородний Николай Васильевич - Академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, руководитель клиники эндопротезирования ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Российского университета дружбы народов, Заслуженный врач Российской Федерации, Заслуженный деятель науки РФ.

Группа экспертов - разработчиков:

2. Булгаков Олег Вячеславович – фармацевтический эксперт, специалист по фармацевтическому маркетингу, АО «Система плюс», Москва

3. Девальд Инесса Валерьевна – к.м.н, доцент кафедры ИДПО ЮуГМУ, ревматолог, врач УЗИ, терапевт высшей категории. Челябинск.

4. Дедикова Ольга Валерьевна – Руководитель отдела продаж и маркетинга ООО «Фидиа Фарма Раша»

5. Наумова Елена Владимировна – Бренд и медицинский менеджер направления клиническая медицина компании «Мартинекс», Москва

6. Страхов Максим Алексеевич - к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Института хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; доцент кафедры травматологии и ортопедии АПО ФНКЦ ФМБА России, Москва

Авторы, поддержавшие разработку и обсуждение консенсуса:

7. Котенко Константин Валентинович, Академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», заслуженный врач Российской Федерации, Москва

8. Лиля Александр Михайлович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

9. Назаренко Антон Герасимович, член-корреспондент РАН, д.м.н., главный внештатный специалист травматолог-ортопед Минздрава России, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

10. Тихилов Рашид Муртузалиевич, член-корреспондент РАН, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», заслуженный врач Российской Федерации, Санкт-Петербург

11. Ярыгин Николай Владимирович, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой Травматологии, ортопедии и медицины катастроф МГМСУ имени А.И. Евдокимова, Москва

12. Аверьянов Андрей Александрович, к.м.н., заведующий отделением травматологии и ортопедии ГАУЗ ООКБ им. В.И. Войнова, доцент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

13. Айрапетов Георгий Александрович, д.м.н., заместитель главного врача по ортопедии и травматологии ГКБ № 31 имени академика Г. М. Савельевой, главный внештатный специалист травматолог-ортопед г.Москвы, профессор кафедры травматологии и ортопедии РУДН., Москва

14. Алексеева Людмила Ивановна, профессор, д.м.н., профессор кафедры ревматологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой МЗ РФ, Москва

15. Ананьев Антон Николаевич, врач травматолог-ортопед ГКБ № 6 МЗ Удмуртской Республики, Ижевск

16. Архипов Сергей Васильевич, Заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф ПМГМУ им. И. М. Сеченова, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой МЗ РФ, Москва

17. Арьков Владимир Владимирович, д.м.н., профессор РАН, врач реабилитолог, врач спортивной медицины и ЛФК, зав.отделением физиотерапии и лечебной физкультуры ГАУЗ МНЦП МРВСМ, Москва

18. Ахпашев Александр Анатольевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Гл. внештатный специалист по травматологии и ортопедии ЦФО ФМБА России, врач-травматолог-ортопед, Москва

19. Басок Юлия Борисовна, д.б.н., зав. отд. Биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

20. Бонарцев Антон Павлович, к.б.н., старший научный сотрудник кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова, Москва

21. Боровкова Наталья Валерьевна, д.м.н., заведующая научным отделением биотехнологий и трансфузиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

22. Василькин Алексей Константинович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской реабилитации, врач-невролог, врач-физиотерапевт, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», Санкт-Петербург

23. Ветрилэ Марчел Степанович, д.м.н., заместитель директора по науке ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

24. Виноградова Наталья Анатольевна, к.м.н., врач ревматолог КДЦ МЕДСИ, Москва

25. Воробьев Константин Александрович, к.м.н., врач травматолог-ортопед Клиники «Скандинавия», Санкт-Петербург

26. Гильфанов Сергей Ильсуверович, д.м.н., заведующий травматолого-ортопедическим отделением Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва
27. Голубинская Полина Александровна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории трансляционной биомедицины ФГБУ ФНКЦ ФМБА ФХМ Лопухина, Москва
28. Гончаров Евгений Николаевич, к.м.н., врач-травматолог-ортопед, заведующий отделением травматологии и ортопедии ФГБУЗ ЦКБ РАН, Москва
29. Гузюкина Светлана Анатольевна, Заведующая КДЛ-врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России, Смоленск
30. Гусев Денис Сергеевич, к.м.н., врач-травматолог-ортопед ФНКЦ ФМБА России, Москва
31. Деев Роман Вадимович, к.м.н., Заведующий лабораторией морфологии и патологии опорно-двигательного аппарата Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Государственного научного центра Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»
32. Демещенко Максим Васильевич, к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ ВолгГМУ,
33. Доколин Сергей Юрьевич, д.м.н., старший научный сотрудник «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», Санкт-Петербург
34. Егизарян Карен Альбертович, д.м.н., профессор, Заслуженный изобретатель Российской Федерации, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Института Хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, директор университетской клиники травматологии и ортопедии РНИМУ им Н.И. Пирогова, Москва
35. Егорихина Марфа Николаевна, к.б.н., заведующая научной лабораторией клеточных технологий ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород
36. Ельцин Александр Геннадьевич, к.м.н., заведующий 9 травматолого-ортопедическим детским отделением ФГБУ НМИЦ ТО им. Приорова, Москва
37. Еремин Илья Игоревич, к.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского», Москва
38. Ефименко Анастасия Юрьевна, д.м.н., Заведующая лабораторией репарации и регенерации тканей, Института регенеративной медицины, Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва
39. Зоткин Евгений Германович, д.м.н., Первый заместитель директора ФГБУ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва
40. Зубков Дмитрий Сергеевич, к.м.н. заместитель главного врача по КЭР ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», юриконсульт и старший преподаватель кафедры фундаментальной и прикладной медицинской деятельности МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва
41. Калинин Евгений Борисович, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Сеченовского университета, Москва
42. Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., заведующий лабораторий гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва
43. Кенис Владимир Маркович, д.м.н., профессор, заместитель директора по инновационному развитию и работе с регионами, руководитель отделения патологии стопы, нейроортопедии, системных заболеваний, ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера», Санкт-Петербург
44. Кирилова Ирина Анатольевна, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России, Новосибирск
45. Князева Лариса Александровна, д.м.н., профессор, заведующая отделением инвазивной ревматологии «Медицинский центр №1» г. Курск
46. Ковалев Алексей Вячеславович, к.м.н., профессор Российской академии естествознания, заведующий лабораторией клеточных технологий и медицинской генетики ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» МЗ РФ, Москва
47. Колесников Ян Геннадьевич, врач-хирург, травматолог-ортопед, врач УЗИ, член РОХ, преподаватель-исследователь, МЦ «Эсма-МЕД», Москва
48. Колесов Сергей Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий 7 отделением патологии позвоночника ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава РФ, Москва
49. Колмаков Денис Олегович, к.м.н., врач-травматолог-ортопед ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва
50. Корнилов Николай Николаевич, д.м.н. ведущий научный сотрудник научного отделения патологии колленного сустава, профессор кафедры травматологии и ортопедии, заведующий клиническим отделением № 17 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена»,
51. Королев Андрей Вадимович, д.м.н., профессор президент Ассоциации спортивных травматологов, артроскопических и ортопедических хирургов, реабилитологов, Доктор медицинских наук, профессор, Главный врач, медицинский директор., Олимп Клиник Марс, Москва
52. Кочиш Александр Юрьевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и учебной работе ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава Российской Федерации, Санкт-Петербург
53. Кузьмина Владислава Игоревна, к.м.н., врач-травматолог-ортопед 16 травматолого-ортопедического отделения НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург
54. Лазишвили Гурам Давидович, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Института Хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Заслуженный врач Российской Федерации, Москва
55. Литвина Елена Алексеевна, д.м.н., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения РФ., врач-травматолог-ортопед ГБУЗ ГКБ им. Ф.И. Иноземцева, ГКБ им. М. П. Кончаловского, Москва

56. Лычагин Алексей Владимирович, д.м.н., профессор, Директор клиники, Заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии катастроф д.м.н., зав. отделением травматологии, ортопедии Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

57. Макаров Максим Анатольевич, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», президент Ассоциации ревмоортопедов, Москва

58. Маланин Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», Волгоград

59. Минасов Булат Шамильевич, д.м.н. профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, Уфа

60. Минасов Тимур Булатович, д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ России, Уфа

61. Муханов Виктор Викторович, Руководитель Центра реабилитации, заведующий травматолого-ортопедическим отделением 2 ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

62. Надеяева Ирина Ивановна, магистр права, научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», начальник отдела исследований и разработок ГНЦ ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва

63. Найда Дарья Александровна, к.м.н., заведующий отделением биологической и хирургической реконструкции крупных суставов Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, Москва

64. Овсянкин Анатолий Васильевич, Главный внештатный специалист травматолог-ортопед МЗ РФ в Центральном федеральном округе, к.м.н., доцент, Главный врач ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации, Смоленск

65. Орлецкий Анатолий Корнеевич, д.м.н., профессор, заведующий 4 травматолого-ортопедическим отделением - спортивной и балетной травмы ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» МЗ РФ, заслуженный врач Российской Федерации, Москва

66. Очуренко Александр Алексеевич, д.м.н., профессор, начальник отдела организации оказания помощи, анализа и стратегического развития травматолого-ортопедической службы ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» МЗ РФ, Москва

67. Пастель Владимир Борисович, к.м.н., травматолог-ортопед, главный врач Клиники Музалевского, Саратов

68. Пашкова Екатерина Анатольевна, врач-травматолог-ортопед, НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

69. Призов Алексей Петрович, д.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, врач травматолог-ортопед ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Москва

70. Римашевский Денис Владимирович, к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии РУДН, Москва

71. Родина Марина Юрьевна, врач-ревматолог в медицинском центре «ТОНУС ПРЕМИУМ», врач-ревматолог, ГБУЗ НО ГКБ №5, Нижний Новгород

72. Сиразитдинов Саяр Дамирович, заведующий травматологическим центром, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела Республиканского научно-практического центра травмы ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», ассистент кафедры травматологии и ортопедии Казанского филиала РМАНПО, Казань

73. Сорокин Евгений Петрович, к.м.н., заведующий клиническим отделением № 15 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», доцент кафедры травматологии и ортопедии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, вице-президент общества стопы России, Санкт-Петербург

74. Суцук Евгений Александрович, к.м.н., доцент кафедры амбулаторной и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО Волгоградского ГМУ Минздрава России, врач-ревматолог ГБУЗ Клиническая поликлиника №1, Волгоград

75. Тарасов Николай Иванович, к.м.н., заведующий отделением травматологии и ортопедии ГБУ Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова ДЗ города Москвы, врач высшей категории, Москва

76. Таскина Елена Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории остеопороза, отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва

77. Торгашин Александр Николаевич, к.м.н., старший научный сотрудник центра метаболических остеопатий и опухолей костей ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Президент медицинской ассоциации по остеонекрозу, Москва

78. Тукаев Руслан Салихьянович, врач травматолог-ортопед Международного медицинского центра «Медикал Он Груп — Тюмень», Тюмень

79. Цискарашвили Арчил Важаевич, к.м.н., заведующий отделением последствий травм опорно-двигательной системы и гнойных осложнений № 5 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

80. Челнокова Наталия Валерьевна, к.м.н., врач-травматолог-ортопед Клинического госпиталя на Яузе, спортивный врач сборной России по эстетической гимнастике, Москва

81. Шигаев Евгений Станиславович, к.м.н., главный внештатный травматолог-ортопед МЗ РБ, заслуженный врач Республики Бурятия, ст. преподаватель кафедры госпитальной хирургии МИ БГУ, Заведующий отделением травматологии и ортопедии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко», Улан Уде

82. Шишкин Алексей Андреевич, к.м.н., ассистент кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры РНИМУ им Н.И. Пирогова, врач лечебной физкультуры и спортивной медицины Клиника Чайка, Москва.

Приложения к консенсусу

Приложение 1: Образец информированного согласия и отказа от манипуляции с примерами заполнения

ИНЪЕКЦИОННЫЕ ГИАЛУРОНАТЫ

Приложение № 2
к приказу Министерства
здравоохранения Российской Федерации
от 12 ноября 2021 г. № 1051н

Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство

Я, _____
(фамилия, имя, отчество (при наличии) гражданина либо законного представителя)

« ____ » _____ г. рождения, зарегистрированный по адресу: _____
(дата рождения гражданина либо законного представителя)

_____ (адрес регистрации гражданина либо законного представителя)

проживающий по адресу: _____
(указывается в случае проживания не по месту регистрации)

в отношении _____
(фамилия, имя, отчество (при наличии) пациента при подписании согласия законным представителем)

« ____ » _____ г. рождения, зарегистрированный по адресу: _____
(дата рождения пациента при подписании законным представителем)

_____ (в случае проживания не по месту жительства законного представителя)

даю информированное добровольное согласие на виды медицинских вмешательств, включенные в Перечень определенных видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача и медицинской организации для получения первичной медико-санитарной помощи, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2012 г. № 390н1 (далее — виды медицинских вмешательств, включенных в Перечень), для получения первичной медико-санитарной помощи/получения первичной медико-санитарной помощи лицом, законным представителем которого я являюсь (ненужное зачеркнуть), в том числе на медицинское вмешательство

_____ (название лекарственного препарата, медицинского изделия, или манипуляции с указанием локализации и техники введения препарата)

в _____
(полное наименование медицинской организации)

Мною правдиво и ответственно сообщена следующая информация о своём здоровье:

	Да	Нет
Есть ли у Вас повышенная чувствительность к препаратам гиалуроновой кислоты?		
Если да, то в какой форме?		
Имеется ли у Вас кожная или иная инфекция в области, куда планируется инъекция?		
Если да, то какая?		
Имеются ли у Вас тяжёлые заболевания печени?		
Достигли ли Вы возраста 18 лет?		
Пояснения лечащего врача		

Смысл вопросов анкеты и пояснения врача мне понятны. Анкета заполнена мною лично.

Медицинским работником _____
(должность, фамилия, имя, отчество (при наличии) медицинского работника)

в доступной для меня форме мне разъяснены цели, методы оказания медицинской помощи, связанный с ними риск, возможные варианты медицинских вмешательств, их последствия, в том числе вероятность развития осложнений, а также предполагаемые результаты оказания медицинской помощи.

Возможные варианты описания:

Цели	Уменьшение боли, снижение воспаления мягких тканей, восстановление объёма движений в суставе, предотвращение рецидивов, др.
Методы оказания медицинской помощи	Лечебная физкультура, снижение веса, физиотерапия; приём лекарственных препаратов или фармаконутрицевтиков; введение в сустав протеза синовиальной жидкости, гиалуронатов, по показаниям - глюкокортикоидов, обогащенной тромбоцитами плазмы, минимально манипулированных продуктов: аутологичной стромально-васкулярной фракции; микронизированной жировой фракции, концентрата медуллярной крови, по показаниям - хирургическое лечение, др.
Возможные риски	• Развитие побочных эффектов и нежелательных явлений приёма лекарственных препаратов в соответствии с инструкциями по их медицинскому применению, • Осложнения хирургических и немедикаментозных методов лечения
Последствия отказа от манипуляций	Разрушение тканей сустава с утратой его подвижности, боль в области сустава, устойчивая деформация сустава, сдавление регионарных нервов и кровеносных сосудов с нарушением их функций и болевым синдромом в конечности, др.
Возможные осложнения	Инъекции могут привести к очень редким побочным реакциям: – боль в месте инъекции, скованность, ощущение жжения, покраснение или отёк колена, местные кожные реакции (сыпь, экзема) и зуд; – у пациентов с воспалительным остеоартритом – усиление воспаления в суставе; – усиление воспалительных реакций: ревматоидный или подагрический артрит. Даже при технически безупречном проведении внутрисуставной инъекции возможны следующие осложнения: – инфекция в месте введения и инфекции общего характера, – кровотечение, в т.ч. внутрисуставное, – повреждение сосудов и нервов в области сустава. Персонал предпримет всё возможное, чтобы избежать возможных осложнений
Предполагаемые результаты помощи	Уменьшение боли и улучшение функции сустава в течение 4-6 и более месяцев
Описание манипуляции	Инъекция делается в полость сустава однократно/многократно. Одновременно возможно лечить несколько суставов. При наличии выпота в суставе рекомендуется уменьшить его объём путём пункции (с последующим покоем и обкладыванием льдом). После окончания клинического эффекта инъекция может быть выполнена повторно.
Ожидаемый эффект манипуляции	Смазка и защита хряща, образование смягчающей прокладки внутри сустава
Рекомендации по режиму	Стерильная повязка может быть удалена через 4 часа после её наложения. В течение двух суток после вмешательства следует отказаться от тяжёлой физической нагрузки (например, игра в теннис, пробежки, длительная ходьба, пребывание в положении стоя)

ИНЪЕКЦИОННЫЕ ГИАЛУРОНАТЫ

Мне разъяснено, что я имею право отказаться от одного или нескольких видов медицинских вмешательств, включенных в Перечень, или потребовать его (их) прекращения, за исключением случаев, предусмотренных частью 9 статьи 20 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Сведения о выбранном (выбранных) мною лице (лицах), которому (которым) в соответствии с пунктом 5 части 5 статьи 19 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» может быть передана информация о состоянии моего здоровья или состоянии лица, законным представителем которого я являюсь (ненужное зачеркнуть), в том числе после смерти:

(фамилия, имя, отчество (при наличии) гражданина, контактный телефон)

(фамилия, имя, отчество (при наличии) гражданина, контактный телефон)

(подпись)

(фамилия, имя, отчество (при наличии) законного представителя)

(подпись)

(фамилия, имя, отчество медицинского работника)

« _____ » _____ 20 ____ г.

Отказ от медицинского вмешательства

Я, _____ «____» _____ г. рождения,
(фамилия, имя, отчество (при наличии) и дата рождения гражданина либо законного представителя)

зарегистрированный по адресу: _____
(адрес места жительства гражданина либо законного представителя)

в отношении: _____ «____» _____ г. рождения
(фамилия, имя, отчество пациента, дата рождения при подписании отказа законным представителем)

при оказании мне (представляемому лицу) первичной медико-санитарной помощи в _____

_____ (полное наименование медицинской организации)

отказываюсь от следующих видов медицинских вмешательств, включенных в Перечень определенных видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача и медицинской организации для получения первичной медикосанитарной помощи, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2012 г. № 390н1: _____

_____ (наименование вида медицинского вмешательства)

Медицинским _____ работни-
ком: _____

_____ (фамилия, имя, отчество медицинского работника)

в доступной для меня форме мне разъяснены возможные последствия отказа от вышеуказанных видов медицинских вмешательств, в том числе вероятность развития осложнений заболевания (состояния) _____

_____ (указываются возможные последствия отказа от вышеуказанного (вышеуказанных) вида (видов) медицинского

_____ вмешательства, в том числе вероятность развития осложнений заболевания (состояния))

Мне разъяснено, что при возникновении необходимости в осуществлении одного или нескольких видов медицинских вмешательств, в отношении которых оформлен настоящий отказ, я имею право оформить информированное добровольное согласие на такой (такие) вид (виды) медицинского вмешательства.

_____ (подпись)

_____ (фамилия, имя, отчество гражданина или законного представителя)

_____ (подпись)

_____ (фамилия, имя, отчество медицинского работника)

«_____» _____ 20____ г.

Инъекционные коллагенсодержащие препараты. Консенсус

Консенсус прошел общественное обсуждение на V Конгрессе Ортобиология 2024
«Консенсусы в клинической практике» 19, 20 апреля 2024 года

Межрегиональная общественная организация

«Общество регенеративной травматологии и ортопедии» – ОРТО

Общероссийская Общественная Организация «Ассоциация травматологов-ортопедов России» – АТОР

«Медицинская ассоциация специалистов по лечению и изучению остеонекроза» – МАПО

Цель консенсуса

В условиях небольшого количества исследований, посвященных клиническому применению инъекционных препаратов* на основе коллагена (ПК), достаточного их многообразия в мире, способов получения, вариантов клинического использования, согласовать объединяющий документ в Российской Федерации, по данному виду биологической терапии, в котором отразить сведения по определению и характеристике метода, обозначить механизм действия, биологические эффекты, клиническую эффективность и безопасность при различных патологических состояниях, научные и клинические перспективы дальнейшего изучения, обозначить юридические основы для внедрения инъекционных препаратов на основе коллагена в клиническую практику.

(* - препарат - продукт лабораторного или фабричного изготовления лечебного или другого назначения (Большой толковый словарь русского языка. С. А. Кузнецов. Санкт-Петербург, Норинт, 2000 г.)

Актуальность проблемы

Заболевания опорно-двигательного аппарата существенно влияют на качество жизни пациентов, и часто требуют целенаправленных, дорогостоящих, иногда постоянных лечебных воздействий. С увеличением средней продолжительности жизни наблюдается пропорциональное увеличение возрастных заболеваний скелетно-мышечной системы. В последние десятилетия наблюдался спрос на минимально инвазивные манипуляции. Научные и клинические исследования привели к популярности инъекционных препаратов в лечении заболеваний, которые не просто лечить с помощью традиционных медикаментозных и хирургических стратегий. Среди таких препаратов продукты на основе коллагена оказались одними из наиболее перспективных среди препаратов на основе биоактивных биоматериалов. Коллаген является наиболее распространенным структурным белком соединительных тканей позвоночных и благодаря своей структурной и неструктурной роли является одним из наиболее широко используемых многофункциональных биоматериалов в травматологии и ортопедии. Очень большое количество инъекционных продуктов на основе коллагена было одобрено для клинического использования во всем мире и регулярно при-

меняется в клинических условиях для регенеративной хирургии опорно-двигательного аппарата.

Определение

Инъекционные препараты на основе коллагена представляют из себя биологическую субстанцию полученную из органических материалов животного и растительного происхождения, имеющую свойства каркасов близких по строению к межклеточному матриксу – имеют свойства биомиметика, и отличающихся рядом параметров - концентрацией белка, типом и концентрацией растворителя, молекулярной массой белка, поверхностной морфологией, трехмерной организацией, структурными компонентами, способом обработки во время производства, способом стерилизации, возможностью модулировать структурно-зависимые свойства, биологическую активность каркасов для индуцирования и поддержания регенерации тканей. [1].

Биологические источники и особенности производства инъекционных препаратов на основе коллагена

Имеющиеся на международном рынке инъекционные препараты на основе коллагена, представлены источниками биоматериала – преимущественно, тканями различных сельскохозяйственных животных [1].

Базисным коллагеном для инъекционных препаратов на основе коллагена является I тип. Другие структурные компоненты могут быть представлены: коллагеном III типа, отдельными пептидами и аминокислотами, деминерализованным костным матриксом, костными минералами, измельченной костной тканью, фактором роста - PDGF-BB, карбоновыми кислотами, микроэлементами, витаминами группы B, C, PP, белками крови и факторами свертывания, глюкозаминогликанами, гиалуроновой кислотой и ее метаболитами, биокерамикой, лекарственными фито компонентами и др. [1].

Роль коллагена в гомеостазе соединительной ткани человеческого организма

Коллаген является наиболее распространенным структурным белком соединительных тканей позвоночных и играет решающую роль в поддержании архитектуры, формы и механических свойств тканей. Более

того, опосредуя фундаментальную меж- и внутриклеточную передачу сигналов, он диктует специализированные регуляторные функции, особенно во время процессов развития и восстановления. Коллагеновые волокна являются основным компонентом внеклеточного матрикса, который поддерживает большинство тканей и играет важную роль в клеточной структуре. [1,2]

Семейство коллагена представляет собой группу белков, которые имеют уникальный молекулярное строение, характеризующееся наличием правостороннего трехспирального домена, образованного тремя левыми спиралями полипролина-II. Это надсемейство насчитывает 28 типов, названных от типа I до XXVIII в соответствии с порядком открытия [1].

Коллаген метаболизируется естественным ферментативным аппаратом организма, который постепенно расщепляет молекулы коллагена и заменяет их вновь синтезированными. Молекулярных путей, которые опосредуют деградацию коллагена, несколько, и они специфичны для тканей и клеток. В целом, в организме человека имеется несколько ферментов, расщепляющих коллаген, включая матриксные металлопротеиназы (в частности, матриксную металлопротеиназу 1), а также катепсины и эластазу нейтрофилов, которые расщепляют молекулы коллагена, которые подвергаются последовательному протеолитическому процессу, который зависит от нескольких факторов - стабильности тройной спирали, аминокислотной последовательности белка, сшивания молекул. Обычно фрагменты коллагена, образующиеся в результате действия коллагеназ, дополнительно разрушаются желатиназами и неспецифическими протеазами. Таким образом, наличие точной и сложной системы деградации эндогенного коллагена делает экзогенный коллаген высоко биоразлагаемым и низко иммуногенным. [3,4,5,6,7,8,9].

В молодом возрасте обмен коллагена протекает интенсивно, с возрастом (особенно в старости) заметно снижается, так как у пожилых и старых людей увеличивается количество поперечных сшивок, что затрудняет доступность коллагена для действия коллагеназы. Кроме того, повышается жесткость коллагена вследствие молекулярной перестройки и уменьшается извилистость волокон [10,11,12].

Дисбаланс между синтезом коллагена и его деструкцией может привести, к усиленной деградации коллагеновых волокон до молекул и олигопептидов, как это происходит при остром воспалении. При хроническом воспалительном процессе или при заживлении ран постоянный избыточный синтез или быстрое накопление коллагена, может привести к разрастанию плотной соединительной ткани, ее фиброзированию и склерозированию либо к образованию рубцовой ткани. [13].

Классификация препаратов коллагена

На международном рынке доступно более 60 видов препаратов на основе коллагена. Большинство из них не имеет регистрации в России. Зарегистрированные в

РФ препараты, также могут оценены через представленную классификацию. Авторы консенсуса предлагают использовать следующую классификацию, в которой, основой для разделения ПК на группы служит несколько параметров:

- Источники получения коллагена: бычий, свиной, лошадиный, птичий, человеческий и др. тканевые субстраты
- Клеточный состав: нативные клетки и ткани, или культивированный клеточный материал
- Донорский материал от живого организма, или трупные ткани
- Препараты аутологичного или аллогенного происхождения
- Степень расщепления, сшивки, или структурирования коллагеновых волокон: нативный коллаген, фибриллярный коллаген - тропоколлаген, денатурированный коллаген, гидролизаты, желатин, пептиды, аминокислоты, сшитый коллаген (Cross Link), полимеризованный коллаген
- Препараты на основе чистого коллагена, или рекомбинантные препараты, содержащие другие компоненты исходных тканей, например глюкозаминогликаны, гиалуроновую кислоту, другие типы коллагена
- Различные буферные наполнители, например физраствор, или глюкоза
- Активные биологически активные наполнители: измельченная костная ткань, факторы роста - PDGF-BB, карбоновые кислоты, микроэлементы, витамины группы В, С, РР, биокерамика, лекарственные фитоконпонентами, фосфат кальция, кремний, лимонная кислота, никотинамид, глюконат магния, хлоргидрат пиридоксина, хлоргидрат тиамин и др. [1].
- По соотношению наполнителей к коллагену: препараты коллагена, или коллагенсодержащие препараты (смещение соотношения 50/50 от состава)
- По назначению: для симптоматической и патогенетической терапии ряда заболеваний, реконструктивной хирургии, тканевой инженерии, регенеративной медицины, и др. [1, 107,108,124].
- По способу использования: филлеры, внутрисуставного и внесуставного введения, дермального использования, внутримышечные и др.

Биологические и трибологические эффекты

Было показано, что воздействие *in vitro* на синовиальные и хрящевые клетки животных или человека препаратов коллагена с различной степенью гидролиза или полимеризации вызывает активацию пролиферации хондроцитов и выработку белков хрящевого внеклеточного матрикса, увеличивая выработку гиалуроновой кислоты. и уменьшая высвобождение медиаторов воспаления [14,15,16,17,18].

Внутрисуставное введение коллагена может стимулировать хондроциты к выработке гиалинового хряща и препятствовать нормальной воспалительной реакции и образованию фиброзной ткани, вызывая уменьшение симптомов и улучшение функциональности. Было

обнаружено, что использование коллагена I типа для внутрисуставного лечения ОА коленного сустава не только эффективно, но и безопасно с незначительными побочными эффектами. Кроме того, было показано, что внутрисуставное введение коллагена типа I увеличивает пользу от артроскопического лаважа при введении после него, а также позволяет значительно отсрочить необходимость эндопротезирования. [19]

Показаны возможности коллагенсодержащего гидрогеля в восстановлении нервной ткани спинного мозга и периферических нервов после травматических повреждений. [111]

Клиническая эффективность

В настоящее время база доказательных исследований по препаратам инъекционного коллагена находится в стадии изучения и обобщения результатов клинических исследований. Многие производители препаратов инъекционного коллагена предпочитают не публиковать свои результаты исследований, и сохраняют свои данные в частном порядке. Таким образом, для многих инъекционных препаратов, содержащих коллаген отсутствуют общедоступные результаты исследований клинической эффективности, а это означает, что сдержанная доступная информация ограничивает обсуждение эффективности и безопасности составов на основе коллагена для применения в медицине, и непосредственно в ортобиологии. [1].

В настоящее время имеются исследования, которые показали высокую эффективность инъекций ПК для лечения ряда заболеваний опорно-двигательного аппарата:

Остеоартрит

Остеоартрит коленного сустава, остеоартрит тазобедренного сустава, остеоартрит голеностопного сустава и суставов задней части стопы.

Экспрессия медиаторов воспаления при ОА, активирует ферменты и матриксные металлопротеиназы (ММП), разрушающие хрящ, соединительно-тканый матрикс, включая коллаген. Было проведено несколько исследований, доказывающее, что экзогенное введение коллагена может быть полезным для хрящевой и костной тканей суставов пациентов, страдающих остеоартритом. [20,21,22,23,24,25,26,27,28,49,109,110,113,114,115,116,120,121,122] **(уровень доказательности – B2b)**

Инъекционный препарат на основе коллагена и поливинилпирролидона в объеме 12 мл снизил значения индекса Лекена на 51%, WOMAC на 51%, под шкалу инвалидности на 49%, под шкалу инвалидности WOMAC на 42% и использование анальгетиков на 83% через 6 месяцев от начала лечения. Экспрессия провоспалительных цитокинов так же была снижена у пациентов, получавших инъекции ПК, по сравнению с плацебо. Аналогичные клинические результаты были получены при использовании других составов препаратов коллагена и с меньшим количеством инъекций. [29,30,31,32,49,109,110,113,114,115,116,120,121,122]. **(уровень доказательности – C4)**

Полимеризованный коллаген I типа для внутрисуставных инъекций использовался у пациентов с симптоматическим остеоартритом коленного сустава для отсрочки или предотвращения операции по замене сустава в когортном исследовании с участием 309 пациентов. Пациенты с легким и среднетяжелым течением заболевания еженедельно получали по 2 мл полимеризованного коллагена в течение шести недель. Наблюдение продолжалось 60 месяцев. Оценивались: симптоматический эффект; отсрочка операции тотального эндопротезирования коленного сустава; Индекс WOMAC и ВАШ. Рассчитывали ширину суставной щели в медиальном, латеральном и пателло-фemorальном отделах. По исследованным рентгенограммам, не было выявлено значительного уменьшения суставной щели ни в одном отделе. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Полимеризованный коллаген увеличил время до тотального эндопротезирования как минимум на 60 месяцев, изменив течение заболевания, улучшив функциональную активность пациентов и уменьшив боль. **(уровень доказательности – C4) [33].**

Сообщается о эффективном использовании препаратов инъекционного коллагена у пациентов со следующими локализациями остеоартрита: посттравматический остеоартрит тазобедренного сустава, посттравматический остеоартрит лучезапястного, локтезапястного суставов, посттравматический остеоартрит плечевого сустава и акромиально-ключичного сочленения, посттравматический остеоартрит лобкового симфиза, спондилоартрит и фасеточный синдром. Указанные исследования носят характер простого систематического обзора однородных исследований, либо когортную выборку. **(уровень доказательности – C4) [62,49, 109,110,113,114,115,116,120,121,122].**

Хондропатии

Клинические результаты при лечении хондропатии подтвердили преимущества использования инъекционного коллагена и позволили определить внутрисуставную инъекцию коллагена как «биопрепарат», подавляющий воспаление и стимулятор регенерации хряща. Коллаген может эффективно способствовать процессам восстановления хрящевого матрикса, прерывая дегенеративный процесс и повреждение суставов, вызывающее воспаление и боль [35,36,37,38]. **(уровень доказательности – C4)**

Повреждения связочного аппарата коленного сустава

Периартикулярные инъекции препарата коллагена два раза в неделю в течение 3 недель подряд оказались эффективными для лечения болевого синдрома при частичных повреждениях связочного аппарата коленного сустава. Данная терапия характеризовалась быстрым функциональным восстановлением и прекрасным обезболиванием, не потребовавшим использования других противовоспалительных препаратов. Похожие результаты демонстрируют и другие авторы [34,110,119]. **(уровень доказательности – C4)**

Тендинопатии и частичные мышечно-сухожильные повреждения

В проспективном рандомизированном клиническом исследовании изучена эффективность инъекций препаратов инъекционного коллагена для лечения пациентов с частичными разрывами сухожилий вращательной манжеты. Сообщается об улучшении функциональных результатов пациентов с повреждениями вращательной манжеты и уменьшении размера повреждения у 37% пациентов после однократной инъекции коллагена (0,5–1,0 мл). **(уровень доказательности – В3а)** [48,50]

Другое наблюдательное исследование подтвердило, что многократные еженедельные околосухожильные инъекции 2 мл коллагена под контролем ультрасонографии, способны уменьшить объем частичного разрыва сухожилия в течение трех месяцев и полностью восстановить сухожилие после разрыва за 18 месяцев. В этих исследованиях продемонстрировано, что инъекции коллагена эффективны для уменьшения размера разрывов (полное восстановление на 50–77%), купирования боли, улучшения функциональных показателей плечевого сустава и задержки прогрессирования разрывов при неполных разрывах вращательной манжеты плеча. **(уровень доказательности – С4)** Точный механизм заживления сухожилий после инъекции коллагена до сих пор неизвестен. Однако два исследования в эксперименте показали, что инъекции коллагена в ткани во время фазы ремоделирования внеклеточного матрикса приводят к лучшему восстановлению сухожилий и более раннему переходу к фазе ремоделирования. Как гистологические, так и биомеханические исследования тканей при использовании инъекционного коллагена типа I способствовали сохранению целостности поврежденных сухожилий, уменьшению объема перисухожильных спаек и улучшению мышечной активности в ахилловых сухожилиях животных [51,52,53,54,55,56].

Ряд публикаций сообщают о эффективности инъекций препаратов коллагена у пациентов с энтезо- и тендинопатиями мышц ротаторной манжеты и каждого из сухожилий (надостной, подостной, малой круглой, подлопаточной мышц), частичными разрывами вращательной манжеты, кальцинирующей тендинопатией надостной мышцы, подакромиальном и подклювовидном импиджмент-синдроме, эпикондилите, подошвенным фасциите, миофасциальном болевом синдроме, гетеротопической оссификации. [39,40,41,42,43,44,45,46,47,51,63,120]. **(уровень доказательности – С4)**

Группа экспертов указала на перспективность использования ПК в лечении пациентов со следующими повреждениями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата:

- частичные повреждения, энтезо- и тендинопатиях сухожилий бицепса плеча и капсульно-связочных структур плечевого, локтевого, кистевого суставов, при эпикондилитах,
- частичные повреждения, энтезо- и тендинопатиях подвздошно-поясничной мышцы, четырехглавой

мышцы бедра, средней ягодичной и грушевидной мышц, двуглавой мышцы бедра, напрягателя широкой фасции бедра, подвздошно-большеберцового тракта, при бедренно-седалищном импиджменте,

- частичные повреждения, энтезо- и тендинопатии коллатеральных и крестообразных связок коленного сустава, удерживателей надколенника, сухожилий «гусиной лапки», связки надколенника, болезни Отсгуда-Шляттера, икроножной мышцы,
- частичные повреждения, энтезо- и тендинопатии ахиллова сухожилия, мышц задней группы голени, связок голеностопного сустава, [62]] **(уровень доказательности – D5)**
- частичные повреждения, энтезо- и тендинопатии мышц шеи, лопатки, трапециевидной мышцы, широчайшей и длиннейшей мышцы спины, мышцы, выпрямляющей позвоночник, над- и межкостистых связок, острая миогенная люмбагия, [62,117] **(уровень доказательности – С4)**
- частичные повреждения, энтезо- и тендинопатии капсульно-связочного аппарата КПС, лобкового симфиза, большой ягодичной мышцы,
- частичные повреждения, энтезо- и тендинопатии прямых и косых мышц живота, ARS-синдром, Хамстринг-синдром [62] **(уровень доказательности – D5)**

Периоперационное использование

Введение коллагена типа I после артроскопического лаважа является безопасным и эффективным и вызывает подавление системного воспаления. Побочные эффекты наблюдаются редко, чаще всего проявляются болью в месте применения, которая длится не более 24 часов. Не было зарегистрировано ни одного асептического или инфекционного артрита после инъекции или каких-либо других осложнений [57,58,59] **(уровень доказательности – С4)**

С целью восстановления костной ткани и улучшения функции конечности у пациентов с ложными суставами и дефектами костной ткани предложена оригинальная методика замещения дефекта кости в сочетании с внутренним остеосинтезом и аутокостью, помещенной в матрицу коллагенового гидрогеля. Результат лечения оценивали клинически, рентгенологически и при помощи тестирования. По данным балльной тестовой оценки функционального результата лечения у раненых и пострадавших основной группы полученные показатели на 8–24 % лучше аналогичных значений групп сравнения. Сделано заключение, что коллагеновый гидрогель является эффективной матрицей для построения тканеинженерной конструкции при замещении дефекта костной ткани. [112] **(уровень доказательности – В3а)** Аналогичные данные по эффективности гидрогелевых конструкций получены не только при костных дефектах, но и при восстановлении мягких тканей после огнестрельных ранений, особенно в сроках заживления огнестрельной раны. [123]

Варианты комбинаций в одну процедуру или в одном терапевтическом курсе

Имеются данные о возможности использования в одном терапевтическом курсе препаратов на основе коллагена с различными препаратами ГК, хондроитинсульфата, полинуклеотидами, PRP, с рекомендацией использовать разные способы и места введения препаратов (внутрисуставное, околосуставное, перитендинальное, внутримышечное, и т.д.) в зависимости от инструкции к каждому конкретному препарату. Комбинация должна носить последовательный характер с временным интервалом, рекомендуемым для оценки эффективности каждого из препаратов. [62]

В случаях сочетанного поражения внутрисуставных, внесуставных или околосуставных структур, возможно локальное введение перечисленных препаратов в различные локализации для комплексного локального воздействия на все патологически изменённые ткани. (уровень доказательности – D5) [62]

Требования к пациенту

- Пациенту должен быть выставлен диагноз, соответствующий критериям отбора на манипуляцию с препаратами инъекционного коллагена.
- Дополнительные исследования, должны быть проведены до начала курса лечения. Диагноз должен быть подтвержден с помощью инструментальных методов исследования, рентгеновского исследования, УЗИ, МРТ или КТ, до начала проведения процедуры инъекционного коллагена.
- Противопоказания к процедуре рассматриваются до начала ее проведения. [61,62,63].

Общие противопоказания для использования препаратов на основе коллагена:

- Аллергия, индивидуальная гиперчувствительность, непереносимость, аутоиммунные реакции на коллаген и/или любой из компонентов, входящих в состав конкретного медицинского изделия.
- Локальный, или генерализованный инфекционный процесс;
- Кожные заболевания в зоне введения.
- Повышенная кровоточивость, геморрагический синдром при патологии сосудисто-эндотелиального и/или плазменного (свертывающая, противосвертывающая системы, система тромболизиса) звеньев гемостаза.
- Эндопротез сустава или срок менее 6 месяцев перед эндопротезированием
- Острый травматический период (до 3 недель после острой травмы)

[62]

Подготовка больного к инъекции коллагена

- С пациентом должна быть проведена беседа, ему должны быть предоставлена информация о манипуляции, ее возможных осложнениях и последствиях. Необходимо подписать информированное согласие до начала проведения процедуры, разъяснить детали лечения и сформировать реалистичные ожидания.

- Рекомендации по общей подготовке и питанию пациента, касаются нормализации режима сна и бодрствования, снижения стрессовых нагрузок, отказа от алкоголя и курения, включения в рацион овощей и фруктов, содержащих витамин С, увеличения потребления жидкости в течение 24 часов, предшествующих процедуре, отсутствии в этот период критических физических нагрузок, длительных авиаперелетов, значительных стрессов.
- В случаях значительных переживаний, депрессии, накануне процедуры рекомендуется прием антидепрессантов, анальгетиков, анксиолитиков, седативных и снотворных средств. Сроки назначения таких препаратов должны быть подобраны пациентом индивидуально.
- Рекомендуется пациентам избегать приема аспирина содержащих препаратов и антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных препаратов и различных витаминных добавок (например, витаминов). Е, рыбий жир) за 7–10 дней до процедуры [63,64,65,66,68]
- Локальная инъекционная терапия с применением коллагенсодержащего препарата не должна быть единственным методом лечения. Лечение должно носить комплексный характер, с использованием оптимального спектра немедикаментозных и медикаментозных коррекций.
- Перед инъекцией необходимо провести комплексную диагностику: сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, лабораторную диагностику, инструментальные методы обследования, с целью постановки диагноза и уточнения анатомической локализации и объема поражения тканей конечности.
- В большинстве случаев перед введением препарата на основе коллагена целесообразна противовоспалительная терапия не менее 7 дней.
- Перед введением препарата ПК следует оценить интенсивность болевого синдрома и амплитуду движений в суставе, подлежащем лечению. Динамику болевого синдрома и амплитуду движений целесообразно оценивать в сроке не менее 2-3 недель после окончания курса терапии. В случае отчетливого положительного эффекта в отношении боли и функции курсы инъекционного лечения целесообразно повторять 1 раз в 6–12 месяцев, даже при отсутствии симптоматики при верифицированном диагнозе.
- Перед введением ПК целесообразно провести пункцию сустава. В случае наличия синовита ограничиться небольшой аспирацией, направленной на диагностику причин воспаления без введения ПК.
- Способы применения коллагена разнообразны. При лечении патологии опорно-двигательного аппарата зарегистрированы в мире внутрикожный, подкожный, внутримышечный, околосуставной и внутрисуставной пути введения. Комбинация внутрисуставного, околосуставного и внесуставного введения препаратов на основе коллагена приветствуется. Околосуставной путь введения

подразумевает под собой возможность послышной инфильтрации различных анатомических образований: надкостницы, капсулы сустава, связок, сухожилий, фасций, удерживателей, апоневрозов, мышц, также возможно введение коллагена в синовиальные влагалища сухожилий, и под паратенон. Внесуставной путь введения технически аналогичен околосуставному в внесуставных локализациях (например, при ахиллобурсите). [62]

- При наличии показаний к проведению инъекций в нескольких анатомических локализациях у одного пациента, возможно в асептических условиях разделить препарат на основе коллагена из одного преднаполненного шприца для введения в разные зоны во время одной инъекционной процедуры. В случае наличия остатка препарата последний подлежит утилизации. Хранить вскрытый препарат запрещается. До настоящего времени высшая терапевтическая дозировка коллагена не определена. Сведений о передозировке и связанных с ней НЯ за более чем 30-летнюю историю использования коллагена в мире не получено. [62]
- Возраст пациентов. На данный момент времени о каких-либо возрастных ограничениях для лечения коллагеном не сообщалось. Подавляющее большинство исследований проведено с участием пациентов старше 18 лет. Обсуждается и требует проведения исследований с одобрением этическим комитетом использование коллагена у более молодых пациентов, в частности спортсменов моложе 18 лет. [62]

Мероприятия ближайшего постинъекционного периода

- Пациенты должны быть инструктированы как вести себя после процедуры, соблюдать меры предосторожности и иметь возможность контакта с врачом в случае наличия жалоб или осложнений.
- Необходимо ограничить физические нагрузки, включая занятия ЛФК, другие виды лечения, в том числе - тепловые воздействия (прием теплых и горячих ванн, посещение бани), а также процедур, усиливающих кровообращение (физиотерапевтические методы, массаж) на срок не менее 48 часов. Увеличение этого срока возможно в случае наличия сохранения выраженного локального болевого синдрома.
- Обратить внимание пациента на целесообразность воздержаться от курения и употребления алкоголя.
- Также стоит объяснить пациенту, что появление слабо выраженной припухлости и дискомфорта в области инъекции — это нормальная реакция тканей, для купирования которой можно использовать обезболивание: НПВС, спазмолитики, лед, ментолосодержащие мази, и др.
- Пациенту следует связаться с врачом при значительном усилении болевого синдрома, припухлости или появлении отека.

- Рекомендуется использовать постинъекционную иммобилизацию в соответствии с локализацией манипуляции и задачами терапии.
- Отеки и синяки, обычно проходят в течение 4–10 дней, их клинические проявления можно уменьшить, приложив лед к месту инъекции [67,68]

Мероприятия отдаленного постинъекционного периода

- Пациенты требуют динамического наблюдения в течение 6–12 месяцев после проведения курса инъекционного коллагена для контроля над динамикой болевого синдрома, локальным статусом в месте инъекции, восстановлением утраченной функции, оценкой эффективности проведенного лечения и принятия решения о повторении курсов инъекционной терапии.
- С целью обработки клинических данных считается оптимальным проведение обследования оценки эффективности терапии с помощью принятых шкал и опросников для объективизации клинических оценок, и проведение дополнительных инструментальных методов обследования в динамике.
- Решение о повторных курсах инъекционного коллагена принимается по согласованию врача и пациента на основе полученного функционального результата. [68]

Обеспечение безопасности инъекции коллагена

В ходе применения внутри и внесуставной терапии препаратами содержащие коллаген, могут возникать некоторые нежелательные явления, связанные с практикой клинического применения внутрисуставных инъекций, в т.ч. гематомы в месте инъекции, локализованные боли, чувство жара, покраснение, эритема, зуд, уплотнения и отек. Эти побочные эффекты обычно легкие, преходящие и проходят спонтанно через короткое время, или требуют соблюдения рекомендаций по режиму. [69,70,71]

В литературе представлены данные и о тяжелых побочных реакциях, зарегистрированных после применения коммерческих продуктов на основе коллагена, тяжелые нежелательные явления составили 8,2% (211 случаев на 2587 пациентов), легкие нежелательные явления составили около 5,3% (137 случаев на 2587 пациентов) получавших лечение. Авторы демонстрируют связь тяжелых нежелательных явлений с источниками получения коллагена, сопутствующими субстанциями в препарате, техникой манипуляции.

В частности, описаны побочные реакции на инъекционной композиции, состоящей из бычьего коллагена, β-трикальцийфосфата и рекомбинантного человеческого фактора роста тромбоцитов-BB [72]

Продукты на основе коллагена свиного происхождения не вызывают серьезных нежелательных явлений и являются причиной 9,2% легких нежелательных явлений. Легкие нежелательные явления связываются авторами так же с типом коллагена, и другими компо-

нентами инъекционных сред (глюкозой, CaCl, аминокислотами, витамином В, фибриновым клеем; поливинилпирролидоном) или с техникой инъекции. Сделан вывод о недостаточности данных для выявления причин легких побочных явлений. [73,74,75,76,77,78,79, 80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94].

В настоящее время в мире разработано несколько протоколов, чтобы максимально избежать реакций, вызванных инъекционными процедурами препаратами коллагена. Антигенность коллагена определяется его молекулярной структурой и связана с его антигенными детерминантами, расположенными на тройной спирали. Реакции гиперчувствительности исторически определяются как наиболее распространенные. Хотя это случается редко (3% населения мира), у некоторых людей развиваются аллергические реакции на инъектированные продукты, когда организм реагирует чрезмерным иммунным ответом на инородное вещество. Аллергические реакции обычно возникают в течение нескольких минут после воздействия, но гиперчувствительность замедленного типа может возникнуть через несколько месяцев или лет после инъекции. Аллергия на бычий коллаген генетически регулируется отсутствием антигена HLA-DR4. Во избежание аллергической реакции рекомендуется проведение кожных проб. Но, несмотря на кожные тесты, гиперчувствительность может возникнуть у 1–6% пациентов с отрицательным результатом однократного кожного теста и примерно у 0,5% пациентов с отрицательным результатом двойного кожного теста. Хотя кожное тестирование не устраняет всех побочных эффектов, большинства из них удается избежать, поскольку подавляющее большинство побочных реакций возникает во время первого сеанса инъекции после однократного кожного теста [95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106].

Действия при возникновении нежелательных явлений после введения препарата на основе коллагена

- При возникновении нежелательных явлений при применении ПК требуются соблюдение рекомендаций по режиму:
 - Обеспечение покоя для сустава или всей конечности. Имобилизация с помощью гипсовой шины, или ортезирование. Возможна разгрузка конечности с использованием средств разгрузки (трость, костыль, ходунки и т.п.);

- Холод местно по 15–20 мин 3–5 р/сутки в течение 3 дней;
- Короткий курс НПВП или парацетамола;
- Блокатор H1-рецепторов гистамина (препарат первого выбора — «Супрастин») в средней терапевтической дозировке, в течение 3 дней.

- Необходимо уведомить пациентов о необходимости сообщать медицинскому персоналу о любых нежелательных явлениях, которые могут развиться после лечения. [62]

Юридические основы использования препаратов коллагена на территории РФ

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 901н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «травматология и ортопедия»
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2012 г. N 900н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «ревматология» с изменениями и дополнениями от: 21 февраля 2020 г.
- Приказ Минздрава РФ №804н от 13.10.2017 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»
- Инструкции к лекарственному препарату/медицинскому изделию.

Общий вывод консенсуса

Препараты инъекционного коллагена - достаточно новая группа продуктов на основе коллагена, оказалась одной из наиболее перспективных среди препаратов на основе биоактивных биоматериалов. Научные и клинические исследования привели к популярности инъекционных препаратов коллагена в лечении заболеваний, которые непросто лечить с помощью традиционных медикаментозных и хирургических стратегий. Коллаген уникален своей структурной функцией в соединительных тканях позвоночных и благодаря своей структурной и неструктурной роли является одним из наиболее широко используемых многофункциональных биоматериалов в травматологии и ортопедии. Данный консенсус представляет обзор инъекционных продуктов на основе коллагена с позиции доказательной медицины и направлен на широкое внедрение продуктов коллагена в клинических условиях для регенеративной хирургии опорно-двигательного аппарата.

Использованные литературные источники:

1. Salvatore, L.; Natali, M.L.; Brunetti, C.; Sannino, A.; Gallo, N. An Update on the Clinical Efficacy and Safety of Collagen Injectables for Aesthetic and Regenerative Medicine Applications. *Polymers* 2023, 15, 1020. <https://doi.org/10.3390/polym15041020>
2. Suh D.S., Yoo J.C., Woo S.H., Kwak A.S. Intra-Articular Atelocollagen Injection for the Treatment of Articular Cartilage Defects in Rabbit Model. *Tissue Eng. Regen. Med.* 2021;18:663–670. doi: 10.1007/s13770-021-00337-0.

3. Bou-Gharios, G.; Abraham, D.; de Crombrughe, B. Type I Collagen Structure, Synthesis, and Regulation. In *Principles of Bone Biology*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2020; pp. 295–337.
4. Yañez-Mó, M.; Barreiro, O.; Gonzalo, P.; Batista, A.; Megías, D.; Genís, L.; Sachs, N.; Sala-Valdés, M.; Alonso, M.A.; Montoya, M.C.; et al. MT1-MMP Collagenolytic Activity Is Regulated through Association with Tetraspanin CD151 in Primary Endothelial Cells. *Blood* 2008, 112, 3217–3226.
5. Kwansa, A.L.; de Vita, R.; Freeman, J.W. Mechanical Recruitment of N- and C-Crosslinks in Collagen Type I. *Matrix Biol.* 2014, 34, 161–169.
6. Adhikari, A.S.; Chai, J.; Dunn, A.R. Mechanical Load Induces a 100-Fold Increase in the Rate of Collagen Proteolysis by MMP-1. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 1686–1689.
7. Adhikari, A.S.; Glassey, E.; Dunn, A.R. Conformational Dynamics Accompanying the Proteolytic Degradation of Trimeric Collagen I by Collagenases. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 13259–13265.
8. Maternini, M.; Guttadauro, A.; Mascagni, D.; Milito, G.; Stuto, A.; Renzi, A.; Ripamonti, L.; Bottini, C.; Nudo, R.; del Re, L.; et al. Non Cross-Linked Equine Collagen (Salvecoll-E Gel) for Treatment of Complex Ano-Rectal Fistula. *Asian J. Surg.* 2019, 43, 401–404.
9. Sandor, M.; Xu, H.; Connor, J.; Lombardi, J.; Harper, J.R.; Silverman, R.P.; McQuillan, D.J. Host Response to Implanted Porcine-Derived Biologic Materials in a Primate Model of Abdominal Wall Repair. *Tissue Eng. Part A* 2008, 14, 2021–2031.
10. Гаврилов Л. Р., Гершуни Г. В., Ильинский О. Б. и др. Действие фокусированного ультразвука на поверхностные и глубинные структуры руки человека // В кн.: *Тканевая рецепция*. Л.: Наука, 1974. С. 33–53.
11. Перский Е. Э., Утевская Л. А. О возрастных изменениях физико-химических свойств коллагеновых волокон // *Онтогенез*. 1971. Т. 2. № 2. С. 188–192.
12. Слущкий Л. И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. Л.: Медицина, 1969.
13. Потехина Ю. П. Структура и функции коллагена // *Рос. остеопат. журн.* 2016. № 1–2 (32–33). С. 87–99.
14. Ricard-Blum, S. The Collagen Family. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011, 3, a004978.
15. Parvizi, J.; Kim, G.K. Collagen. In *High Yield Orthopaedics*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2010; pp. 107–109.
16. Goldberga, I.; Li, R.; Duer, M.J. Collagen Structure–Function Relationships from Solid-State NMR Spectroscopy. *Acc. Chem. Res.* 2018, 51, 1621–1629.
17. Owczarzy, A.; Kurasinski, R.; Kulig, K.; Rogoz, W.; Szkudlarek, A.; Maciazek-Juczyk, M. Collagen—Structure, Properties and Applications. *Eng. Biomater.* 2020, 156, 17–23.
18. Arseni, L.; Lombardi, A.; Orioli, D. From Structure to Phenotype: Impact of Collagen Alterations on Human Health. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 1407.
19. Tarantino D, Mottola R, Palmeri S, Sirico F, Corrado B, Gnasso R. Intra-Articular Collagen Injections for Osteoarthritis: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Mar 1;20(5):4390. doi: 10.3390/ijerph20054390. PMID: 36901400; PMCID: PMC10001647.
20. Giovannangeli, F.; Bizzi, E.; Massafra, U.; Vacca, F.; Tormenta, S.; Migliore, A. Intra-Articular Administration of MD-HIP in 24 Patients Affected by Symptomatic Hip Osteoarthritis—A 24-Month Cohort Study. *Physiol. Regul. Med.* 2016, 31–32.
21. de Luca, P.; Colombini, A.; Carimati, G.; Beggio, M.; de Girolamo, L.; Volpi, P. Intra-Articular Injection of Hydrolyzed Collagen to Treat Symptoms of Knee Osteoarthritis. A Functional in Vitro Investigation and a Pilot Retrospective Clinical Study. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 975.
22. Reshkova, V.; Rashkov, R.; Nestorova, R. Efficacy and Safety Evaluation of GUNA Collagen MDs Injections in Knee Osteoarthritis—A Case Series of 30 Patients.
23. Lee, H.S.; Oh, K.J.; Moon, Y.W.; In, Y.; Lee, H.J.; Kwon, S.Y. Intra-Articular Injection of Type I Atelocollagen to Alleviate Knee Pain: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Cartilage* 2021, 13, 342S–350S.
24. Volpi, P.; Zini, R.; Erschbaumer, F.; Beggio, M.; Busilacchi, A.; Carimati, G. Effectiveness of a Novel Hydrolyzed Collagen Formulation in Treating Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Multicentric Retrospective Clinical Study. *Int. Orthop.* 2021, 45, 375–380.
25. Martin Martin, L.S.; Massafra, U.; Bizzi, E.; Migliore, A. A Double Blind Randomized Active-Controlled Clinical Trial on the Intra-Articular Use of Md-Knee versus Sodium Hyaluronate in Patients with Knee Osteoarthritis (“Joint”). *BMC Musculoskelet. Disord.* 2016, 17, 1–8.
26. Furuzawa-Carballeda, J.; Lima, G.; Llorente, L.; Nuñez-Álvarez, C.; Ruiz-Ordaz, B.H.; Echevarría-Zuno, S.; Hernández-Cuevas, V. Polymerized-Type I Collagen Downregulates Inflammation and Improves Clinical Outcomes in Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis Following Arthroscopic Lavage: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Clinical Trial. *Sci. World J.* 2012, 2012, 342854.
27. Daniels, T.; DiGiovanni, C.; Lau, J.T.C.; Wing, K.; Alastair, Y. Prospective Clinical Pilot Trial in a Single Cohort Group of RhPDGF in Foot Arthrodeses. *Foot Ankle Int.* 2010, 31, 473–479.
28. Kapoor, M.; Martel-Pelletier, J.; Lajeunesse, D.; Pelletier, J.-P.; Fahmi, H. Role of Proinflammatory Cytokines in the Pathophysiology of Osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011, 7, 33–42.

29. Furuzawa-Carballeda, J.; Lima, G.; Llorente, L.; Nuñez-Álvarez, C.; Ruiz-Ordaz, B.H.; Echevarría-Zuno, S.; Hernández-Cuevas, V. Polymerized-Type I Collagen Downregulates Inflammation and Improves Clinical Outcomes in Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis Following Arthroscopic Lavage: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Clinical Trial. *Sci. World J.* 2012, 2012, 342854.
30. Faerber, G.J.; Belville, W.D.; Ohl, D.A.; Plata, A. Comparison of Transurethral versus Periurethral Collagen Injection in Women with Intrinsic Sphincter Deficiency. *Tech. Urol.* 1998, 4, 124–127.
31. de Luca, P.; Colombini, A.; Carimati, G.; Beggio, M.; de Girolamo, L.; Volpi, P. Intra-Articular Injection of Hydrolyzed Collagen to Treat Symptoms of Knee Osteoarthritis. A Functional in Vitro Investigation and a Pilot Retrospective Clinical Study. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 975.
32. Volpi, P.; Zini, R.; Erschbaumer, F.; Beggio, M.; Busilacchi, A.; Carimati, G. Effectiveness of a Novel Hydrolyzed Collagen Formulation in Treating Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Multicentric Retrospective Clinical Study. *Int. Orthop.* 2021, 45, 375–380.
33. Borja-Flores A, Macías-Hernández SI, Hernández-Molina G, Perez-Ortiz A, Reyes-Martínez E, Belzazar-Castillo de la Torre J, Ávila-Jiménez L, Vázquez-Bello MC, León-Mazón MA, Furuzawa-Carballeda J, Torres-Villalobos G, Romero-Hernández F, Albavera-Hernández C, Pérez-Correa J, Castro-Rocha HA. Long-Term Effectiveness of Polymerized-Type I Collagen Intra-Articular Injections in Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis: Clinical and Radiographic Evaluation in a Cohort Study. *Adv Orthop.* 2020 Jul 22;2020:9398274. doi: 10.1155/2020/9398274. PMID: 32802520; PMCID: PMC7416232.
34. Mariconti, P. Usefulness of GUNA Collagen Medical Devices in the Treatment of Knee Pain. *Physiol. Regul. Med.* 2016, 39–40.
35. Heng, C.H.Y.; Snow, M.; Dave, L.Y.H. Single-Stage Arthroscopic Cartilage Repair With Injectable Scaffold and BMAC. *Arthrosc. Tech.* 2021, 10, e751–e756.
36. Kim, J.H.; Kim, D.J.; Lee, H.J.; Kim, B.K.; Kim, Y.S. Atelocollagen Injection Improves Tendon Integrity in Partial-Thickness Rotator Cuff Tears: A Prospective Comparative Study. *Orthop. J. Sports Med.* 2020, 8, 2325967120904012.
37. Furuzawa-Carballeda, J.; Lima, G.; Llorente, L.; Nuñez-Álvarez, C.; Ruiz-Ordaz, B.H.; Echevarría-Zuno, S.; Hernández-Cuevas, V. Polymerized-Type I Collagen Downregulates Inflammation and Improves Clinical Outcomes in Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis Following Arthroscopic Lavage: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Clinical Trial. *Sci. World J.* 2012, 2012, 342854.
38. Martin Martin, L.S.; Massafra, U.; Bizzi, E.; Migliore, A. A Double Blind Randomized Active-Controlled Clinical Trial on the Intra-Articular Use of Md-Knee versus Sodium Hyaluronate in Patients with Knee Osteoarthritis (“Joint”). *BMC Musculoskelet. Disord.* 2016, 17, 1–8.
39. Kim, J.H.; Kim, D.J.; Lee, H.J.; Kim, B.K.; Kim, Y.S. Atelocollagen Injection Improves Tendon Integrity in Partial-Thickness Rotator Cuff Tears: A Prospective Comparative Study. *Orthop. J. Sports Med.* 2020, 8, 2325967120904012.
40. Martin Martin, L.S.; Massafra, U.; Bizzi, E.; Migliore, A. A Double Blind Randomized Active-Controlled Clinical Trial on the Intra-Articular Use of Md-Knee versus Sodium Hyaluronate in Patients with Knee Osteoarthritis (“Joint”). *BMC Musculoskelet. Disord.* 2016, 17, 1–8.
41. Corrado, B.; Bonini, I.; Alessio Chirico, V.; Rosano, N.; Gisonni, P. Use of Injectable Collagen in Partial-Thickness Tears of the Supraspinatus Tendon: A Case Report. *Oxf. Med. Case Rep.* 2020, 2020, 408–410.
42. Kim, M.; Choi, Y.S.; You, M.-W.; Kim, J.S.; Young, K.W. Sonoelastography in the Evaluation of Plantar Fasciitis Treatment 3-Month Follow-Up After Collagen Injection. *Ultrasound Q.* 2016, 32, 327–332.
43. Uroz, N.Z. Collagen Medical Device Infiltrations in Shoulder Pathologies. Calcific Supraspinatus Tendinitis. *Physiol. Regul. Med.* 2016, 15–17.
44. Nitecka-Buchta, A.; Walczynska-Dragon, K.; Batko-Kapusteczka, J.; Wieckiewicz, M. Comparison between Collagen and Lidocaine Intramuscular Injections in Terms of Their Efficiency in Decreasing Myofascial Pain within Masseter Muscles: A Randomized, Single-Blind Controlled Trial. *Pain Res. Manag.* 2018, 2018, 8261090.
45. Guitart Vela, J.; Folch Ibanez, J. Collagen MDs for Chronic Pain. Efficacy and Tolerability in Chronic Treatment in 124 Patients. *Physiol. Regul. Med.* 2016, 9–12.
46. Pavelka, K.; Jarosova, H.; Milani, L.; Prochazka, Z.; Kostiuik, P.; Kotlarova, L.; Meroni, A.M.; Slíva, J. Efficacy and Tolerability of Injectable Collagen-Containing Products in Comparison to Trimecaine in Patients with Acute Lumbar Spine Pain (Study FUTURE-MD-Back Pain). *Physiol. Res.* 2019, 68, s65–s74.
47. Alfieri, N. MD-Muscle in the Management of Myofascial Pain Syndrome. *Physiol. Regul. Med.* 2016, 23–24.
48. Kim, J.H.; Kim, D.J.; Lee, H.J.; Kim, B.K.; Kim, Y.S. Atelocollagen Injection Improves Tendon Integrity in Partial-Thickness Rotator Cuff Tears: A Prospective Comparative Study. *Orthop. J. Sports Med.* 2020, 8, 2325967120904012.

49. Milano E. The role of MD-HIP In ultrasound-guided injection therapy for osteoarthritis of the hip. *Physiological Regulating Medicine*, 2018; 3-8.
50. Kim, M.; Choi, Y.S.; You, M.-W.; Kim, J.S.; Young, K.W. Sonoelastography in the Evaluation of Plantar Fasciitis Treatment 3-Month Follow-Up After Collagen Injection. *Ultrasound Q.* 2016, 32, 327–332
51. Corrado, Bruno & Mazzuocolo, G. & Liguori, L. & Chirico, V.A. & Costanzo, M. & Bonini, Ilenia & Bove, G. & Curci, L.. (2019). Treatment of Lateral Epicondylitis with Collagen Injections: a Pilot Study. *Muscle Ligaments and Tendons Journal*. 09. 584. 10.32098/mltj.04.2019.14.
52. Kim, J.H.; Kim, D.J.; Lee, H.J.; Kim, B.K.; Kim, Y.S. Atelocollagen Injection Improves Tendon Integrity in Partial-Thickness Rotator Cuff Tears: A Prospective Comparative Study. *Orthop. J. Sports Med.* 2020, 8, 2325967120904012.
53. Uroz, N.Z. Collagen Medical Device Infiltrations in Shoulder Pathologies. *Calcific Supraspinatus Tendinitis. Physiol. Regul. Med.* 2016, 15–17.
54. Nestorova, R.; Rashkov, R.; Petranova, T. Clinical and Sonographic Assessment of the Effectiveness of GUNA Collagen MDs Injections in Patients with Partial Thickness Tear of the Rotator Cuff. *Physiol. Regul. Med.* 2016, 35–37.
55. Cui, A.; Li, H.; Wang, D.; Zhong, J.; Chen, Y.; Lu, H. Global, Regional Prevalence, Incidence and Risk Factors of Knee Osteoarthritis in Population-Based Studies. *EClinicalMedicine* 2020, 29–30, 100587.
56. Meimandi-Parizi, A.; Oryan, A.; Moshiri, A. Role of Tissue Engineered Collagen Based Tridimensional Implant on the Healing Response of the Experimentally Induced Large Achilles Tendon Defect Model in Rabbits: A Long Term Study with High Clinical Relevance. *J. Biomed. Sci.* 2013, 20, 28.
57. de Luca, P.; Colombini, A.; Carimati, G.; Beggio, M.; de Girolamo, L.; Volpi, P. Intra-Articular Injection of Hydrolyzed Collagen to Treat Symptoms of Knee Osteoarthritis. A Functional in Vitro Investigation and a Pilot Retrospective Clinical Study. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 975.
58. Giovannangeli, F.; Bizzi, E.; Massafra, U.; Vacca, F.; Tormenta, S.; Migliore, A. Intra-Articular Administration of MD-HIP in 24 Patients Affected by Symptomatic Hip Osteoarthritis—A 24-Month Cohort Study. *Physiol. Regul. Med.* 2016, 31–32.
59. Furuzawa-Carballeda, J.; Lima, G.; Llorente, L.; Nuñez-Álvarez, C.; Ruiz-Ordaz, B.H.; Echevarría-Zuno, S.; Hernández-Cuevas, V. Polymerized-Type I Collagen Downregulates Inflammation and Improves Clinical Outcomes in Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis Following Arthroscopic Lavage: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Clinical Trial. *Sci. World J.* 2012, 2012, 342854.
60. Oranges, C.M.; Brucato, D.; Schaefer, D.J.; Kalbermatten, D.F.; Harder, Y. Complications of Nonpermanent Facial Fillers: A Systematic Review. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open* 2021, 9, e3851
61. Cespedes, R.D.; Leng, W.W.; McGuire, E.J. Collagen Injection Therapy for Postprostatectomy Incontinence. *Urology* 1999, 54, 597–602.
62. Бирюков С.Ю., Виноградова Н.А., Колесников Я.Г., Левашева Л.А., Марковская О.В., Мороз Д.И., Пастель В.Б., Чанцев А.В., Широков В.А., Щербаков Г.И. О применении препаратов тропоколлагена I типа для локальной инъекционной терапии патологии позвоночника, верхних и нижних конечностей // *Терапевтический архив*. - 2023. - Т. 95. - №12. - С. 1197-1204. doi: 10.2644/2/00403660.2023.12.202533
63. Hoffman, H.; McCabe, D.; McCulloch, T.; Jin, S.M.; Karnell, M. Laryngeal Collagen Injection as an Adjunct to Medialization Laryngoplasty. *Laryngoscope* 2002, 112, 1407–1413.
64. Luu, Q.; Tsai, V.; Mangunta, V.; Berke, G.S.; Chhetri, D.K. Safety of Percutaneous Injection of Bovine Dermal Crosslinked Collagen for Glottic Insufficiency. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007, 136, 445–449.
65. Denton, A.B.; Shoman, N. Porcine Collagen: Evolence. In *Office-Based Cosmetic Procedures and Techniques*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2010; pp. 68–70.
66. Lucey, P.; Goldberg, D. Complications of Collagen Fillers. *Facial Plast. Surg.* 2014, 30, 615–622.
67. Sparavigna, A.; Tateo, A.; Inselvini, E.; Tocchio, M.; Orlandini, M.C.; Botali, G. Anti-Age Activity and Tolerance Evaluation of Collagen Micro-Injection Treatment Associated to Topical Application of a Cosmetic Formulation (Investigator-Initiated Multicentre Trial). *J. Clin. Exp. Dermatol. Res.* 2017, 8, 1000391.
68. Айрапетов Г.А., Аксененко А.В., Алексеева Л.И., Астрелина Т.А., Ахпашев А.А., Ахтямов И.Ф., Бонарцев А.П., Бялик Е.И., Воробьев К.А., Воротников А.А., Гаврюшенко Н.С., Гаев Т.Г., Гильфанов С.И., Гончаров Е.Н., Григорьев Т.Е., Губин А.В., Деев Р.В., Доколин С.Ю., Дубров В.Э., Егиазарян К.А. и др. ПЛАЗМА, ОБОГАЩЕННАЯ ТРОМБОЦИТАМИ. Консенсус. IX НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ПРИОРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ 2021 «ОРТОБИОЛОГИЯ» СОВМЕСТНО С КОНФЕРЕНЦИЕЙ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ. Материалы к конгрессу. Редколлегия: М. А. Страхов [и др.]. Воронеж, 2022 Издательство: Издательско-полиграфический центр «Научная книга» (Воронеж)
69. Swanson, N.A.; Stoner, J.G.; Siegle, R.J.; Solomon, A.R. Treatment Site Reactions to Zyderm Collagen Implantation. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1983, 9, 377–380.

70. Elson, M.L. The Role of Skin Testing in the Use of Collagen Injectable Materials. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1989, 15, 301–303.
71. Aragona, F.; D'Urso, L.; Marcolongo, R. Immunologic Aspects of Bovine Injectable Collagen in Humans. *Eur. Urol.* 1998, 33, 129–133.
72. DiGiovanni, C.W.; Lin, S.S.; Baumhauer, J.F.; Daniels, T.; Younger, A.; Glazebrook, M.; Anderson, J.; Anderson, R.; Evangelista, P.; Lynch, S.E.; et al. Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB and Beta-Tricalcium Phosphate (RhPDGF-BB/ β -TCP): An Alternative to Autogenous Bone Graft. *J. Bone Jt. Surg.* 2013, 95, 1184–1192.
73. Giovannangeli, F.; Bizzi, E.; Massafra, U.; Vacca, F.; Tormenta, S.; Migliore, A. Intra-Articular Administration of MD-HIP in 24 Patients Affected by Symptomatic Hip Osteoarthritis—A 24-Month Cohort Study. *Physiol. Regul. Med.* 2016, 31–32.
74. Guitart Vela, J.; Folch Ibanez, J. Collagen MDs for Chronic Pain. Efficacy and Tolerability in Chronic Treatment in 124 Patients. *Physiol. Regul. Med.* 2016, 9–12.
75. Reshkova, V.; Rashkov, R.; Nestorova, R. Efficacy and Safety Evaluation of GUNA Collagen MDs Injections in Knee Osteoarthritis—A Case Series of 30 Patients. *Physiol. Regul. Med.* 2016, 27–29.
76. Pavelka, K.; Jarosova, H.; Milani, L.; Prochazka, Z.; Kostiuk, P.; Kotlarova, L.; Meroni, A.M.; Sliva, J. Efficacy and Tolerability of Injectable Collagen-Containing Products in Comparison to Trimecaine in Patients with Acute Lumbar Spine Pain (Study FUTURE-MD-Back Pain). *Physiol. Res.* 2019, 68, s65–s74.
77. Massulo, C. Injectable GUNA Collagen Medical Devices in Functional Recovery from Sport. *Physiol. Regul. Med.* 2016, 3–7.
78. Staňa, J. 3 Years in Luhačovice Spa with Collagen Medical Devices Injections in the Treatment of Piriformis Syndrome. *Physiol. Regul. Med.* 2016, 19–20.
79. Heng, C.H.Y.; Snow, M.; Dave, L.Y.H. Single-Stage Arthroscopic Cartilage Repair With Injectable Scaffold and BMAC. *Arthrosc. Tech.* 2021, 10, e751–e756.
80. Lee, H.S.; Oh, K.J.; Moon, Y.W.; In, Y.; Lee, H.J.; Kwon, S.Y. Intra-Articular Injection of Type I Atelocollagen to Alleviate Knee Pain: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Cartilage* 2021, 13, 342S–350S.
81. Kim, J.H.; Kim, D.J.; Lee, H.J.; Kim, B.K.; Kim, Y.S. Atelocollagen Injection Improves Tendon Integrity in Partial-Thickness Rotator Cuff Tears: A Prospective Comparative Study. *Orthop. J. Sports Med.* 2020, 8, 2325967120904012.
82. Mariconti, P. Usefulness of GUNA Collagen Medical Devices in the Treatment of Knee Pain. *Physiol. Regul. Med.* 2016, 39–40.
83. Uroz, N.Z. Collagen Medical Device Infiltrations in Shoulder Pathologies. Calcific Supraspinatus Tendinitis. *Physiol. Regul. Med.* 2016, 15–17.
84. Nestorova, R.; Rashkov, R.; Petranova, T. Clinical and Sonographic Assessment of the Effectiveness of GUNA Collagen MDs Injections in Patients with Partial Thickness Tear of the Rotator Cuff. *Physiol. Regul. Med.* 2016, 35–37.
85. Samalavicius, N.E.; Kavaliauskas, P.; Dulskas, A. Permacol™ Collagen Paste Injection for the Treatment of Complex Anal Fistula—A Video Vignette. *Color. Dis.* 2020, 22, 116–117.
86. Pescatori, M. Permacol™ Collagen Paste for Treating a Rectovaginal Fistula Following Anterior Rectal Prolapsectomy. *Tech. Coloproctol.* 2017, 21, 909–910.
87. Harran, N.; Herold, J.; Bentley, A.; Bebington, B.D. Efficacy of Porcine Dermal Collagen (Permacol™) Injection for Passive Faecal Incontinence in a Dedicated Colorectal Unit at the Wits Donald Gordon Medical Centre. *S. Afr. J. Surg.* 2017, 55, 10–13.
88. Giordano, P.; Sileri, P.; Buntzen, S.; Stuto, A.; Nunoo-Mensah, J.; Lenisa, L.; Singh, B.; Thorlacius-Ussing, O.; Griffiths, B.; Ziyaie, D. A Prospective Multicentre Observational Study of Permacol™ Collagen Paste for Anorectal Fistula: Preliminary Results. *Color. Dis.* 2016, 18, 286–294.
89. Sileri, P.; Franceschilli, L.; del Vecchio Blanco, G.; Stolfi, V.M.; Angelucci, G.P.; Gaspari, A.L. Porcine Dermal Collagen Matrix Injection May Enhance Flap Repair Surgery for Complex Anal Fistula. *Int. J. Color. Dis.* 2011, 26, 345–349.
90. Micarelli, A.; Viziano, A.; Granito, I.; Antonuccio, G.; Felicioni, A.; Loberti, M.; Carlino, P.; Micarelli, R.X.; Alessandrini, M. Combination of In-Situ Collagen Injection and Rehabilitative Treatment in Long-Lasting Facial Nerve Palsy: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2021, 57, 366–375.
91. del Carpio-Orantes, L.; García-Méndez, S.; Sánchez-Díaz, J.S.; Aguilar-Silva, A.; Contreras-Sánchez, E.R.; Hernández, S.N.H. Use of Fibroquel® (Polymerized Type I Collagen) in Patients with Hypoxemic Inflammatory Pneumonia Secondary to COVID-19 in Veracruz, Mexico. *J. Anesth. Crit. Care* 2021, 13, 69–73.
92. Méndez-Flores, S.; Priego-Ranero, Á.; Azamar-Llamas, D.; Olvera-Prado, H.; Rivas-Redonda, K.I.; Ochoa-Hein, E.; Perez-Ortiz, A.; Rendón-Macías, M.E.; Rojas-Castañeda, E.; Urbina-Terán, S.; et al. Effect of Polymerised Type I Collagen on Hyperinflammation of Adult Outpatients with Symptomatic COVID-19. *Clin. Transl. Med.* 2022, 12, 1–8.

93. Furuzawa-Carballeda, J.; Lima, G.; Llorente, L.; Nuñez-Álvarez, C.; Ruiz-Ordaz, B.H.; Echevarría-Zuno, S.; Hernández-Cuevas, V. Polymerized-Type I Collagen Downregulates Inflammation and Improves Clinical Outcomes in Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis Following Arthroscopic Lavage: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Clinical Trial. *Sci. World J.* 2012, 2012, 342854.
94. Rydningen, M.; Dehli, T.; Wilsgaard, T.; Rydning, A.; Kumle, M.; Lindsetmo, R.O.; Norderval, S. Sacral Neuromodulation Compared with Injection of Bulking Agents for Faecal Incontinence Following Obstetric Anal Sphincter Injury—A Randomized Controlled Trial.
95. Lemperle, G.; Rullan, P.P.; Gauthier-Hazan, N. Avoiding and Treating Dermal Filler Complications. *Plast. Reconstr. Surg.* 2006, 118, 92S–107S.
96. Lynn, A.K.; Yannas, I.V.; Bonfield, W. Antigenicity and Immunogenicity of Collagen. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2004, 71, 343–354.
97. Morgan, K. What Do Anti-Collagen Antibodies Mean? *Ann. Rheum. Dis.* 1990, 49, 62–65.
98. Holmes, R.; Kirk, S.; Tronci, G.; Yang, X.; Wood, D. Influence of Telopeptides on the Structural and Physical Properties of Polymeric and Monomeric Acid-Soluble Type I Collagen. *Mater. Sci. Eng. C* 2017, 77, 823–827.
99. Steffen, C.; Timpl, R.; Wolff, I. Immunogenicity and Specificity of Collagen. V. Demonstration of Three Different Antigenic Determinants on Calf Collagen. *Immunology* 1968, 15, 135–144.
100. Luebberding, S.; Alexiades-Armenakas, M. Safety of Dermal Fillers. *J. Drugs Dermatol.* 2012, 11, 1053–1058.
101. Vanderveen, E.E.; McCoy, J.P.; Schade, W.; Kapur, J.J.; Hamilton, T.; Ragsdale, C.; Grekin, R.C.; Swanson, N.A. The Association of HLA and Immune Responses to Bovine Collagen Implants. *Arch. Dermatol.* 1986, 122, 650–654.
102. Cockerham, K.; Hsu, V. Collagen-Based Dermal Fillers: Past, Present, Future. *Facial Plast. Surg.* 2009, 25, 106–113.
103. Swanson, N.A.; Stoner, J.G.; Siegle, R.J.; Solomon, A.R. Treatment Site Reactions to Zyderm Collagen Implantation. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1983, 9, 377–380.
104. Elson, M.L. The Role of Skin Testing in the Use of Collagen Injectable Materials. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1989, 15, 301–303.
105. Aragona, F.; D'Urso, L.; Marcolongo, R. Immunologic Aspects of Bovine Injectable Collagen in Humans. *Eur. Urol.* 1998, 33, 129–133.
106. Cooperman, L.; Michaeli, D.; Alto, P.; Francisco, S. The Immunogenicity of Injectable Collagen. II. A Retrospective Review of Seventy-Two Tested and Treated Patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1984, 10, 647–651.
107. Инструкция по применению медицинского изделия Сферогель. Композиция гетерогенного имплантируемого геля Сферо®ГЕЛЬ по ТУ 9398-001-54969743-2006АО «БИОМИР сервис» Регистрационное удостоверение на медицинское изделие ФСР 2012/13033 от 16.08.2023г.
108. Инструкция по применению Имплантат коллаген-содержащий для внутрисуставного и периартикулярного введения. варианты исполнения: 1. Имплантат коллаген-содержащий ПЛЕКСАТРОН® (PLEXATHRON®) для внутрисуставного и периартикулярного введения (во флаконах по 2 мл, 5 фл./уп. или 10 фл./уп.). 2. Имплантат коллаген-содержащий ОСТЕОКОЛЛ® (OSTEOCOLL®) для периартикулярного введения (во флаконах по 2 мл, 5 фл./уп. или 10 фл./уп.). Производитель: «ГУНА С.п.А.», Виа Пальманова 71, 20132 Милан. ООО «МКНТ Импорт» 27.11.2023 г
109. Страхов М. А., Загородний Н. В., Егиазарян К. А., Ахпашев А. А., Шавалеева Н. В., Гаев Т. Г., ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТОВ СФЕРО®ГЕЛЬ И ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА С АСЕПТИЧЕСКИМ НЕКРОЗОМ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРА НА ФОНЕ ИДЕОПАТИЧЕСКОГО ОСТЕОАРТРИТА. «OL Opinion Leader» №2(43) 2021, 42-47.
110. Князева Л.А., Князев И.С., Бекмуродзода С.Б., «Современные возможности локальной инъекционной терапии патологии медиальной коллатеральной связки при остеоартрите коленного сустава» «ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ, ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ», №2, 2024, 6-10
111. Соколович А.Г., Перова Н.В., Страхов М.А., Севастьянов В.И. «Возможности коллагенсодержащего гидрогеля в восстановлении нервной ткани при травмах. Обзор литературы», OL «Opinion Leader» №3 [67] 2024, 14-22.
112. Давыдов Д.В., Чирва Ю.В., Брижань Л.К., Бабич М.И., Федулчев П.Н., Аль-Ханих М.А. ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ОСТЕОРЕГЕНЕРАЦИИ (ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СКАФ-ФОЛД-ТЕХНОЛОГИЙ) //ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2021. No 1, С. 41-50. <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/292>, DOI: 10.24411/1819-1495-2020-10005
113. Дыдыкина И.С., Арутюнова Е.В., Коваленко П.С., Зоткин Е.Г. Клиническое значение и перспективы применения инъекционных форм биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля в терапии остеоартрита. СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ Том 14, №4 (2020), 132-137.

114. Севастьянов В. И., Перова Н. В., Басок Ю. Б., Немец Е. А. БИОМИМЕТИКИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА В ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ ДЛЯ ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ, «OL Opinion Leader» №6(35) 2020, 36-46.
115. Минасов Б. Ш., Гинойн А. О., Саубанов Р. А., Минасов Т. Б., Ахмельдинов Д. Р. Эффективность структурно-модифицирующей терапии у пациентов с остеоартропатиями коленного сустава в подостром периоде. «OL Opinion Leader» 2019 г. 14-20
116. Страхов М. А., Загородний Н. В., Егизарян К. А., Плужникова М. Н., Гаев Т. Г. Опыт лечения пациента с двухсторонним асептическим некрозом головки бедра биоимплантатом СФЕРО®гель. Клинический случай. Современная медицина №2(14)2019, 131-135.
117. Севастьянов В. И., Перова Н. В. Композиция гетерогенного имплантируемого геля СФЕРО®гель для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата. Современная медицина, 2017 г. 151-155.
118. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Чередниченко Д.В., Соседов П.Ю., Открытое исследование эффективности и переносимости Плексатрона в лечении пациентов с болью в области нижней части спины (исследование ПАЛАЦИО), <http://atm-press.ru> Нервные болезни №4.2021, 44-51.
119. Черкасова В.Г., Чайников П.Н., Елышев В.В. ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИМПЛАНТА КОЛЛАГЕНСОДЕРЖАЩЕГО (ПЛЕКСАТРОН) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ СВЯЗОЧНОГО АППАРАТА В КОЛЕННОМ СУСТАВЕ У ЛИЦ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРОЙ И СПОРТОМ. «ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА И СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА» N 1 (159) 2021, 11-19
120. Нестеренко В.А., Каратеев А.Е. ЛОКАЛЬНАЯ ИНЪЕКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ. «OL Opinion Leader» № 49. 2021, 36-40
121. Ottaviani M. Treatment of joint conditions with Guna Collagen Medical Devices – Clinical study on 257 patients. Physiological Regulating Medicine, 2018; 19-28.
122. F. Giovannangeli, E. Bizzi, U. Massafra, F. Vacca, S. Tormenta, A. Migliore. Intra-articular administration of MD_HIP in 24 patients affected by symptomatic hip osteoarthritis -A 24 month cohort study. PHYSIOLOGICAL REGULATING MEDICINE 2016 -2017. 31-32.
123. Давыдов Д.В., Брижань Л.К., Керимов А.А., Беседин В.Д., Найда Д.А. Применение ортобиологических методов в лечении огнестрельных ранений конечностей. Журнал «OL Opinion Leader» №2(59) том 3. 2023. 20-26.
124. Инструкция по применению Композитрон® (Compositron®), материал инъекционный коллагенсодержащий, в вариантах исполнения: Композитрон® (Compositron®), материал инъекционный коллаген-содержащий1. Композитрон® 5 (Compositron® 5), материал инъекционный коллагенсодержащий, в шприце по 0,5 мл, 1 мл или 2 мл. 2. Композитрон® 2 (Compositron® 2), материал инъекционный коллагенсодержащий, в шприце по 0,5 мл, 1 мл или 2 мл. 3. Композитрон® Regain (Compositron® Regain), материал инъекционный коллагенсодержащий, в шприце 10 мл. Уполномоченный представитель производителя в России и ЕАЭС: Общество с ограниченной ответственностью «МКНТ Импорт» (ООО «МКНТ Импорт»), Версия инструкции 02 от 23.12.2021 г.

Авторский коллектив:

Под руководством Президента Межрегиональной общественной организации

«Общество регенеративной травматологии и ортопедии»:

1. Загородний Николай Васильевич - Академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, руководитель клиники эндопротезирования ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Российского университета дружбы народов, Заслуженный врач Российской Федерации, Заслуженный деятель науки РФ.

Группа экспертов - разработчиков:

2. Бирюков Сергей Николаевич - к.м.н., врач травматолог-ортопед ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1», Отделение травматологии и ортопедии, Волгоград

3. Виноградова Наталья Анатольевна - к.м.н., врач ревматолог КДЦ МЕДСИ, Москва

4. Колесников Ян Геннадьевич - врач-хирург Институт хирургической коррекции и восстановления им В. Д. Решетова, Москва

5. Левашева Людмила Александровна - к.м.н, врач – ревматолог, Главный врач клиники ревматологии профессора Дубикова А.И., Владивосток

6. Марковская Ольга Викторовна - к.м.н., врач травматолог-ортопед, хирург «СМТ клиника», Екатеринбург

7. Мороз Денис Игоревич -, врач-невролог, «EzraMed Clinic», Омск

8. Перова Надежда Викторовна - д.б.н., генеральный директор АО «БИОМИР сервис», заместитель директора по научно-практической работе Автономной некоммерческой организации «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва

9. Страхов Максим Алексеевич - к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Института хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; доцент кафедры травматологии и ортопедии АПО ФНКЦ ФМБА России, Москва

10. Широков Василий Афонасьевич - д.м.н., профессор, научный руководитель Института общей и профессиональной патологии ФБУН «ФНЦГ им. ФФ Эрисмана» Роспотребнадзора, Москва

Авторы, поддержавшие разработку и обсуждение консенсуса:

11. Котенко Константин Валентинович, Академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», заслуженный врач Российской Федерации, Москва

12. Лиля Александр Михайлович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

13. Назаренко Антон Герасимович, член-корреспондент РАН, д.м.н., главный внештатный специалист травматолог-ортопед Минздрава России, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва

14. Тихилов Рашид Муртузалиевич, член-корреспондент РАН, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», заслуженный врач Российской Федерации, Санкт-Петербург

15. Ярыгин Николай Владимирович, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой Травматологии, ортопедии и медицины катастроф МГМСУ имени А.И. Евдокимова, Москва

16. Аверьянов Андрей Александрович, к.м.н., заведующий отделением травматологии и ортопедии ГАУЗ ООКБ им. В.И. Войнова, доцент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

17. Айрапетов Георгий Александрович, д.м.н., заместитель главного врача по ортопедии и травматологии ГКБ № 31 имени академика Г. М. Савельевой, главный внештатный специалист травматолог-ортопед г.Москвы, профессор кафедры травматологии и ортопедии РУДН., Москва

18. Алексеева Людмила Ивановна, профессор, д.м.н., профессор кафедры ревматологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой МЗ РФ, Москва

19. Архипов Сергей Васильевич, Заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф ПМГМУ им. И. М. Сеченова, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой МЗ РФ, Москва

20. Арьков Владимир Владимирович, д.м.н., профессор РАН, врач реабилитолог, врач спортивной медицины и ЛФК, зав.отделением физиотерапии и лечебной физкультуры ГАУЗ МНЦП МРВСМ, Москва

21. Ахпашев Александр Анатольевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Гл. внештатный специалист по травматологии и ортопедии ЦФО ФМБА России, врач-травматолог-ортопед, Москва

22. Басок Юлия Борисовна, д.б.н., зав. отд. Биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

23. Бонарцев Антон Павлович, к.б.н., старший научный сотрудник кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова, Москва

24. Боровкова Наталья Валерьевна, д.м.н., заведующая научным отделением биотехнологий и трансфузиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

25. Василькин Алексей Константинович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской реабилитации, врач-невролог, врач-физиотерапевт, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», Санкт-Петербург

26. Ветрилэ Марчел Степанович, д.м.н., заместитель директора по науке ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

27. Воробьев Константин Александрович, к.м.н., врач травматолог-ортопед Клиники «Скандинавия», Санкт-Петербург

28. Гильфанов Сергей Ильсуверович, д.м.н., заведующий травматолого-ортопедическим отделением Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

29. Голубинская Полина Александровна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории трансляционной биомедицины ФГБУ ФНКЦ ФМБА ФХМ Лопухина, Москва

30. Гончаров Евгений Николаевич, к.м.н., врач-травматолог-ортопед, заведующий отделением травматологии и ортопедии ФГБУЗ ЦКБ РАН, Москва

31. Гузюкина Светлана Анатольевна, Заведующая КДЛ-врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России, Смоленск

32. Гусев Денис Сергеевич, к.м.н., врач-травматолог-ортопед ФНКиЦ ФМБА России, Москва

33. Деев Роман Вадимович, к.м.н., Заведующий лабораторией морфологии и патологии опорно-двигательного аппарата Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Государственного научного центра Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

34. Демещенко Максим Васильевич, к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ ВолгГМУ,

35. Доколин Сергей Юрьевич, д.м.н., старший научный сотрудник «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», Санкт-Петербург

36. Егiazарян Карен Альбертович, д.м.н., профессор, Заслуженный изобретатель Российской Федерации, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Института Хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, директор университетской клиники травматологии и ортопедии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

37. Егорихина Марфа Николаевна, к.б.н., заведующая научной лабораторией клеточных технологий ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород

38. Ельцин Александр Геннадьевич, к.м.н., заведующий 9 травматолого-ортопедическим детским отделением ФГБУ НМИЦ ТО им. Приорова, Москва

39. Еремин Илья Игоревич, к.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского», Москва

40. Ефименко Анастасия Юрьевна, д.м.н., Заведующая лабораторией репарации и регенерации тканей, Института регенеративной медицины, Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

41. Зоткин Евгений Германович, д.м.н., Первый заместитель директора ФГБУ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва

42. Зубков Дмитрий Сергеевич, к.м.н. заместитель главного врача по КЭР ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», юриконсульт и старший преподаватель кафедры фундаментальной и прикладной медицинской деятельности МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

43. Калинин Евгений Борисович, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Сеченовского университета, Москва

44. Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., заведующий лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

45. Кенис Владимир Маркович, д.м.н., профессор, заместитель директора по инновационному развитию и работе с регионами, руководитель отделения патологии стопы, нейроортопедии, системных заболеваний, ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера», Санкт-Петербург

46. Кирилова Ирина Анатольевна, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России, Новосибирск

47. Князева Лариса Александровна, д.м.н., профессор, заведующая отделением инвазивной ревматологии «Медицинский центр №1» г. Курск

48. Ковалев Алексей Вячеславович, к.м.н., профессор Российской академии естествознания, заведующий лабораторией клеточных технологий и медицинской генетики ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» МЗ РФ, Москва

49. Колесников Ян Геннадьевич, врач-хирург, травматолог-ортопед, врач УЗИ, член РОХ, преподаватель-исследователь, МЦ «Эсма-МЕД», Москва

50. Колесов Сергей Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий 7 отделением патологии позвоночника ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава РФ, Москва

51. Колмаков Денис Олегович, к.м.н., врач-травматолог-ортопед ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва

52. Корнилов Николай Николаевич, д.м.н. ведущий научный сотрудник научного отделения патологии колленного сустава, профессор кафедры травматологии и ортопедии, заведующий клиническим отделением № 17 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена»,

53. Королев Андрей Вадимович, д.м.н., профессор президент Ассоциации спортивных травматологов, артро-скопических и ортопедических хирургов, реабилитологов, Доктор медицинских наук, профессор, Главный врач, медицинский директор., Олимп Клиник Марс, Москва

54. Кочиш Александр Юрьевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и учебной работе ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава Российской Федерации, Санкт-Петербург

55. Кузьмина Владислава Игоревна, к.м.н., врач-травматолог-ортопед 16 травматолого-ортопедического отделения НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

56. Лазишвили Гурам Давидович, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Института Хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Заслуженный врач Российской Федерации, Москва

57. Литвина Елена Алексеевна, д.м.н., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения РФ., врач-травматолог-ортопед ГБУЗ ГКБ им. Ф.И. Иноземцева, ГКБ им. М. П. Кончаловского, Москва

58. Лычагин Алексей Владимирович, д.м.н., профессор, Директор клиники, Заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии катастроф д.м.н., зав. отделением травматологии, ортопедии Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

59. Макаров Максим Анатольевич, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией ревмо-ортопедии и реабилитации ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», президент Ассоциации ревмоортопедов, Москва

60. Маланин Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», Волгоград

61. Минасов Булат Шамильевич, д.м.н. профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, Уфа

62. Минасов Тимур Булатович, д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ России, Уфа

63. Муханов Виктор Викторович, Руководитель Центра реабилитации, заведующий травматолого-ортопедическим отделением 2 ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

64. Надеяева Ирина Ивановна, магистр права, научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», начальник отдела исследований и разработок ГНЦ ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва

65. Найда Дарья Александровна, к.м.н., заведующий отделением биологической и хирургической реконструкции крупных суставов Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, Москва

66. Овсянкин Анатолий Васильевич, Главный внештатный специалист травматолог-ортопед МЗ РФ в Центральном федеральном округе, к.м.н., доцент, Главный врач ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации, Смоленск

67. Орлецкий Анатолий Корнеевич, д.м.н., профессор, заведующий 4 травматолого-ортопедическим отделением - спортивной и балетной травмы ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» МЗ РФ, заслуженный врач Российской Федерации, Москва

68. Очкурено Александр Алексеевич, д.м.н., профессор, начальник отдела организации оказания помощи, анализа и стратегического развития травматолого-ортопедической службы ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» МЗ РФ, Москва

69. Пашкова Екатерина Анатольевна, врач-травматолог-ортопед, НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

70. Призов Алексей Петрович, д.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, врач травматолог-ортопед ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Москва

71. Римащевский Денис Владимирович, к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии РУДН, Москва

72. Сорокин Евгений Петрович, к.м.н., заведующий клиническим отделением № 15 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», доцент кафедры травматологии и ортопедии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, вице-президент общества стопы России, Санкт-Петербург

73. Тарасов Николай Иванович, к.м.н., заведующий отделением травматологии и ортопедии ГБУ Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова ДЗ города Москвы, врач высшей категории, Москва

74. Таскина Елена Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории остеоартроза, отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва

75. Торгашин Александр Николаевич, к.м.н., старший научный сотрудник центра метаболических остеопатий и опухолей костей ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Президент медицинской ассоциации по остеонекрозу, Москва

76. Цискарашвили Арчил Важаевич, к.м.н., заведующий отделением последствий травм опорно-двигательной системы и гнойных осложнений № 5 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

77. Челнокова Наталия Валерьевна, к.м.н., врач-травматолог-ортопед Клинического госпиталя на Яузе, спортивный врач сборной России по эстетической гимнастике, Москва

78. Шигаев Евгений Станиславович, к.м.н., главный внештатный травматолог-ортопед МЗ РБ, заслуженный врач Республики Бурятия, ст. преподаватель кафедры госпитальной хирургии МИ БГУ, Заведующий отделением травматологии и ортопедии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко», Улан Уде

79. Шишкин Алексей Андреевич, к.м.н., ассистент кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры РНИМУ им Н.И. Пирогова, врач лечебной физкультуры и спортивной медицины Клиника Чайка, Москва.

ИНЪЕКЦИОННЫЕ КОЛЛАГЕНСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Приложения к консенсусу

Приложение 1: образец информированного согласия с примерами заполнения

Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство

Я, _____
(фамилия, имя, отчество (при наличии) гражданина либо законного представителя)

« ____ » _____ г. рождения, зарегистрированный по адресу: _____
(дата рождения гражданина либо законного представителя)

_____ (адрес регистрации гражданина либо законного представителя)

проживающий по адресу: _____
(указывается в случае проживания не по месту регистрации)

в отношении _____
(фамилия, имя, отчество (при наличии) пациента при подписании согласия законным представителем)

« ____ » _____ г. рождения, зарегистрированный по адресу: _____
(дата рождения пациента при подписании законным представителем)

_____ (в случае проживания не по месту жительства законного представителя)
даю информированное добровольное согласие на виды медицинских вмешательств, включенные в Перечень определенных видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача и медицинской организации для получения первичной медико-санитарной помощи, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2012 г. № 390н1 (далее — виды медицинских вмешательств, включенных в Перечень), для получения первичной медико-санитарной помощи/получения первичной медико-санитарной помощи лицом, законным представителем которого я являюсь (ненужное зачеркнуть), в том числе на медицинское вмешательство

_____ (название лекарственного препарата, медицинского изделия, или манипуляции с указанием локализации и техники введения препарата)

в _____
(полное наименование медицинской организации)

Мною правдиво и ответственно сообщена следующая информация о своём здоровье:

	Да	Нет
Есть ли у Вас повышенная чувствительность к препаратам на основе коллагена?		
Если да, то в какой форме?		
Имеется ли у Вас кожная или иная инфекция в области, куда планируется инъекция?		
Если да, то какая?		
Имеются ли у Вас тяжёлые заболевания печени?		
Достигли ли Вы возраста 18 лет?		
Пояснения лечащего врача		

Смысл вопросов анкеты и пояснения врача мне понятны. Анкета заполнена мною лично.

Медицинским работником _____
(должность, фамилия, имя, отчество (при наличии) медицинского работника)

ИНЪЕКЦИОННЫЕ КОЛЛАГЕНСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

в доступной для меня форме мне разъяснены цели, методы оказания медицинской помощи, связанный с ними риск, возможные варианты медицинских вмешательств, их последствия, в том числе вероятность развития осложнений, а также предполагаемые результаты оказания медицинской помощи.

Возможные варианты описания:

<i>Цели</i>	<i>Уменьшение боли, снижение воспаления мягких тканей, восстановление объёма движений в суставе, предотвращение рецидивов, др.</i>
<i>Методы оказания медицинской помощи</i>	<i>Лечебная физкультура, снижение веса, физиотерапия; приём лекарственных препаратов или фармаконутрицевтиков; введение в сустав протеза синовиальной жидкости, гиалуронатов, по показаниям - глюкокортикоидов, обогащенной тромбоцитами плазмы, минимально манипулированных продуктов: аутологичной стромально-васкулярной фракции; микронизированной жировой фракции, концентрата медуллярной крови, по показаниям - хирургическое лечение, др.</i>
<i>Возможные риски</i>	• Развитие побочных эффектов и нежелательных явлений приёма лекарственных препаратов в соответствии с инструкциями по их медицинскому применению, • Осложнения хирургических и немедикаментозных методов лечения
<i>Последствия отказа от манипуляций</i>	<i>Разрушение тканей сустава с утратой его подвижности, боль в области сустава, устойчивая деформация сустава, сдавление регионарных нервов и кровеносных сосудов с нарушением их функций и болевым синдромом в конечности, др.</i>
<i>Возможные осложнения</i>	<i>Инъекции могут привести к очень редким побочным реакциям:</i> – боль в месте инъекции, скованность, ощущение жжения, покраснение или отёк колена, местные кожные реакции (сыпь, экзема) и зуд; – у пациентов с воспалительным остеоартритом – усиление воспаления в суставе; – усиление воспалительных реакций: ревматоидный или подагрический артрит. <i>Даже при технически безупречном проведении внутрисуставной инъекции возможны следующие осложнения:</i> – инфекция в месте введения и инфекции общего характера, – кровотечение, в т.ч. внутрисуставное, – повреждение сосудов и нервов в области сустава. <i>Персонал предпримет всё возможное, чтобы избежать возможных осложнений</i>
<i>Предполагаемые результаты помощи</i>	<i>Уменьшение боли и улучшение функции сустава</i>
<i>Описание манипуляции</i>	<i>Инъекция делается в полость сустава, или околосуставно однократно/многократно. Одновременно возможно лечить несколько суставов. При наличии выпота в суставе рекомендуется уменьшить его объём путём пункции (с последующим покоем и обкладыванием льдом). После окончания клинического эффекта инъекция может быть выполнена повторно.</i>
<i>Ожидаемый эффект манипуляции</i>	<i>Ограничением зоны повреждения хряща, улучшение смазочных функций синовиальной жидкости; противовоспалительный эффект, стимуляция ангиогенеза, стимуляция заживления поврежденной ткани</i>
<i>Рекомендации по режиму</i>	<i>Стерильная повязка может быть удалена через 4 часа после её наложения. В течение двух суток после вмешательства следует отказаться от тяжёлой физической нагрузки (например, игра в теннис, пробежки, длительная ходьба, пребывание в положении стоя)</i>

КОНСЕНСУСЫ «ОРТОБИОЛОГИЯ 2024»

Мне разъяснено, что я имею право отказаться от одного или нескольких видов медицинских вмешательств, включенных в Перечень, или потребовать его (их) прекращения, за исключением случаев, предусмотренных частью 9 статьи 20 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Сведения о выбранном (выбранных) мною лице (лицах), которому (которым) в соответствии с пунктом 5 части 5 статьи 19 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» может быть передана информация о состоянии моего здоровья или состоянии лица, законным представителем которого я являюсь (ненужное зачеркнуть), в том числе после смерти:

(фамилия, имя, отчество (при наличии) гражданина, контактный телефон)

(фамилия, имя, отчество (при наличии) гражданина, контактный телефон)

(подпись)

(фамилия, имя, отчество (при наличии) законного представителя)

(подпись)

(фамилия, имя, отчество медицинского работника)

« _____ » _____ 20 ____ г.

ИНЪЕКЦИОННЫЕ КОЛЛАГЕНСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Приложение № 3
к приказу Министерства
здравоохранения Российской Федерации
от 12 ноября 2021 г. № 1051н

Отказ от медицинского вмешательства

Я, _____ «___» _____ г. рождения,
(фамилия, имя, отчество (при наличии) и дата рождения гражданина либо законного представителя)

зарегистрированный по адресу: _____
(адрес места жительства гражданина либо законного представителя)

в отношении: _____ «___» _____ г. рождения
(фамилия, имя, отчество пациента, дата рождения при подписании отказа законным представителем)

при оказании мне (представляемому лицу) первичной медико-санитарной помощи в _____

_____ (полное наименование медицинской организации)

отказываюсь от следующих видов медицинских вмешательств, включенных в Перечень определенных видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача и медицинской организации для получения первичной медикосанитарной помощи, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2012 г. № 390н1: _____

_____ (наименование вида медицинского вмешательства)

Медицинским _____ работни-
ком: _____

_____ (фамилия, имя, отчество медицинского работника)

в доступной для меня форме мне разъяснены возможные последствия отказа от вышеуказанных видов медицинских вмешательств, в том числе вероятность развития осложнений заболевания (состояния) _____

_____ (указываются возможные последствия отказа от вышеуказанного (вышеуказанных) вида (видов) медицинского

_____ вмешательства, в том числе вероятность развития осложнений заболевания (состояния))

Мне разъяснено, что при возникновении необходимости в осуществлении одного или нескольких видов медицинских вмешательств, в отношении которых оформлен настоящий отказ, я имею право оформить информированное добровольное согласие на такой (такие) вид (виды) медицинского вмешательства.

_____ (подпись)

_____ (фамилия, имя, отчество гражданина или законного представителя)

_____ (подпись)

_____ (фамилия, имя, отчество медицинского работника)

«___» _____ 20___ г.

Инъекционные полинуклеотиды. Консенсус

Консенсус прошел общественное обсуждение на V Конгрессе Ортобиология 2024

«Консенсусы в клинической практике» 19,20 апреля 2024 года

Межрегиональная общественная организация

«Общество регенеративной травматологии и ортопедии» – ОРТО

Общероссийская Общественная Организация «Ассоциация травматологов-ортопедов России» – АТОР

«Медицинская ассоциация специалистов по лечению и изучению остеонекроза» – МАПО

Цель консенсуса

Создание документа, объединяющего клинические и фундаментальные данные по инъекционным полинуклеотидам (далее - инъекционным препаратам* на основе полинуклеотидов - ПН), включая их механизм действия, биологические эффекты, клиническую эффективность и безопасность при различных патологиях костно-мышечной системы, показания, клинические перспективы использования, юридические основы для внедрения в клиническую практику.

(* - препарат - продукт лабораторного или фабричного изготовления лечебного или другого назначения (Большой толковый словарь русского языка. С. А. Кузнецов. Санкт-Петербург, Норинт, 2000 г.)

Актуальность проблемы

Заболевания опорно-двигательного аппарата во всем мире сохраняют тенденцию к росту, особенно в условиях увеличения продолжительности жизни [1,2]. В большинстве случаев они приводят к снижению двигательной активности, работоспособности и могут ограничивать самообслуживание пациентов. Локальная инъекционная терапия, широко используемая в последние десятилетия, создает новые возможности лечения пациентов. Этому способствует накопление врачебного опыта, техническое сопровождение манипуляций (ультразвуковая, рентгеновская и др. навигации), потребности и запрос со стороны пациентов [3]. Прогресс в области биомедицины и биотехнологий, расширяет спектр препаратов для лечения скелетно-мышечных заболеваний [4]. Основной особенностью биомедицинских препаратов является стимуляция регенерации клеток и тканей, уменьшение воспаления, требования безопасности и отсутствия иммунологических побочных действий. Перспективным направлением является использование полинуклеотидов (ПН) [5]. Несмотря на многочисленные научные и клинические исследования по эффективности и безопасности препаратов на основе ПН, их доказательная база остаётся на невысоком уровне, слабо проработаны регламентирующие документы, поэтому их клиническое применение - предмет дискуссии в медицинском сообществе. Консолидация научных и практических данных позволит более широко использовать препараты ПН, и вероятно, повысит качество жизни и отсрочит или предотвратит хирургические вмешательства у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата, что

отразится на экономических и социальных аспектах медицинской помощи.

Определение.

Полинуклеотиды — это биополимеры, состоящие из нуклеотидных мономеров, ковалентно связанных в цепь. ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) и РНК (рибонуклеиновая кислота) - полинуклеотиды с различными биологическими функциями. Последовательность мономеров ДНК или РНК для данного полинуклеотида является основным фактором, определяющим его функцию в живом организме.

В ДНК имеются две цепи полинуклеотидов, которые расположены спирально, РНК представляет собой одноцепочечную молекулу. ДНК и РНК состоят из определенного набора азотистых оснований: тимина, цитозина, гуанина, аденина и урацила. Препараты полинуклеотидов в большинстве случаев, это смесь дезоксирибонуклеотидов с молекулярным весом в диапазоне 50–1500 кДа. [6,7,8,9,10,11]

Биологические источники производства ПН

Полинуклеотиды встречаются в природе во всех живых организмах, составляя его геном.

Препараты нуклеиновых кислот получают из разных источников: клеток дрожжевых грибов, микроорганизмов, отдельных клеток животного происхождения, молок сельди, карпа, осетровых рыб, искусственно синтезируют. Выбор молок осетровых рыб *Oncorhynchus mykiss* (японского лосося) и *Oncorhynchus keta* (кеты) в качестве сырья для получения подобных препаратов не является случайным, так как при этом минимизируется возможность передачи с препаратом прионовой инфекции, а специфические функционально значимые показатели структуры ДНК молок осетровых и ДНК лейкоцитов человека очень близки. [11]

Полинуклеотиды экстрагируют и очищают при высокой температуре с помощью процедуры, которая позволяет восстанавливать более 95% чистой активной субстанции при инаktivации белков и пептидов. Это гарантирует безопасность продукта и абсолютное отсутствие любых иммунологических нежелательных реакций [12].

Биологические свойства ПН и препаратов на их основе

Молекулы ДНК универсальны для всех эукариотических организмах, а фрагменты ДНК, являясь сиг-

нальными молекулами, определяются во всех тканях и жидкостях организма человека. Фрагменты ДНК являются молекулами «клеточной тревоги», их концентрация в тканях и жидкостях тела повышается при повреждении ядер клеток. Повышение концентрации ПН – естественный универсальный стимул для репаративных процессов как ответа на повреждение. Фрагменты ДНК, благодаря большому количеству водородных связей, обладают осмотической силой и, притягивая молекулы воды, способствуют восстановлению реологических свойств различных жидкостей тела [13]. Небольшой молекулярный вес и гидрофильность определяют высокую биодоступность. Фрагменты ДНК, будучи донорами водорода, способны инактивировать реактивные формы кислорода и другие активные радикалы, т. е. обладают антиоксидантной активностью.

При введении в организм экзогенных ПН, фрагменты ДНК и РНК подвергаются воздействию ферментов, расщепляясь до мононуклеотидов, нуклеозидов и азотистых оснований. Эти низкомолекулярные соединения легко проникают даже в плотные ткани, диффундируя на расстояния в несколько сантиметров от места введения. Продукты гидролиза ДНК активируют мембранные рецепторы (преимущественно аденозиновые) и после каскадов внутриклеточного сигналинга [14] изменяют экспрессию генов [12]. Основными эффектами изменения экспрессии генов после активации мембранных рецепторов являются антикатаболический, анаболический, трибологический и противовоспалительный, модулирующий ангиогенез. Основные и плейотропные биологические эффекты и безопасность препаратов, определила популярность использования ПН в качестве ортобиотиков.

- Антикатаболический эффект в суставных тканях, проявляющийся ограничением зоны повреждения и некроза за счет антиоксидантного действия, предотвращением апоптоза, уменьшением экспрессии генов и снижением активности матриксных металлопротеиназ, что способствует лучшей выживаемости клеток и сохранения межклеточного матрикса;
- Анаболический эффект, являющийся следствием усиления экспрессии генов факторов роста (фибробластических и эпидермального, инсулиноподобного фактора роста-1, фактора роста соединительной ткани), в тканях опорно-двигательного аппарата, который приводит к активации синтеза компонентов внеклеточного матрикса, как фибриллярных, так и нефибриллярных. ПН также являются митогенами и в тканях, способных к делению, могут увеличивать и поддерживать клеточный пул за счет пролиферативного эффекта. Таким образом анаболические эффекты реализуются и на клеточном, и на уровне внеклеточного матрикса;
- Трибологический эффект, благодаря высокой способности связывать молекулы воды, ПН нормализуют реологические и физиологические характеристики синовиальной жидкости;

- Противовоспалительный эффект, вследствие активации продуктами ферментативного гидролиза ПН - аденозиновых рецепторов на мембранах лейкоцитов (макрофагов, нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов), а также снижением экспрессии генов провоспалительных ИЛ-1,–6,–8, α -ФНО, HMBG-1 и увеличением противовоспалительных цитокинов ИЛ-10,–12
- Модулирующий ангиогенез, являющийся следствием усиления экспрессии генов сосудисто-эндотелиальных факторов роста и проявляющийся в виде вазодилатации и увеличения оксигенации тканей сустава, а также неоангиогенеза в васкуляризованных тканях.

[5,13,83]:

Биологические свойства полинуклеотидов характеризуют их, как «ортобиотики» - медицинские изделия, которые используются в регенеративной медицине для ускорения заживления и восстановления тканей за счет активации эндогенных процессов, направленных на использование внутренних резервов организма, повышение адаптационных и регенеративных возможностей тканей суставов. Перечисленные свойства отличают ПН от классических фармакологических препаратов.

В ряде экспериментальных работ ПН демонстрируют следующие эффекты:

- Стимулируют рост остеобластов *in vitro* [15]
- Стимулируют долгосрочного культивирования хряща *in vitro* [13]
- Стимулируют рост преадипоцитов *in vitro* [16]
- Способны вызывать дифференциацию белой жировой ткани в коричневую посредством стимуляции A2Ag. Потенциал ПН «против ожирения» требует исследования в клинической практике. [17,18]
- Стимулируют регенерацию сухожильной ткани у лабораторных животных после повреждения [19,20,21]

Клиническая эффективность

Остеоартрит

Остеоартрит коленного сустава [22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35]

Проведено рандомизированное двойное слепое клиническое исследование эффективности и безопасности внутрисуставных инъекций препарата ПН и гиалуроната при лечении остеоартрита коленного сустава. Использовались шкалы (ВАШ), (KOOS), оценивались потребление НПВП, общая клиническая симптоматика, динамика жалоб. Уменьшение боли и увеличение KOOS было статистически значимым, по сравнению с исходными значениями в обеих группах. О существенных нежелательных явлениях не сообщалось. Эти результаты свидетельствуют о том, что внутрисуставные ПН могут быть альтернативой гиалуронатам в лечении остеоартрита коленного сустава [22]. (уровень доказательности A1b)

В рандомизированном двойном слепом исследовании оценивалась эквивалентность внутрисуставных ПН и ГК при лечении ОА коленного сустава. Оценка проводилась по KOOS, ВАШ. Получены выводы: ПН столь же эффективны, как и ГК в купировании симптомов ОА, демонстрируя более раннюю реакцию на уменьшение боли. ПН могут считаться приемлемой альтернативой использованию ГК при лечении ОА, позволяя отказаться от НПВП и внутрисуставных кортикостероидов, обладающих побочными эффектами. **(уровень доказательности A1в)** [27]

Проведено рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование эффективности и безопасности внутрисуставных инъекций препарата ПН, линейной и шитой ГК при ОА коленного сустава. Оценка проводилась по шкалам ВАШ, WOMAC, EQ-5D, PainDETECT. ПН значительно эффективней и быстрее снижает болевой синдром, чем линейная и шитая ГК. [29] **(уровень доказательности A1в)**

По результатам двухлетнего рандомизированного двойного слепого исследования, с использованием шкал (WOMAC) и шкалы Knee Society (KSS) подтверждена более высокая эффективность комбинации ГК и полинуклеотидов, чем только ГК. [33] **(уровень доказательности A1в)**. Похожие результаты демонстрируют и другие авторы. [30,31,32].

Остеоартрит тазобедренного сустава [36,37,38]

Проведено ретроспективное когортное постмаркетинговое трехлетнее исследование 43 пациентов с ОА тазобедренного сустава 2,3 ст. по Kellgren & Lawrence, получавших внутрисуставно ПН. Конечная оценка проводилась по ВАШ и индексу Лекена. Боль в тазобедренном суставе уменьшилась почти вдвое через шесть месяцев по сравнению с исходным уровнем и более чем вдвое, через 12 месяцев. Боль оставалась постоянной в течение второго года наблюдения, затем снова стабильно снижалась до конца 36-месячного периода наблюдения. Серьезных побочных эффектов не зарегистрировано. [36] **(уровень доказательности B2с)**

Остеоартрит голеностопного сустава.

Выполнено ретроспективное исследование 56 пациентов с ОА голеностопного сустава. Основная группа получала ПН, группа контроля – гиалуронаты средней молекулярной массы. В группе ПН при сравнении с исходным уровнем показано значительное снижение WOMAC и FAOS при 1 и 2 стадии ОА, и примерно в 2 раза меньшее по значениям при 3–4 стадии ОА. При сравнении с группой получивших гиалуронаты краткосрочная эффективность оказалась сопоставима между ПН и гиалуронатами. [39] **(уровень доказательности B2в)**.

Регистрация и появление в России инъекционных препаратов полинуклеотидов для лечения патологии опорно-двигательного аппарата связано с появлением на рынке производных ДНК молок *Oncorhynchus mykiss* (японский лосось) или *Oncorhynchus keta* (кета). В рам-

ках действующей инструкции основными способами введения данного препарата полинуклеотидов является внутрисуставной. Группа экспертов различных специальностей указала на перспективность использования полинуклеотидов при *ОА плечевого сустава, ОА локтевого сустава, ОА кистевого сустава (лучезапястный, лучелоктевой, среднезапястный, межзапястный, запястно-пястный, межпальцевый суставы), ОА первого плюснефалангового сустава, ОА дугоотростчатых суставов, ОА крестцово-подвздошного сочленения*. [40] **(уровень доказательности C4)**

Тендинопатии, энтезопатии

Эпикондилиты локтевого сустава. [41,42,43,44, 45,46] Проведено рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование использования ПН в сравнении с группой декстрозы (пролотерапия) у пациентов с латеральным эпикондилитом. Первичный результат оценивался по ВАШ для оценки боли. Вторичные результаты оценивались по безболевого захвата PFGS, болевому порогу давления PPT, изометрической силе разгибателей запястья IWES, шкале пациента PRTEE, шкале EQ-5D-5L и V3-картине эпикондилита. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось. Инъекции ПН и пролотерапия, могут быть безопасными и эффективными методами лечения, уменьшающими боль и улучшающие функцию конечности, связанные с латеральным эпикондилитом [42]. **(уровень доказательности B2в)**

Плантарный фасциит. Проспективное рандомизированное исследование было проведено для оценки эффективности и безопасности инъекции ПН для лечения подошвенного фасциита. Инъекции ПН и физраствора проводились еженедельно в течение трех недель. Оценка клиники и нежелательных явлений проводилась с использованием шкалы ВАШ для боли и опросника Манчестер-Оксфорда для стопы MOXFQ. Группа ПН достигла значительного улучшения показателей ВАШ и MOXFQ через четыре недели после лечения, и это улучшение продолжалось до 12 недель. Сделан вывод, об эффективности и безопасности ПН при подошвенном фасциите [44,47] **(уровень доказательности A1в)**.

Проведено рандомизированное исследование сравнения эффективности и безопасности инъекций ПН и инъекций кортикостероидов при подошвенном фасциите. Оценка боли с использованием ВАШ и опросника MOXFQ проводилась на исходном уровне, через 1, 2, 6 недель и 6 месяцев. Фиксировались толщина и эхогенность подошвенной фасции при ультразвуковом исследовании. Инъекция кортикостероидов вызвала большее облегчение боли, чем инъекция ПН в ранний период; однако она не показала превосходства на 6 месяцах. MOXFQ показал схожие результаты. Толщина и эхогенность не различались между группами, и никаких осложнений не было зарегистрировано ни в одной из групп. Продемонстрировано, что инъекция ПН может быть эффективным и безопасным вариантом лечения

подошвенного фасциита и сопоставима с инъекцией кортикостероидов на 6 месяцев наблюдения [48] (**уровень доказательности A1в**).

Тендинопатия и/или частичное повреждение ротаторов плеча [49,50,51,52,53]

Проведено исследование эффективности инъекций гиалуроновой кислоты и полинуклеотидов при лечении пациентов с синдромом вращательной манжеты плеча при неполном поражении надостной мышцы, подтвержденным клинически, с помощью ультразвукового исследования и МРТ. Результаты лечения с использованием обоих препаратов, сопоставимы с точки зрения улучшения как в краткосрочной, так и в среднесрочной перспективе. Авторы высказывают гипотезу, что одновременное использование ПН и ГК в лечении пациентов с синдромом вращательной манжеты плеча при неполном поражении надостной мышцы, могут быть еще более эффективны в долгосрочной перспективе [52] (**уровень доказательности B2в**)

Оценка эффективности инъекций ПН при заболевании вращательной манжеты плеча проведена в контролируемом сравнительном исследовании, где группу контроля составили пациенты, получающие консервативную терапию. Оценивался индекс боли в плече по ВАШ, нетрудоспособность, прием анальгетиков, изометрическая сила отводящей мышцы плеча, активный диапазон движений и максимальный размер разрыва сухожилия по данным УЗИ. Значительное улучшение индекса боли и уменьшение нетрудоспособности, а также снижение приема анальгетиков было в группе, получавших ПН. Однако не было никакой разницы в изометрической силе, активном диапазоне движений и максимальном размере разрыва сухожилия. Неблагоприятных явлений не сообщалось. (**уровень доказательности B2в**) [49]

Опубликован систематический обзор литературы включающий РКИ лечения частичного разрыва вращательной манжеты плеча, с использованием физиотерапии, инъекций PRP, коллагена, кортикостероидов, ГК и ПН. Все методы демонстрируют благоприятные клинические краткосрочные результаты. (**уровень доказательности B3а**) [53]

Энзериновый бурсит [54]

Представлено описание клинического случая использования ПН для лечения энзеринового бурсита при тендинопатии «гусиной лапки». (**уровень доказательности D5**)

Адгезивный капсулит плечевого сустава.

Авторы представили проспективное когортное исследование, пациентов с диагнозом «адгезивный капсулит» с длительностью заболевания от 3 мес. до 5 лет. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от стадии, и на две подгруппы, каждой из которой вводились ПН или PRP. Оценку результатов болевого синдрома проводили с применением ВАШ, изменение качества

жизни пациентов и функции плечевого сустава - с помощью опросника для оценки функции верхней конечности DASH и упрощенной шкалы тестов плеча SST.

Результаты исследования выявили различную интенсивность воздействия PRP и ПН. При применении PRP требовался более длительный период для положительной динамики, в то время как полинуклеотидный препарат обеспечивал ощутимый эффект уже после второй инъекции в большинстве случаев. Сделан вывод, что препараты на основе ПН показали свою эффективность, которая статистически значимо не отличалась от применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, однако эффект достигался быстрее [55] (**уровень доказательности B2в**)

Остеонекроз

Аваскулярный остеонекроз

Локальная инъекционная терапия как дополнительный метод лечения возможна с использованием ПН на 1–2-й стадии некроза и на 3–4-й стадии некроза с симптоматической целью в случае отсутствия возможности выполнения инвазивных/ радикальных вариантов лечения. По прошествии острого периода (уменьшения выраженности клинических, лабораторных и инструментальных изменений остеохондрального «блока» и синовиальной оболочки) в случае позитивного исхода некроза во вторичный ОА с сохранением естественной геометрии суставных поверхностей, возможно использовать комбинированное внутрисуставное введение ПН и ГК в одном курсе лечения. [40] (**уровень доказательности C4**)

Травматическое повреждение ПКС

Представлено описание клинического случая эффективного использования ПН при частичном разрыве передней крестообразной связки для восстановления пациента после травмы [56] (**уровень доказательности D5**)

Периоперационное использование

Опубликован клинический случай введения ПН в заднюю большеберцовую мышцу после наложения стягивающего винта на дистальный межберцовый синдесмоз. [57]. (**уровень доказательности D5**)

Опубликован обзор доклинических данных по использованию ПН для стимуляции регенерации и восполнения объема костной ткани вместе с костнозамещающими материалами. Авторы указывают на необходимость будущих клинических исследований для определения протоколов использования ПН с этой целью. [58]. (**уровень доказательности D5**)

Группа экспертов различных специальностей указала на случаи использования ПН в подостром периоде при следующих хирургических вмешательствах: пластика передней крестообразной связки, шов мениска, сухожильный шов, остеотомии при hallux valgus, для стимуляции сращения замедленно консолидирующихся переломов трубчатых костей. [40] (**уровень доказательности C4**)

В литературе имеется описание использования ПН для стимуляции процессов регенерации и клинического восстановления при смежных патологиях. Локальное введение при трофических язвах (диабетических, артериальных, венозных) и пролежнях [59,60,61,62], внутрисуставное и периневральное введение при нейропатиях и плексопатиях, эпидуральное введение при пояснично-крестцовой радикулопатии [63,64,65,66], локальное введение при возрастных изменениях и патологии кожи и слизистых, приживлении кожных трансплантатов и улучшении структуры рубцов. [67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79]

Требования к пациенту

- Перед инъекцией необходимо провести комплексную диагностику: сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, лабораторную диагностику, инструментальные методы обследования, с целью постановки диагноза и уточнения анатомической локализации и объема поражения тканей конечности. [40]
- Диагноз должен соответствовать критериям отбора на инъекцию препарата полинуклеотидов.
- **Противопоказания к процедуре** рассматриваются до начала ее проведения, в случае их наличия процедура должна быть отменена. К противопоказаниям инъекции ПН относятся:
 - Аллергия, индивидуальная гиперчувствительность, непереносимость, ПН и/или любого из компонентов, входящих в состав конкретного медицинского изделия;
 - Аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.);
 - Микрористаллические артриты (подагра, пирофосфатная артропатия);
 - Локальный, или генерализованный инфекционный процесс;
 - Кожные заболевания в зоне введения;
 - Повышенная кровоточивость, геморрагический синдром при патологии сосудисто-эндотелиального и/или плазменного (свертывающая, противосвертывающая системы, система тромболизиса) звеньев гемостаза.
 - Эндопротез сустава;
 - Беременность и период лактации.
 - Известная онкопатология до момента снятия пациента с диспансерного наблюдения (письменного подтверждения излечения от онколога);
 - Одновременный прием препаратов, блокирующих аденозиновые рецепторы. [40]
- Зарегистрированные в Российской Федерации медицинские изделия на основе ПН разрешены с 18 лет для внутрисуставного применения в ортопедии, а также для внутрикожного и подкожного применения в эстетической медицине. В мире препараты ПН используются для внутримышечного, внутрисуставного, околосуставного, периневрального, эндолумбального введения и имеют соответствующие рекомендации в инструкции. [40]

Подготовка больного к инъекции препарата ПН

- С пациентом должна быть проведена беседа, ему должны быть предоставлена информация о манипуляции, ее возможных осложнениях и последствиях. Необходимо подписать информированное согласие до начала проведения процедуры, разъяснить детали лечения и сформировать реалистичные ожидания.
- Локальная инъекционная терапия с применением препарата ПН не должна быть единственным методом лечения. Лечение должно носить комплексный характер, с использованием оптимального спектра немедикаментозных и медикаментозных коррекций.
- В большинстве случаев перед введением препарата ПН целесообразна противовоспалительная терапия не менее 7 дней.
- Перед введением препарата ПН следует оценить интенсивность болевого синдрома и амплитуду движений в суставе, подлежащем лечению. В случае отсутствия положительной динамики болевого синдрома и прироста амплитуды движений после двух введений третьи и последующие введения нецелесообразны. В случае отчетливого положительного эффекта в отношении боли и функции курсы инъекционного лечения целесообразно повторять 1 раз в 6–12 месяцев, даже при отсутствии симптоматики при верифицированном диагнозе.
- Перед введением препарата ПН целесообразно провести пункцию сустава. В случае наличия синовита ограничиться небольшой аспирацией, направленной на диагностику причин воспаления без введения препарата ПН.
- Имеются данные о возможности использования в одном терапевтическом курсе ПН с различными препаратами ГК, коллагена, хондроитинсульфата, PRP, ММКП, ГКС, рекомендуются разные способы и места введения препаратов (внутрисуставное, околосуставное, перитендинальное, внутримышечное, и т.д.) в зависимости от инструкции по каждому конкретному препарату. Комбинация должна носить последовательный характер с временным интервалом, рекомендуемым для оценки эффективности каждого из препаратов. [40]
- Комбинация ПН с местными анестетиками не рекомендуется. Имеются данные, что местные анестетики повреждают ДНК. Местные анестетики могут быть использованы на этапе хирургического доступа к необходимой локализации. [80,81,82]
- При наличии показаний к проведению инъекций в нескольких анатомических локализациях у одного пациента, возможно в асептических условиях разделить препарат ПН из одного преднаполненного шприца для введения в разные зоны во время одной инъекционной процедуры. В случае наличия остатка препарата последний подлежит утилизации. Хранить вскрытый препарат запрещается. [40]

Мероприятия ближайшего постинъекционного периода

- Пациенты должны быть инструктированы как вести себя после процедуры, соблюдать меры предосторожности и иметь возможность контакта с врачом в случае наличия жалоб или осложнений.
- Необходимо делать комплекс упражнений для распределения препарата ПН в суставе, или внесуставных тканях, исключить на время местного применения различных лекарственных субстанций на мазевой, гелевой основе, тепловые воздействия (прием теплых и горячих ванн, посещение бани), а также процедур, усиливающих кровообращение (физиотерапевтические методы, массаж) на срок не менее 72 часа. [40]
- Необходимо объяснить пациенту, что появление слабо выраженной припухлости и дискомфорта в области инъекции — это нормальная реакция тканей, для купирования которой можно использовать обезболивание: лед, противоаллергические препараты.
- Пациенту следует связаться с врачом при значительном усилении болевого синдрома, припухлости или появлении значительной отечности.

Мероприятия отдаленного постинъекционного периода

- Пациенты требуют динамического наблюдения в течение 6–12 месяцев после проведения курсовой терапии препаратами ПН для контроля над динамикой болевого синдрома, локальным статусом в месте инъекции, восстановлением утраченной функции, оценкой эффективности проведенного лечения и принятия решения о повторении курсов терапии.
- С целью обработки клинических данных считается оптимальным проведение обследования оценки эффективности терапии с помощью принятых шкал и опросников для объективизации клинических оценок, и проведение дополнительных инструментальных методов обследования в динамике.
- Решение о повторных курсах инъекций принимается по согласованию врача и пациента на основе полученного функционального результата.
- В случае отчетливого положительного эффекта в отношении боли и функции, курсы инъекционного лечения целесообразно повторять. [40]

Действия при возникновении нежелательных явлений после введения ПН

- В ходе применения ПН могут возникать некоторые нежелательные явления, связанные с практикой клинического применения внутрисуставных инъекций, в т.ч. локализованные боли, чувство жара, покраснение и отек. Эти нежелательные явления не являются специфичными и требуют соблюдения рекомендаций по режиму:

- Обеспечение покоя для сустава или всей конечности. Иммобилизация с помощью гипсовой шины, или ортезирование. Возможна разгрузка конечности с использованием средств разгрузки (трость, костыль, ходунки и т.п.);
- Холод местно по 15–20 мин 3–5 р/сутки в течение 3 дней;
- Короткий курс НПВП или парацетамола;
- Блокатор H1-рецепторов гистамина (препарат первого выбора — «Супрастин») в средней терапевтической дозировке, в течение 3 дней.
- Необходимо уведомить пациентов о необходимости сообщать медицинскому персоналу о любых нежелательных явлениях, которые могут развиваться после лечения. [40]

Юридические основы использования ПН на территории РФ

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 901н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «травматология и ортопедия»
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2012 г. N 900н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «ревматология» с изменениями и дополнениями от: 21 февраля 2020 г.
- Приказ Минздрава РФ №804н от 13.10.2017 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»
- Инструкции к лекарственному препарату/медицинскому изделию.

Общий вывод консенсуса

Полинуклеотиды являются относительно новым медицинским изделием, вошедшим в практику травматологов — ортопедов и других специалистов, занимающихся лечением патологии опорно-двигательного аппарата. Ценно, что представленный консенсус отражает современное состояние проблемы на основе литературных публикаций и опыт практикующих специалистов, который может быть полезен практическим врачам. Препараты на основе полинуклеотидов значительно расширяют диапазон лечения пациентов с костно-мышечной патологией, сохраняя концептуальные постулаты регенеративной медицины и ортобиологии. Данный консенсус является первым документом в РФ, в котором структурированы и объединены научные данные и клинический опыт лечения полинуклеотидами заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Данный документ строится на современном анализе научных данных по характеристикам и клиническому использованию препаратов ПН, является согласительным и рекомендуется к использованию экспертными группами при разработке клинических рекомендаций по нозологическим формам, вошедшим в консенсус.

Использованные литературные источники:

1. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Каше-варова Н.Г. Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики. Современная ревматология. 2021;15(5):68-75. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-5-68-75>
2. Allen KD, Thoma LM, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(2):184-195. doi:10.1016/j.joca.2021.04.020
3. Лиля А.М., Загородний Н.В., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Лазишвили Г.Д., Ах-тямов И.Ф., Бялик Е.И., Макаров М.А., Таскина Е.А., Шмидт Е.И., Крылов В.В., Бялик В.Е., Нестеренко В.А. Локальная инъекционная терапия в комплексном лечении болезней костно-мышечной системы: основные принципы использования, доказательная база, безопасность. Современная ревматология. 2023;17(4):120-137. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-4-120-137>
4. Мустафаев, Х. М., Яхёева М. Р. (2024). Биотехнология в медицине биомедицине: прогресс и перспективы. Наука и образование, 4 (12), 118–128.
5. Kuppa SS, Kim HK, Kang JY, et al. Polynucleotides Suppress Inflammation and Stimulate Matrix Synthesis in an In Vitro Cell-Based Osteoarthritis Model. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):12282. Published 2023 Jul 31. doi:10.3390/ijms241512282
6. Aqdas Noreen, Salma Sultana, Tayyaba Sultana, Shazia Tabasum, Khalid Mahmood Zia, Zaeema Muzammil, Mudassir Jabeen, Ansab Zaeem Lodhi, Sitwat Sultana, Chapter 3 - Natural polymers as constituents of bionanocomposites, Editor(s): Khalid Mahmood Zia, Farukh Jabeen, Muhammad Naveed Anjum, Saiqa Ikram, In *Micro and Nano Technologies, Bionanocomposites*, Elsevier, 2020, Pages 55-85, ISBN 9780128167519, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816751-9.00003-9>.
7. John W. Pelley, 2 - Structure and Properties of Biologic Molecules, Editor(s): John W. Pelley, Elsevier's Integrated Review Biochemistry (Second Edition), W.B. Saunders, 2012, Pages 7-18, ISBN 9780323074469, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-07446-9.00002-7>.
8. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/polynucleotide>
9. Editor(s): Ernest Hodgson, R. Michael Roe, Richard B. Mailman, Janice E. Chambers, Dictionary of Toxicology (Third Edition), Academic Press, 2015, Pages 237-251, ISBN 9780124201699, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-420169-9.00014-X>.
10. [Polynucleotides at the U.S. National Library of Medicine Medical Subject Headings (MeSH)] <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?name=Polynucleotides>
11. Федянина Л.Н., Беседнова Н.Н., Эпштейн Л.М., Каленик Т.К., Блинов Ю.Г. Лекарственные препараты и биологически активные добавки к пище на основе нуклеиновых кислот различного происхождения. Тихоокеанский медицинский журнал. 2007;(4):9-12.
12. Squadrito F, Bitto A, Irrera N, Pizzino G, Pallio G, Minutoli L, Altavilla D. Pharmacological Activity and Clinical Use of PDRN. *Front Pharmacol*. 2017 Apr 26;8:224. doi: 10.3389/fphar.2017.00224. Erratum in: *Front Pharmacol*. 2022 Nov 21;13:1073510. PMID: 28491036; PMCID: PMC5405115.
13. Gennero L, Denysenko T, Calisti GF, Vercelli A, Vercelli CM, Amedeo S, Mioletti S, Parino E, Montanaro M, Melcarne A, Juenemann C, De Vivo E, Longo A, Cavallo G, De Siena R. Protective effects of polydeoxyribonucleotides on cartilage degradation in experimental cultures. *Cell Biochem Funct*. 2013 Apr;31(3):214-27. doi: 10.1002/cbf.2875. Epub 2012 Sep 24. PMID: 23001693.
14. Giuliani AL, Sarti AC, Di Virgilio F. Extracellular nucleotides and nucleosides as signalling molecules. *Immunol Lett*. 2019 Jan; 205:16-24. doi: 10.1016/j.imlet.2018.11.006. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30439478
15. Guizzardi S, Galli C, Govoni P, Boratto R, Cattarini G, Martini D, Belletti S, Scandroglio R. Polydeoxyribonucleotide (PDRN) promotes human osteoblast proliferation: a new proposal for bone tissue repair. *Life Sci*. 2003 Aug 29;73(15):1973-83. doi: 10.1016/s0024-3205(03)00547-2. PMID: 12899922.
16. Corciulo C, Cronstein BN. Signaling of the Purinergic System in the Joint. *Front Pharmacol*. 2020 Jan 24;10:1591. doi: 10.3389/fphar.2019.01591. PMID: 32038258; PMCID: PMC6993121.
17. Raposio E, Guida C, Coradeghini R, Scanarotti C, Parodi A, Baldelli I, Fiocca R, Santi PL. In vitro polydeoxyribonucleotide effects on human pre-adipocytes. *Cell Prolif*. 2008 Oct;41(5):739-54. doi: 10.1111/j.1365-2184.2008.00547.x. Epub 2008 Jul 31. PMID: 18673371; PMCID: PMC6496018.
18. Mannino F, Pallio G, Bitto A, Altavilla D, Minutoli L, Squadrito V, Arcoraci V, Giorgi DA, Pirrotta I, Squadrito F, Irrera N. Targeting Adenosine Receptor by Polydeoxyribonucleotide: An Effective Therapeutic Strategy to Induce White-to-Brown Adipose Differentiation and to Curb Obesity. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Jul 27;14(8):728. doi: 10.3390/ph14080728. PMID: 34451825; PMCID: PMC8402160.

19. Kwon DR, Park GY, Lee SC. Treatment of Full-Thickness Rotator Cuff Tendon Tear Using Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells and Polydeoxyribonucleotides in a Rabbit Model. *Stem Cells Int.* 2018 May 15; 2018:7146384. doi: 10.1155/2018/7146384. PMID: 29861743; PMCID: PMC5976913.
20. KimKL, ParkGY, MoonYS, KwonDR. The effects of treatment using polydeoxyribonucleotide through extracorporeal shock wave therapy: synergic regeneration effects on atrophied calf muscles in immobilized rabbits. *Ann Transl Med.* 2022 Aug;10(16):853. doi: 10.21037/atm-22-854. PMID: 36111024; PMCID: PMC9469153.
21. Kwon DR, Moon YS, Kwon DY. Combination Therapy of Polydeoxyribonucleotide and Microcurrent in Muscle Regeneration on Cast-Induced Muscle Atrophy in Rabbit. *Biomed Res Int.* 2022 Oct 27; 2022:7469452. doi: 10.1155/2022/7469452. PMID: 36337843; PMCID: PMC9633184.
22. Vanelli R, Costa P, Rossi SM, Benazzo F. Efficacy of intra-articular polynucleotides in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010 Jul;18(7):901–7. doi: 10.1007/s00167-009-1039-y. Epub 2010 Jan 29. PMID: 20111953.
23. Saggini R, Di Stefano A, Cavezza T, Saladino G, Bellomo RG. Intra-articular treatment of osteoarthropathy knee with polynucleotides: a pilot study with medium-term follow-up. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2013 Apr-Jun;27(2):543–9. PMID: 23830403.
24. Ata, Emre and Murat Kosem. The Comparison of the Effects of Intra-Articular Ozone and Polynucleotide Gel Injections in Pain Management of Knee Osteoarthritis. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*, Aug. 2019.
25. Meccariello L. In the Aging Knee: Which Mitigation and Intervention Strategies do we apply in the Intra-articular Knee Joint Injection? The comparison of the effects of 5 drugs and review of the literature. 201.
26. Meccariello L., Cioffi S., Franzese R., Cioffi R., Petrucci C., Errico G., Olivieri M., Mugnaini M. Intra-articular knee joint injection: Hyaluronic acid vs polynucleotides. *Euromediterranean Biomed. J.* 2013, 8, 35–41.
27. Giarratana LS, Marelli BM, Crapanzano C, De Martinis SE, Gala L, Ferraro M, Marelli N, Albisetti W. A randomized double-blind clinical trial on the treatment of knee osteoarthritis: the efficacy of polynucleotides compared to standard hyaluronan viscosupplementation. *Knee.* 2014 Jun;21(3):661–8. doi: 10.1016/j.knee.2014.02.010. Epub 2014 Feb 24. PMID: 24703391.
28. Kim JY, Kim YN, Lee YJ, Sim SE, Ko YR, Shim JW, Lee KS, Joo M, Park HJ. Pilot Study to Evaluate the Efficacy of Polynucleotide Sodium Compared to Sodium Hyaluronate and Crosslinked Sodium Hyaluronate in Patients with Knee Osteoarthritis. *J Clin Med.* 2021 Mar 9;10(5):1138. doi: 10.3390/jcm10051138. PMID: 33803080; PMCID: PMC7963169.
29. Moon JY, Kim J, Lee JY, Ko Y, Park HJ, Jeon YH. Comparison of polynucleotide, sodium hyaluronate, and crosslinked sodium hyaluronate for the management of painful knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Pain Med.* 2022 Oct 18; pnac155. doi: 10.1093/pm/pnac155. Epub ahead of print. Erratum in: *Pain Med.* 2023 Apr 3;24(4):471. PMID: 36255262.
30. Yoon S, Kang JJ, Kim J, Park S, Kim JM. Efficacy and Safety of Intra-articular Injections of Hyaluronic Acid Combined with Polydeoxyribonucleotide in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Ann Rehabil Med.* 2019 Apr;43(2):204–214. doi: 10.5535/arm.2019.43.2.204. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31072087; PMCID: PMC6509584.
31. Dallari D, Sabbioni G, Del Piccolo N, Carubbi C, Veronesi F, Torricelli P, Fini M. Efficacy of Intra-Articular Polynucleotides Associated with Hyaluronic Acid Versus Hyaluronic Acid Alone in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial. *Clin J Sport Med.* 2020 Jan;30(1):1–7. doi: 10.1097/JSM.0000000000000569. PMID: 31855906.
32. Zhang L, Lei N, Chang R, Yang C, Li Q, Zuo N, Gu Y. Efficacy of intra-articular polynucleotides associated with hyaluronic acid vs hyaluronic acid alone in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jun 12;99(24): e20689. doi: 10.1097/MD.00000000000020689. Erratum in: *Medicine (Baltimore).* 2020 Aug 14;99(33): e21984. PMID: 32541518; PMCID: PMC7302631.
33. Stagni C, Rocchi M, Mazzotta A, Del Piccolo N, Rani N, Govoni M, Vivarelli L, Veronesi F, Fini M, Dallari D. Randomised, double-blind comparison of a fixed co-formulation of intra-articular polynucleotides and hyaluronic acid versus hyaluronic acid alone in the treatment of knee osteoarthritis: two-year follow-up. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021 Sep 12;22(1):773. doi: 10.1186/s12891-021-04648-0. PMID: 34511091; PMCID: PMC8436495.
34. Kim MS, Cho RK, In Y. The efficacy and safety of polydeoxyribonucleotide for the treatment of knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2019 Sep;98(39): e17386. doi: 10.1097/MD.00000000000017386. PMID: 31574892; PMCID: PMC6775356.

35. Kim TW, Chang MJ, Shin CY, Chang CB, Kang SB. A randomized controlled trial for comparing efficacy and safety between intraarticular polynucleotide and hyaluronic acid for knee osteoarthritis treatment. *Sci Rep.* 2023;13(1):9419. Published 2023 Jun 9. doi:10.1038/s41598-023-35982-z
36. Migliore A, Graziano E, Martín LSM, Sorbino A, Raichi M, Boni G. Three-year management of hip osteoarthritis with intra-articular polynucleotides: a real-life cohort retrospective study. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2021 May- Jun;35(3):1189–1194. doi: 10.23812/21–178-L. PMID: 34231350.
37. Antonino S, Mauro L, Geraci G, Sutura A, D'Arienzo R, D'Arienzo AM. Polynucleotides versus ialuronic acid in ecoguided hip infiltration: preliminary results. *Journal of Orthopaedics and Traumatology.* 12. S149. 2011.
38. Tormenta S. Report of results in terms of efficacy and safety for the use of Cndrotide in 23 patients suffering for a monolateral hip osteoarthritis undergoing to a cycle of ultrasound- guided intra-articular injections. 2013.
39. Guelfi M, Fabbrini R, Guelfi MG. Intra-articular treatment of knee and ankle osteoarthritis with polynucleotides: prospective case record cohort vs historical controls. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020 Sep-Oct;34(5):1949–1953. doi: 10.23812/20–238-L. PMID: 33108862.
40. Богатов В.Б., Девальд И.В., Пастель В.Б., Колесников Я.Г., Чанцев А.В. Консенсус врачей-экспертов «О применении препаратов на основе полинуклеотидов для инъекционной терапии патологии верхней конечности, нижней конечности и позвоночника». *PMЖ.* 2024;3:53-60.
41. Lee GJ, Park D. Usefulness of polydeoxyribonucleotide as an alternative to corticosteroids in patients with lateral epicondylitis: A case series. *Medicine (Baltimore).* 2018 May;97(20): e10809. doi: 10.1097/MD.00000000000010809. PMID: 29768379; PMCID: PMC5976298.
42. H. K. Do, C. H. Yi, J. Y. Lim, Safety and efficacy of polydeoxyribonucleotide injections versus prolotherapy for patients with elbow epicondylitis in a randomized double-blind active-controlled trial, *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, Volume 61, Supplement, 2018, Page e144, ISSN1877– 0657, <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.05.322>.
43. Shim BJ, Seo EM, Hwang JT, Kim DY, Yang JS, Seo SJ, Hong MS. Comparison of the effectiveness of extensor muscle strengthening exercise by itself, exercise with polydeoxyribonucleotide injection, and exercise with extracorporeal shockwave therapy in lateral epicondylitis: a randomized controlled trial. *Clin Shoulder Elb.* 2021 Dec;24(4):231–238. doi: 10.5397/ cise.2021.00290. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34823312; PMCID: PMC8651591.
44. Gervaso P. Use of polydeoxyribonucleotide for peritendon injection treatment. *Minerva Ortop Traumatol* 2014;65:51–56
45. Gwak DW, Hwang JM, Kim AR, Park D. Does polydeoxyribonucleotide has an effect on patients with tendon or ligament pain?: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 May 14;100(19): e25792. doi: 10.1097/MD.00000000000025792. PMID: 34106615; PMCID: PMC8133136.
46. Bizzoca D, Brunetti G, Moretti L, Piazzolla A, Vicenti G, Moretti FL, Solarino G, Moretti B. Polydeoxyribonucleotide in the Treatment of Tendon Disorders, from Basic Science to Clinical Practice: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 26;24(5):4582. doi: 10.3390/ijms24054582. PMID: 36902012; PMCID: PMC10002571.
47. Kim JK, Chung JY. Effectiveness of polydeoxyribonucleotide injection versus normal saline injection for treatment of chronic plantar fasciitis: a prospective randomised clinical trial. *Int Orthop.* 2015 Jul;39(7):1329–34. doi: 10.1007/s00264– 015–2772–0. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25920599
48. Lee DO, Yoo JH, Cho HI, Cho S, Cho HR. Comparing effectiveness of polydeoxyribonucleotide injection and corticosteroid injection in plantar fasciitis treatment: A prospective randomized clinical study. *Foot Ankle Surg.* 2020 Aug;26(6):657–661. doi: 10.1016/j.fas.2019.08.005. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31521520.
49. Yoon YC, Lee DH, Lee MY, Yoon SH. Polydeoxyribonucleotide Injection in the Treatment of Chronic Supraspinatus Tendinopathy: A Case- Controlled, Retrospective, Comparative Study With 6-Month Follow-Up. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017 May;98(5):874–880. doi: 10.1016/j.apmr.2016.10.020. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27914921.
50. Ryu K, Ko D, Lim G, Kim E, Lee SH. Ultrasound-Guided Prolotherapy with Polydeoxyribonucleotide for Painful Rotator Cuff Tendinopathy. *Pain Res Manag.* 2018 Mar 25;2018:8286190. doi: 10.1155/2018/8286190. PMID: 29770163; PMCID: PMC5889899.
51. Do HK, Lee JH, Lim JY. Polydeoxyribonucleotide injection in the patients with partial-thickness tear of supraspinatus tendon: a prospective and pilot study using ultrasound. *Phys Sportsmed.* 2018 May;46(2):213– 220. doi: 10.1080/00913847.2018.1450059. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29533161.
52. Saggini R, Di Stefano A, Capogrosso F, Carniel R, Haidar hassan K, Bellomo R. (2014). Viscosupplementation with Hyaluronic Acid or Polynucleotides: Results and Hypothesis for Condro-synchronization. *Journal of Clinical Trials.* 04. 10.4172/2167–0870.1000198.

53. Longo UG, Lalli A, Medina G, Maffulli N. Conservative Management of Partial Thickness Rotator Cuff Tears: A Systematic Review. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2023 Sep 1;31(3):80-87. doi: 10.1097/JSA.0000000000000372. Epub 2023 Nov 17. PMID: 37976129.
54. Mun JU, Cho HR, Bae SM, Park SK, Choi SL, Seo MS, Lim YS, Rn SHW, Kim YU. Effect of polydeoxyribonucleotide injection on pes anserine bursitis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017 Oct;96(43): e8330. doi: 10.1097/MD.00000000000008330. PMID: 29069005; PMCID: PMC5671838.
55. А. В. Лычагин, В. Б. Богатов, Е. Ю. Целищева, А. В. Музыченко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет)». Результаты лечения адгезивного капсулита плечевого сустава с применением обогащенной тромбоцитами плазмы и нуклеотидных препаратов: сравнительное исследование. //Травматология и ортопедия. Москва, Россия. Том 28, № 4, 2022.
56. Kim YN, Baek J, Kim YH, Hwang J, Ko YR, Lee MS, Kim YC, Park HJ. Full recovery of near complete tear of anterior cruciate ligament without surgery: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2020 May;99(18): e19899. doi: 10.1097/MD.00000000000019899. PMID: 32358356; PMCID: PMC7440291.
57. Lim TH, Cho HR, Kang KN, Rhyu CJ, Chon SW, Lim YS, Yoo JI, Kim JW, Kim YU. The effect of polydeoxyribonucleotide prolotherapy on posterior tibial tendon dysfunction after ankle syndesmotomy surgery: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2016 Dec;95(51): e5346. doi: 10.1097/MD.0000000000005346. PMID: 28002322; PMCID: PMC5181806.
58. Jung J. , Lim H. S. , Lee D.-W. Polydeoxyribonucleotide, as a novel approach for the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A preliminary observational study. *J. Korean Dent. Sci.* 2018;11:57–61. doi: 10.5856/JKDS.2018.11.2.57.
59. Squadrito F, Bitto A, Altavilla D, Arcoraci V, De Caridi G, De Feo ME, Corrao S, Pallio G, Sterrantino C, Minutoli L, Saitta A, Vaccaro M, Cucinotta D. The effect of PDRN, an adenosine receptor A2A agonist, on the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 May;99(5): E746–53. doi: 10.1210/jc.2013–3569. Epub 2014 Jan 31. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Feb;100(2):763. PMID: 24483158.
60. Altavilla D, Bitto A, Polito F, Marini H, Minutoli L, Di Stefano V, Irrera N, Cattarini G, Squadrito. Polydeoxyribonucleotide (PDRN): a safe approach to induce therapeutic angiogenesis in peripheral artery occlusive disease and in diabetic foot ulcers. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2009 Oct;7(4):313–21. doi: 10.2174/187152509789541909. PMID: 19860658.
61. De Caridi G, Massara M, Acri I, Zavettieri S, Grande R, Butrico L, de Franciscis S, Serra R. Trophic effects of polynucleotides and hyaluronic acid in the healing of venous ulcers of the lower limbs: a clinical study. *Int Wound J.* 2016 Oct;13(5):754–8. doi: 10.1111/iwj.12368. Epub 2014 Sep 16. PMID: 25224018; PMCID: PMC7949893.
62. Kim JY, Pak CS, Park JH, Jeong JH, Heo CY. Effects of polydeoxyribonucleotide in the treatment of pressure ulcers. *J Korean Med Sci.* 2014 Nov;29 Suppl 3(Suppl 3): S222–7. doi: 10.3346/jkms.2014.29.S3.S222. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25473213; PMCID: PMC4248009.
63. Huh J, Shim KS, Cho HJ, Lee BJ, Park D. Polydeoxyribonucleotide injection in the treatment of patients with carpal tunnel syndrome: Retrospective preliminary study. *Medicine (Baltimore).* 2019 Oct;98(41): e17522. doi: 10.1097/MD.00000000000017522. PMID: 31593124; PMCID: PMC6799494.
64. Kim JY, Hwang JM, Park JS, Park S, Lee BJ, Park D. Ultrasound-guided peri-brachial plexus polydeoxyribonucleotide injection for a patient with postherpetic brachial plexopathy: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019 Aug;98(31): e16694. doi: 10.1097/MD.00000000000016694. PMID: 31374058; PMCID: PMC6709125.
65. Kang KN, Kim TW, Koh JW, Oh HB, Mun JU, Seo MS, Kim YU. Effect of transforaminal epidural polydeoxyribonucleotide injections on lumbosacral radiculopathy: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jun; 96(25): e7174. doi: 10.1097/MD.0000000000007174. PMID: 28640096; PMCID: PMC5484204.
66. Park D, Yu KJ, Cho JY, Woo SB, Park J, Lee Z, Kim JM. The effectiveness of 2 consecutive intra-articular polydeoxyribonucleotide injections compared with intra-articular triamcinolone for hemiplegic shoulder pain: A STROBE-complaint retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2017 Nov;96(46): e8741. doi: 10.1097/MD.0000000000008741. PMID: 29145323; PMCID: PMC5704868.
67. Angelucci M, Frascani F, Franceschelli A, Lusi A, Garo ML. Efficacy of intradermal hyaluronic acid plus polynucleotides in vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric.* 2022 Oct;25(5):490–496. doi: 10.1080/13697137.2022.2052840. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35389304.
68. Laino L. Adjuvant clinical effects of polydeoxyribonucleotide in lichen sclerosus. *Eur J Dermatol.* 2012 Jul-Aug;22(4):575–6. doi: 10.1684/ejd.2012.1769. PMID: 22652467.
69. Perino A, Genova G, Vita C, Costa P, Biondo A, Palmeri MA, Filippazzo G. The pharmacologic therapy of post-cauterization and post-laser vaporization with polydeoxyribonucleotide. *Ann Ostet Ginecol Med Perinat.* 1990 Nov-Dec;111(6):372–8. PMID: 2102064.

70. Noh TK, Chung BY, Kim SY, Lee MH, Kim MJ, Youn CS, Lee MW, Chang SE. Novel Anti-Melanogenesis Properties of Polydeoxyribonucleotide, a Popular Wound Healing Booster. *Int J Mol Sci.* 2016 Sep 1;17(9):1448. doi: 10.3390/ijms17091448. PMID: 27598132; PMCID: PMC5037727.
71. Jeong GJ, Ahn GR, Park SJ, Hong JY, Kim BJ. A randomized, patient/evaluator-blinded, split-face study to compare the efficacy and safety of polycaprolactone and polynucleotide fillers in the correction of crow's feet: The latest biostimulatory dermal filler for crow's feet. *J Cosmet Dermatol.* 2020 Jul;19(7):1593–1599. doi: 10.1111/jocd.13199. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31680395.
72. Lee YJ, Kim HT, Lee YJ, Paik SH, Moon YS, Lee WJ, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Jung JM, Won CH. Comparison of the effects of polynucleotide and hyaluronic acid fillers on periocular rejuvenation: a randomized, double-blind, split-face trial. *J Dermatolog Treat.* 2022 Feb;33(1):254–260. doi: 10.1080/09546634.2020.1748857. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32248707.
73. Araco A, Araco F, Raichi M. Clinical efficacy and safety of polynucleotides highly purified technology (PN-HPT®) and cross-linked hyaluronic acid for moderate to severe nasolabial folds: A prospective, randomized, exploratory study. *J Cosmet Dermatol.* 2023 Jan;22(1):146–155. doi: 10.1111/jocd.15064. Epub 2022 May 26. PMID: 35531796; PMCID: PMC10084116.
74. Lee SH, Zheng Z, Kang JS, Kim DY, Oh SH, Cho SB. Therapeutic efficacy of autologous platelet-rich plasma and polydeoxyribonucleotide on female pattern hair loss. *Wound Repair Regen.* 2015 Jan-Feb;23(1):30–6. doi: 10.1111/wrr.12250. Epub 2015 Feb 13. PMID: 25524027.
75. Rubegni P, De Aloe G, Mazzatenta C, Cattarini L, Fimiani M. Clinical evaluation of the trophic effect of polydeoxyribonucleotide (PDRN) in patients undergoing skin explants. A Pilot Study. *Curr Med Res Opin.* 2001;17(2):128–31. PMID: 11759182.
76. Heo JW, Kim YH, Kim ES, Kim SW, Kim J. Effect of Polydeoxyribonucleotide on Chondrocutaneous Composite Grafts Survival. *Aesthetic Plast Surg.* 2019 Aug;43(4):1071–1077. doi: 10.1007/s00266-019-01400-x. Epub 2019 May 21. PMID: 31114951.
77. Segreto F, Carotti S, Marangi GF, Francesconi M, Scaramuzzino L, Gratteri M, Caldaria E, Morini S, Persichetti P. The use of acellular porcine dermis, hyaluronic acid and polynucleotides in the treatment of cutaneous ulcers: Single blind randomised clinical trial. *Int Wound J.* 2020 Dec;17(6):1702–1708. doi: 10.1111/iwj.13454. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32710584; PMCID: PMC7948890.
78. Araco A, Araco F. Preliminary Prospective and Randomized Study of Highly Purified Polynucleotide vs Placebo in Treatment of Moderate to Severe Acne Scars. *Aesthet Surg J.* 2021 Jun 14;41(7):NP866-NP874. doi: 10.1093/asj/sjab125. PMID: 33755110.
79. Kim BR, Kwon SH, Kim JW, Jeong WJ, Cha W, Jung YH, Na JI, Huh CH, Shin JW. Early Postoperative Injections of Polydeoxyribonucleotide Prevent Hypertrophic Scarring After Thyroidectomy: A Randomized Controlled Trial. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2023 Jul;12(7):361–370. doi: 10.1089/wound.2022.0025. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35713247.
80. Lirk P, Hollmann MW, Fleischer M, Weber NC, Fiegl H. Lidocaine and ropivacaine, but not bupivacaine, demethylate deoxyribonucleic acid in breast cancer cells in vitro. *Br J Anaesth.* 2014 Jul;113 Suppl 1:i32-8. doi: 10.1093/bja/aeu201. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24946779.
81. YASUKO HAGIWARA, EIJIRO OZAWA, TOXICITY OF LOCAL ANAESTHETICS ON MYOGENIC CELLS IN CULTURE, *Journal of Pharmacobio-Dynamics*, 1985, Volume 8, Issue 2, Pages 106-113, Released on J-STAGE February 19, 2008, Online ISSN 1881-1353, Print ISSN 0386-846X, <https://doi.org/10.1248/bpb1978.8.106>, https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb1978/8/2/8_2_106/article-char/en,
82. Bezu L, Kepp O, Kroemer G. Impact of local anesthetics on epigenetics in cancer. *Front Oncol.* 2022 Aug 30;12:849895. doi: 10.3389/fonc.2022.849895. PMID: 36110954; PMCID: PMC9468863.
83. Hwang JT, Lee SS, Han SH, Sherchan B, Panakkal JJ. Polydeoxyribonucleotide and Polynucleotide Improve Tendon Healing and Decrease Fatty Degeneration in a Rat Cuff Repair Model [published correction appears in *Tissue Eng Regen Med.* 2023 Aug;20(5):789-791]. *Tissue Eng Regen Med.* 2021;18(6):1009-1020. doi:10.1007/s13770-021-00378-5

Авторский коллектив:

Под руководством Президента Межрегиональной общественной организации «Общество регенеративной травматологии и ортопедии»:

1. Загородний Николай Васильевич - Академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России,

руководитель клиники эндопротезирования ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Российского университета дружбы народов, Заслуженный врач Российской Федерации, Заслуженный деятель науки РФ.

Группа экспертов - разработчиков:

2. Девальд Инесса Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры ИДПО ЮУГМУ, ревматолог, врач УЗИ диагностики, терапевт высшей категории. Челябинск.

3. Страхов Максим Алексеевич - к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Института хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; доцент кафедры травматологии и ортопедии АПО ФНКЦ ФМБА России, Москва

Авторы, поддержавшие разработку и обсуждение консенсуса:

4. Котенко Константин Валентинович, Академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», заслуженный врач Российской Федерации, Москва

5. Лапа Александр Михайлович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

6. Назаренко Антон Герасимович, член-корреспондент РАН, д.м.н., главный внештатный специалист травматолог-ортопед Минздрава России, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва

7. Тихилов Рашид Муртузалиевич, член-корреспондент РАН, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», заслуженный врач Российской Федерации, Санкт-Петербург

8. Ярыгин Николай Владимирович, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой Травматологии, ортопедии и медицины катастроф МГМСУ имени А.И. Евдокимова, Москва

9. Аверьянов Андрей Александрович, к.м.н., заведующий отделением травматологии и ортопедии ГАОУ ООКБ им. В.И. Войнова, доцент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

10. Айрапетов Георгий Александрович, д.м.н., заместитель главного врача по ортопедии и травматологии ГКБ № 31 имени академика Г. М. Савельевой, главный внештатный специалист травматолог-ортопед г. Москвы, профессор кафедры травматологии и ортопедии РУДН., Москва

11. Алексеева Людмила Ивановна, профессор, д.м.н., профессор кафедры ревматологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой МЗ РФ, Москва

12. Ананьев Антон Николаевич, врач травматолог-ортопед ГКБ № 6 МЗ Удмуртской Республики, Ижевск

13. Архипов Сергей Васильевич, Заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф ПМГМУ им. И. М. Сеченова, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой МЗ РФ, Москва

14. Арьков Владимир Владимирович, д.м.н., профессор РАН, врач реабилитолог, врач спортивной медицины и ЛФК, зав. отделением физиотерапии и лечебной физкультуры ГАОУ МНЦП МРВСМ, Москва

15. Ахпашев Александр Анатольевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Гл. внештатный специалист по травматологии и ортопедии ЦФО ФМБА России, врач-травматолог-ортопед, Москва

16. Басок Юлия Борисовна, д.б.н., зав. отд. Биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

17. Бонарцев Антон Павлович, к.б.н., старший научный сотрудник кафедры биотехнологии биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова, Москва

18. Боровкова Наталья Валерьевна, д.м.н., заведующая научным отделением биотехнологий и трансфузиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

19. Василькин Алексей Константинович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской реабилитации, врач-невролог, врач-физиотерапевт, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», Санкт-Петербург

20. Ветрилэ Марсел Степанович, д.м.н., заместитель директора по науке ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

21. Виноградова Наталья Анатольевна, к.м.н., врач ревматолог КДЦ МЕДСИ, Москва

22. Воробьев Константин Александрович, к.м.н., врач травматолог-ортопед Клиники «Скандинавия», Санкт-Петербург

23. Гильфанов Сергей Ильсуверович, д.м.н., заведующий травматолого-ортопедическим отделением Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

24. Голубинская Полина Александровна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории трансляционной биомедицины ФГБУ ФНКЦ ФМБА ФХМ Лопухина, Москва

25. Гончаров Евгений Николаевич, к.м.н., врач-травматолог-ортопед, заведующий отделением травматологии и ортопедии ФГБУЗ ЦКБ РАН, Москва

26. Гузюкина Светлана Анатольевна, Заведующая КДЛ-врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России, Смоленск

27. Гусев Денис Сергеевич, к.м.н., врач-травматолог-ортопед ФНКЦ ФМБА России, Москва

28. Деев Роман Вадимович, к.м.н., Заведующий лабораторией морфологии и патологии опорно-двигательного аппарата Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Государственного научного центра Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

29. Демещенко Максим Васильевич, к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ ВолГМУ

30. Доколин Сергей Юрьевич, д.м.н., старший научный сотрудник «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», Санкт-Петербург

31. Егизарян Карен Альбертович, д.м.н., профессор, Заслуженный изобретатель Российской Федерации, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Института Хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, директор университетской клиники травматологии и ортопедии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

32. Егорихина Марфа Николаевна, к.б.н., заведующая научной лабораторией клеточных технологий ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород

33. Ельцин Александр Геннадьевич, к.м.н., заведующий 9 травматолого-ортопедическим детским отделением ФГБУ НМИЦ ТО им. Приорова, Москва

34. Еремин Илья Игоревич, к.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского», Москва

35. Ефименко Анастасия Юрьевна, д.м.н., Заведующая лабораторией репарации и регенерации тканей, Института регенеративной медицины, Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

36. Зоткин Евгений Германович, д.м.н., Первый заместитель директора ФГБУ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва

37. Зубков Дмитрий Сергеевич, к.м.н. заместитель главного врача по КЭР ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», юристконсульт и старший преподаватель кафедры фундаментальной и прикладной медицинской деятельности МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

38. Калинин Евгений Борисович, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Сеченовского университета, Москва

39. Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., заведующий лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

40. Качесов Антон Владимирович, к.м.н., врач травматолог-ортопед ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Президент Российской Ассоциации хирургов стопы и голеностопного сустава, Нижний Новгород

41. Кенис Владимир Маркович, д.м.н., профессор, заместитель директора по инновационному развитию и работе с регионами, руководитель отделения патологии стопы, нейроортопедии, системных заболеваний, ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера», Санкт-Петербург

42. Кирилова Ирина Анатольевна, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России, Новосибирск

43. Князева Лариса Александровна, д.м.н., профессор, заведующая отделением инвазивной ревматологии «Медицинский центр №1» г. Курск

44. Ковалев Алексей Вячеславович, к.м.н., профессор Российской академии естествознания, заведующий лабораторией клеточных технологий и медицинской генетики ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» МЗ РФ, Москва

45. Колесников Ян Геннадьевич, врач-хирург, травматолог-ортопед, врач УЗИ, член РОХ, преподаватель-исследователь, МЦ «Эсма-МЕД», Москва

46. Колесов Сергей Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий 7 отделением патологии позвоночника ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава РФ, Москва

47. Колмаков Денис Олегович, к.м.н., врач-травматолог-ортопед ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва

48. Корнилов Николай Николаевич, д.м.н. ведущий научный сотрудник научного отделения патологии коленного сустава, профессор кафедры травматологии и ортопедии, заведующий клиническим отделением № 17 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена»,

49. Королев Андрей Вадимович, д.м.н., профессор президент Ассоциации спортивных травматологов, артроскопических и ортопедических хирургов, реабилитологов, Доктор медицинских наук, профессор, Главный врач, медицинский директор., Олимп Клиник Марс, Москва

50. Кочиш Александр Юрьевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и учебной работе ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава Российской Федерации, Санкт-Петербург

51. Кузьмина Владислава Игоревна, к.м.н., врач-травматолог-ортопед 16 травматолого-ортопедического отделения НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

52. Лазишвили Гурам Давидович, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Института Хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Заслуженный врач Российской Федерации, Москва

53. Литвина Елена Алексеевна, д.м.н., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения РФ., врач-травматолог-ортопед ГБУЗ ГКБ им. Ф.И. Иноземцева, ГКБ им. М. П. Кончаловского, Москва

54. Лычагин Алексей Владимирович, д.м.н., профессор, Директор клиники, Заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии катастроф д.м.н., зав. отделением травматологии, ортопедии Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

55. Макаров Максим Анатольевич, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», президент Ассоциации ревмоортопедов, Москва

56. Маланин Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», Волгоград

57. Минасов Булат Шамильевич, д.м.н. профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, Уфа

58. Минасов Тимур Булатович, д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ России, Уфа

59. Муханов Виктор Викторович, Руководитель Центра реабилитации, заведующий травматолого-ортопедическим отделением 2 ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

60. Наделяева Ирина Ивановна, магистр права, научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», начальник отдела исследований и разработок ГНЦ ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва

61. Найда Дарья Александровна, к.м.н., заведующий отделением биологической и хирургической реконструкции крупных суставов Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, Москва

62. Овсянкин Анатолий Васильевич, Главный внештатный специалист травматолог-ортопед МЗ РФ в Центральном федеральном округе, к.м.н., доцент, Главный врач ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации, Смоленск

63. Орлецкий Анатолий Корнеевич, д.м.н., профессор, заведующий 4 травматолого-ортопедическим отделением - спортивной и балетной травмы ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» МЗ РФ, заслуженный врач Российской Федерации, Москва

64. Очуренко Александр Алексеевич, д.м.н., профессор, начальник отдела организации оказания помощи, анализа и стратегического развития травматолого-ортопедической службы ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» МЗ РФ, Москва

65. Пастель Владимир Борисович, к.м.н., травматолог-ортопед, главный врач Клиники Музалевского, Саратов

66. Пашкова Екатерина Анатольевна, врач-травматолог-ортопед, НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

67. Призов Алексей Петрович, д.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, врач травматолог-ортопед ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Москва

68. Римашевский Денис Владимирович, к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии РУДН, Москва

69. Родина Марина Юрьевна, врач-ревматолог в медицинском центре «ТОНУС ПРЕМИУМ», врач-ревматолог, ГБУЗ НО ГКБ №5, Нижний Новгород

70. Сиразитдинов Саяр Дамирович, заведующий травматологическим центром, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела Республиканского научно-практического центра травмы ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», ассистент кафедры травматологии и ортопедии Казанского филиала РМАНПО, Казань

71. Сорокин Евгений Петрович, к.м.н., заведующий клиническим отделением № 15 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», доцент кафедры травматологии и ортопедии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, вице-президент общества стопы России, Санкт-Петербург

72. Суцук Евгений Александрович, к.м.н., доцент кафедры амбулаторной и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО Волгоградского ГМУ Минздрава России, врач-ревматолог ГБУЗ Клиническая поликлиника №1, Волгоград

73. Тарасов Николай Иванович, к.м.н., заведующий отделением травматологии и ортопедии ГБУ Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова ДЗ города Москвы, врач высшей категории, Москва

74. Таскина Елена Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории остеопороза, отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва

75. Торгашин Александр Николаевич, к.м.н., старший научный сотрудник центра метаболических остеопатий и опухолей костей ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Президент медицинской ассоциации по остеонекрозу, Москва

76. Тукаев Руслан Салихьянович, врач травматолог-ортопед Международного медицинского центра «Медикал Он Груп — Тюмень», Тюмень

77. Цискаришвили Арчил Важаевич, к.м.н., заведующий отделением последствий травм опорно-двигательной системы и гнойных осложнений № 5 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

78. Челнокова Наталия Валерьевна, к.м.н., врач-травматолог-ортопед Клинического госпиталя на Яузе, спортивный врач сборной России по эстетической гимнастике, Москва

79. Шигаев Евгений Станиславович, к.м.н., главный внештатный травматолог-ортопед МЗ РБ, заслуженный врач Республики Бурятия, ст. преподаватель кафедры госпитальной хирургии МИ БГУ, Заведующий отделением травматологии и ортопедии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко», Улан Уде

80. Шишкин Алексей Андреевич, к.м.н., ассистент кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры РНИМУ им Н.И. Пирогова, врач лечебной физкультуры и спортивной медицины Клиника Чайка, Москва.

Приложения к консенсусу

Приложение 1: образец информированного согласия

ИНЪЕКЦИОННЫЕ ПОЛИНУКЛЕОТИДЫ

Приложение № 2
к приказу Министерства
здравоохранения Российской Федерации
от 12 ноября 2021 г. № 1051н

Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство

Я, _____
(фамилия, имя, отчество (при наличии) гражданина либо законного представителя)

« ____ » _____ г. рождения, зарегистрированный по адресу: _____
(дата рождения гражданина либо законного представителя)

_____ (адрес регистрации гражданина либо законного представителя)

проживающий по адресу: _____
(указывается в случае проживания не по месту регистрации)

в отношении _____
(фамилия, имя, отчество (при наличии) пациента при подписании согласия законным представителем)

« ____ » _____ г. рождения, зарегистрированный по адресу: _____
(дата рождения пациента при подписании законным представителем)

_____ (в случае проживания не по месту жительства законного представителя)
даю информированное добровольное согласие на виды медицинских вмешательств, включенные в Перечень определенных видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача и медицинской организации для получения первичной медико-санитарной помощи, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2012 г. № 390н1 (далее — виды медицинских вмешательств, включенных в Перечень), для получения первичной медико-санитарной помощи/получения первичной медико-санитарной помощи лицом, законным представителем которого я являюсь (ненужное зачеркнуть), в том числе на медицинское вмешательство

_____ (название лекарственного препарата, медицинского изделия, или манипуляции с указанием локализации и техники введения препарата)

в _____
(полное наименование медицинской организации)

Мною правдиво и ответственно сообщена следующая информация о своём здоровье:

	Да	Нет
Есть ли у Вас повышенная чувствительность к препаратам полинуклеотидов?		
Если да, то в какой форме?		
Имеется ли у Вас кожная или иная инфекция в области, куда планируется инъекция?		
Если да, то какая?		
Имеются ли у Вас тяжёлые заболевания печени?		
Достигли ли Вы возраста 18 лет?		
Пояснения лечащего врача		

Смысл вопросов анкеты и пояснения врача мне понятны. Анкета заполнена мною лично.

Медицинским работником _____
(должность, фамилия, имя, отчество (при наличии) медицинского работника)

в доступной для меня форме мне разъяснены цели, методы оказания медицинской помощи, связанный с ними риск, возможные варианты медицинских вмешательств, их последствия, в том числе вероятность развития осложнений, а также предполагаемые результаты оказания медицинской помощи.

Возможные варианты описания:

Цели	Уменьшение боли, снижение воспаления мягких тканей, восстановление объёма движений в суставе, предотвращение рецидивов, др.
Методы оказания медицинской помощи	Лечебная физкультура, снижение веса, физиотерапия; приём лекарственных препаратов или фармаконутрицевтиков; введение в сустав протеза синовиальной жидкости, гиалуронатов, по показаниям - глюкокортикоидов, обогащенной тромбоцитами плазмы, минимально манипулированных продуктов: аутологичной стромально-васкулярной фракции; микронизированной жировой фракции, концентрата медуллярной крови, по показаниям - хирургическое лечение, др.
Возможные риски	• Развитие побочных эффектов и нежелательных явлений приёма лекарственных препаратов в соответствии с инструкциями по их медицинскому применению, • Осложнения хирургических и немедикаментозных методов лечения
Последствия отказа от манипуляций	Разрушение тканей сустава с утратой его подвижности, боль в области сустава, устойчивая деформация сустава, сдавление регионарных нервов и кровеносных сосудов с нарушением их функций и болевым синдромом в конечности, др.
Возможные осложнения	Инъекции могут привести к очень редким побочным реакциям: – боль в месте инъекции, скованность, ощущение жжения, покраснение или отёк колена, местные кожные реакции (сыпь, экзема) и зуд; – у пациентов с воспалительным остеоартритом – усиление воспаления в суставе; – усиление воспалительных реакций: ревматоидный или подагрический артрит. Даже при технически безупречном проведении внутрисуставной инъекции возможны следующие осложнения: – инфекция в месте введения и инфекции общего характера, – кровотечение, в т.ч. внутрисуставное, – повреждение сосудов и нервов в области сустава. Персонал предпримет всё возможное, чтобы избежать возможных осложнений
Предполагаемые результаты помощи	Уменьшение боли и улучшение функции сустава
Описание манипуляции	Инъекция делается в полость сустава однократно/многократно. Одновременно возможно лечить несколько суставов. При наличии выпота в суставе рекомендуется уменьшить его объём путём пункции (с последующим покоем и обкладыванием льдом). После окончания клинического эффекта инъекция может быть выполнена повторно.
Ожидаемый эффект манипуляции	Ограничением зоны повреждения хряща, улучшение смазочных функций синовиальной жидкости; противовоспалительный эффект, стимуляция ангиогенеза,
Рекомендации по режиму	Стерильная повязка может быть удалена через 4 часа после её наложения. В течение двух суток после вмешательства следует отказаться от тяжёлой физической нагрузки (например, игра в теннис, пробежки, длительная ходьба, пребывание в положении стоя)

ИНЪЕКЦИОННЫЕ ПОЛИНУКЛЕОТИДЫ

Мне разъяснено, что я имею право отказаться от одного или нескольких видов медицинских вмешательств, включенных в Перечень, или потребовать его (их) прекращения, за исключением случаев, предусмотренных частью 9 статьи 20 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Сведения о выбранном (выбранных) мною лице (лицах), которому (которым) в соответствии с пунктом 5 части 5 статьи 19 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» может быть передана информация о состоянии моего здоровья или состоянии лица, законным представителем которого я являюсь (ненужное зачеркнуть), в том числе после смерти:

(фамилия, имя, отчество (при наличии) гражданина, контактный телефон)

(фамилия, имя, отчество (при наличии) гражданина, контактный телефон)

(подпись)

(фамилия, имя, отчество (при наличии) законного представителя)

(подпись)

(фамилия, имя, отчество медицинского работника)

« _____ » _____ 20 ____ г.

Отказ от медицинского вмешательства

Я, _____ «__» _____ г. рождения,
(фамилия, имя, отчество (при наличии) и дата рождения гражданина либо законного представителя)

зарегистрированный по адресу: _____
(адрес места жительства гражданина либо законного представителя)

в отношении: _____ «__» _____ г. рождения
(фамилия, имя, отчество пациента, дата рождения при подписании отказа законным представителем)

при оказании мне (представляемому лицу) первичной медико-санитарной помощи в _____

_____ (полное наименование медицинской организации)

отказываюсь от следующих видов медицинских вмешательств, включенных в Перечень определенных видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача и медицинской организации для получения первичной медикосанитарной помощи, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2012 г. № 390н1: _____

_____ (наименование вида медицинского вмешательства)

Медицинским _____ работни-
ком: _____

_____ (фамилия, имя, отчество медицинского работника)

в доступной для меня форме мне разъяснены возможные последствия отказа от вышеуказанных видов медицинских вмешательств, в том числе вероятность развития осложнений заболевания (состояния) _____

_____ (указываются возможные последствия отказа от вышеуказанного (вышеуказанных) вида (видов) медицинского

_____ вмешательства, в том числе вероятность развития осложнений заболевания (состояния))

Мне разъяснено, что при возникновении необходимости в осуществлении одного или нескольких видов медицинских вмешательств, в отношении которых оформлен настоящий отказ, я имею право оформить информированное добровольное согласие на такой (такие) вид (виды) медицинского вмешательства.

_____ (подпись)

_____ (фамилия, имя, отчество гражданина или законного представителя)

_____ (подпись)

_____ (фамилия, имя, отчество медицинского работника)

«__» _____ 20__ г.

Плазма, обогащенная тромбоцитами. Консенсус

Консенсус прошел общественное обсуждение на V Конгрессе Ортобиология 2024

«Консенсусы в клинической практике» 19,20 апреля 2024 года

Межрегиональная общественная организация

«Общество регенеративной травматологии и ортопедии» – ОРТО

Общероссийская Общественная Организация «Ассоциация травматологов-ортопедов России» – АТОР

«Медицинская ассоциация специалистов по лечению и изучению остеонекроза» – МАПО

Цель консенсуса

В условиях небольшого количества исследований, посвященных применению плазмы обогащенной тромбоцитами (PRP - platelet-rich plasma, ОТП), в Российской Федерации, сложностей сравнения способов получения и вариантов ее клинического использования согласовать объединяющий документ по данному виду клеточной терапии, в котором отразить сведения по определению и характеристике метода, обозначить механизм действия, биологические эффекты, клиническую эффективность и безопасность при различных патологических состояниях, научные и клинические перспективы; дальнейшего изучения, обозначить юридические основы для внедрения терапии обогащенной тромбоцитами плазмой в клиническую практику.

Актуальность проблемы

Прогресс в области биомедицины и биотехнологий, привел к расширению спектра применения клеточной терапии, тканевой инженерии и аутологичных препаратов на основе компонентов крови с целью стимулирования регенераторных процессов при заболеваниях и посттравматических состояниях хрящевой, костной, мышечной и других тканей. Одним из распространенных методов, применяемых для повышения биологической активности различных типов клеток, является использование обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP). [1]

Интерес к восстановительным возможностям, которые дает применение PRP-терапии, неуклонно растет. Причиной этого является физиологичность и универсальность данного метода клеточной терапии, позволяющего задействовать внутренний регенераторный потенциал организма для того, чтобы добиться лечебного эффекта, повысить качество жизни и отсрочить или предотвратить хирургические вмешательства у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата, что отражается на экономических и социальных аспектах медицинской помощи. [2,3,4,55]

Определение

Обогащенная тромбоцитами плазма (PRP) представляет из себя аутологичную плазму с концентрацией тромбоцитов выше исходного уровня, содержащей высокий уровень факторов роста, которые проявляют анаболические свойства [6,7,8]. Помимо факторов ро-

ста, накапливаемых в α -гранулах, тромбоцит секретирует цитокины и биоактивные молекулы, оказывающие прямое или опосредованное иммуномодулирующее действие, в частности ингибирующие воспалительные и катаболические процессы, характерные для суставной среды при остеоартрите [9,10,11], хранит антибактериальные и фунгицидные белки, способные предотвращать развитие инфекций [60].

Тромбоцит является источником факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста бета (TGF- β 1 и β 2), инсулиноподобный фактор роста (IGF-I, II), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), эпидермальный фактор роста (PD-EGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и т.д., оказывающих широкий спектр биологических эффектов, стимулирующих регенераторные процессы на всех уровнях. При этом концентрация ростовых факторов линейно зависит от концентрации тромбоцитов в используемой PRP [56,57,59].

Дискуссия вокруг определения термина связана с различающимися подходами, часть из которых основана на определении термина с учетом количества тромбоцитов - плазма, содержание тромбоцитов в которой составляет 1 и более млн клеток на 1 мкл. [56, 57, 58], другой подход основан на определении PRP, как естественного концентрата аутологичных факторов роста крови. [5]

Методика получения

Существует два основных способа получения PRP, используемых в клинической практике, при этом в обоих случаях применяется метод центрифугирования.

Первый - с помощью простого лабораторного центрифугирования, когда скорость и время могут повлиять на окончательный продукт с точки зрения концентрации различных типов клеток.

Второй – использование разделительных сред с градиентом плотности -- устройств замкнутого цикла, которые позволяют приготовить PRP без чрезмерных манипуляций с кровью и фракциями клеток. [12]

Различные устройства и разные способы подготовки PRP позволяют получить отличные друг от друга клеточные продукты с точки зрения количества тромбоцитов, наличия эритроцитов, лейкоцитов, статуса активации тромбоцитов и так далее. [13,14] Таким образом, PRP-терапию следует рассматривать как «процедуру», требующую представления следующих параметров:

- Концентрация тромбоцитов и их общее количество являются ключевым параметром, определяющими биологический потенциал PRP, т.к. большинство факторов роста и других биоактивных соединений хранятся в их α - и плотных гранулах. Доказательств корреляции между количеством тромбоцитов, соотношением тромбоцитов по сравнению с цельной кровью, и клиническим исходом в настоящее время не выявлено. [15,16]. В норме активная секреция факторов роста инициируется процессом свертывания крови и начинается в течение первых 10 минут. Более 95% накопленных факторов роста секретируются тромбоцитом в течение первого часа. Считается, что тромбоциты способны ресинтезировать дополнительные факторы роста на протяжении последующих 7 дней своей жизни. Как только тромбоцит истощается и отмирает, макрофаги, мигрирующие в область благодаря получаемым от тромбоцитов сигналам, частично берут на себя их функции продолжая секретировать факторы роста. Таким образом важно наличие жизнеспособных тромбоцитов в составе PRP, количество которых определяет параметры регенераторного процесса. [65]
- Наличие лейкоцитов, которые, долгое время рассматриваются, как потенциально вредные, из-за высвобождения провоспалительных и катаболических медиаторов, таких как металлопротеиназы [17,18]. Имеются ограниченные клинические данные о сравнении продуктов PRP с высоким и низким содержанием лейкоцитов [19,20,21]. С одной стороны, лейкоциты являются источником ряда важных цитокинов и энзимов, таких, например, как интерлейкины IL-1 β и IL-6, а также фактора некроза опухоли (TNF- α), высвобождение которых приводит к провоспалительному ответу [22, 61, 62, 63]. С другой стороны в сыворотке, полученной из образцов PRP с высоким содержанием лейкоцитов в сравнении с аналогичным продуктом без содержания белых кровяных клеток был выявлен значимо больший уровень экспрессии таких биологически активных белков, как трансформирующий фактор роста бета (TGF- β 1) – более чем в 5 раз; тромбоцитарный фактор роста (PDGF-AB) – более чем в 5 раз; фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – более чем в 5 раз; эпидермальный фактор роста (EGF) – более чем в 5 раз. Эти данные говорят о том, что возможно не тромбоцитарные клеточные компоненты, которые связаны с PRP с высоким содержанием лейкоцитов, крайне важны для оптимальной функции тромбоцитов.
- Наличие эритроцитов: влияние эритроцитов на комплексное действие PRP до сих пор не выяснено и требует дальнейшего изучения. [23,24]
- Объем крови, используемый для получения PRP, который связан с объемом препарата для инъекции: чем больше начальный объем крови, тем большей концентрации клеток можно достичь в

минимальной единице объема клеточного продукта, в связи с тем, что концентрация ростовых факторов имеет линейную зависимость от концентрации тромбоцитов [56,57,59].

- Способ приготовления (количество центрифугирования, оборотов в минуту, время и другие параметры)
- Рекомендации по применению: использование в свежем - неизменном виде, или наличие замораживания.
- Рекомендации по проведению экзогенной активации тромбоцитов разными различными химическими веществами (хлорид кальция, тромбин, шарики полиакриламида и т.д.), а также время активации относительно последующей внутрисуставной инъекции PRP, которое может влиять на физическое состояние конечного клеточного продукта, а также на кинетику высвобождения факторов роста.
- Рекомендации по объему, количеству и кратности проведения инъекций PRP [25,26].

Классификация

Данные, касающиеся PRP, должны быть сопоставлены с данными, касающимися популяции пациентов, проходящих лечение, поскольку на реакцию может влиять широкий спектр характеристик пациента. Классификация должна одновременно включать данные о процедуре PRP, типе заболевания и особенностях клинического статуса самих пациентов. [27]

На основе консенсуса между основными международными лидерами мнений в этой области представлена новая классификация и минимальные требования к отчетности. Новая классификация состоит из: 1 - кода, который быстро идентифицирует и дает представление о типе PRP, используемом в каждом исследовании, на основе параметров, которые легко измерить; 2 - трех таблиц, которые используются в зависимости от исследования (*in vitro*, *in vivo* или клиническое), в которых подготовка, характеристика и применение PRP описаны кратко и структурированно. [27]

Код представляет собой последовательность из шести цифр, сгруппированных попарно, указывающих параметры концентрации тромбоцитов, чистоты клеточного состава PRP и сведения об активации тромбоцитов: N1N2-N3N4-N5N6.

Цифры N1 и N2 указывают на концентрацию PRP тромбоцитов по отношению к базальному уровню в крови.

Связав цифры N1 и N2 с концентрациями тромбоцитов в крови и в конечном продукте (2 = 200 000–300 000 или 4 = 400 000–500 000), просто вывести как концентрацию тромбоцитов, так и соотношение концентраций. Помимо предоставления информации о концентрации тромбоцитов и соотношении концентраций, общее количество введенных тромбоцитов также можно рассчитать простым умножением с учетом объема, введенного PRP.

Цифры N3 и N4 указывают на чистоту клеточного состава PRP, имея в виду отсутствие (0) или присутствие (1) эритроцитов и концентрацию лейкоцитов (0, 1, 2, 3...).

Цифры N5 и N6 относятся к сведениям об активации. N5 указывает, является ли активация эндогенной (0) или PRP активируется перед инъекцией (1). В N6 упоминается добавление хлорида кальция для активации (0 = нет, 1 = да). [27]

Учитывая, что предложенная в конце 2020 г. классификация является универсальным рабочим инструментом для научных и клинических исследований, для ее практического внедрения таблицы и пример алгоритма расчета приводятся в качестве приложения к данному консенсусу.

Представленная классификация при всем универсальном характере не учитывает некоторые особенности, связанные с определением концентрации аутологических факторов роста в PRP. Авторы новой классификации, считают, что это следующий этап стандартизации, который требует разработки в будущем. Различные технологии получения клеточных продуктов, активация, или ее отсутствие, использование консервантов, и другие составляющие конечных продуктов создают сложности на этапе принятия существующих методик PRP-терапии, и понимания ее сути, особенно при наличии многообразия терминологии: PRP, LPRP, PRF, PPP, PRC, PRGF, ACS, ACP, БоТП, ОТП, плазмотерапия и др. Тем более важно использование унифицированного варианта международной классификации, принятие его, как базисного для оценки имеющихся регенеративных продуктов на основе компонентов крови.

Принцип биологического действия

Принцип биологического действия PRP основан на биологических эффектах спектра ростовых факторов и других биологически активных белков, накапливаемых и выделяемых посредством α - и плотных гранул тромбоцитов.

Факторы роста, накапливаемые и секретируемые тромбоцитами посредством α -гранул, представляют собой группу полипептидов, являющихся триггерами различных процессов. К ним можно отнести эффекты стимулирования выработки коллагена и протеогликанов, являющихся основными компонентами внеклеточного матрикса хряща, а также образование самих клеток хрящевой ткани, стимулирование митотической активности фибробластов, подавление пролиферации лимфоцитов, активацию лейкоцитов и макрофагов (семейство TGF- β 1 и β 2 – трансформирующий фактор роста бета) [57, 70]; стимуляция деления и дифференцировки различных типов клеток, включая клетки мышечной, костной, хрящевой и соединительной ткани (семейство IGF-I, II – инсулиноподобные факторы роста); индуцирование хемотаксиса мезенхимальных стволовых клеток, моноцитов и фибробластов, усиление образования грануляционной ткани, стимулирование процессов регенерации поврежденных тканей

и деления различных типов клеток (семейство PDGF – тромбоцитарный фактор роста); индуцирование пролиферации эпителиальных и эпидермальных клеток, способствующей, в частности, сокращению сроков закрытия кожной раны, стимулирование ангиогенеза (семейство PD-EGF – эпидермальный фактор роста); регуляция проницаемости сосудистой стенки, улучшение кровоснабжения тканей за счет регулирующего влияния на ангиогенез (семейство VEGF – фактор роста эндотелия сосудов); стимуляция ангиогенеза, пролиферации фибробластов, синтезирующих коллаген и эластин, влияние на регенеративные процессы (bFGF – основной фактор роста фибробластов).

Несмотря на то, что в литературе больший акцент ставится на α -гранулы тромбоцитов, определенное влияние на состояние и регенеративные процессы оказывают аденозин, серотонин, гистамин и кальций, содержащиеся в плотных гранулах тромбоцитов. Аденозин – эндогенный нуклеозид, играющий важную роль во многих биохимических процессах, в частности обладает выраженным противовоспалительным эффектом за счет активации механизма защиты от воспалительного повреждения при взаимодействии с аденозиновым рецептором A_2 ($A_{2A}R$), является первичным цитопротектором, предотвращающим повреждение тканей. [66, 67]

Серотонин – медиатор моноаминов, увеличивает проницаемость сосудистой стенки, является хемотрактантом и стимулятором пролиферации фибробластов. Подавляя интерферон гамма ($IFN\gamma$) в очаге воспаления, оказывает модулирующее влияние на макрофаги, что необходимо учитывать при оценке влияния PRP на процессы воспаления и регенерации. [68]

Гистамин – биогенный амин, участвующий в местных иммунных ответах за счет увеличения проницаемости капилляров, и венул, благодаря сокращению эндотелиальных клеток, приводящих к нарушению функции фенестрированных диафрагм, закрывающих зазоры в эндотелиальной выстилке [10]. Кроме того, гистамин также оказывает активирующее влияние на макрофаги. [57]

Кальций, содержащийся в плотных гранулах тромбоцитов, необходим для пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, миграции эпидермальных клеток и регенерации в фазе ремоделирования. Т.к. кальций играет значимую роль при заживлении раны, его содержание в плотных гранулах и его доставку тромбоцитами в зону повреждения сложно переоценить. [69]

Тромбоциты также содержат фунгицидные и антибактериальные белки, лизосомальные гранулы, которые могут секретировать кислые гидролазы, катепсины D и E, эластазы и лизоцим, и, скорее всего, другие, еще не охарактеризованные молекулы, роль которых в заживлении тканей не должна быть недооценена. [28, 60]

Биологические эффекты

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали потенциальный положительный эффект PRP в стимуляции

клеточного анаболизма и регенерации тканей. Научное понимание эффектов PRP в последние годы, привело к трансформации точки зрения, в которой преобладало понимание эффектов стимуляции регенерации тканей к эффектам модуляции суставной среды, особенно на синовиальном уровне, когда подавляется дегенеративный процесс, вызванный хроническим воспалением, и одновременно улучшаются анаболические процессы. [34,35].

В сухожилиях PRP индуцирует пролиферацию сухожильных клеток наряду с индукцией ангиогенных факторов. Показано, что PRP оказывает анаболическое действие на клетки сухожилий, увеличивая общий синтез коллагена в теноцитах. [36]

PRP при повреждении связок также основывается на нескольких фундаментальных научных исследованиях, которые поддерживают применение факторов роста, увеличивающих синтез коллагена и ускоряющих заживление. Исследования PRP на медиальной коллатеральной связке животных показали улучшенное заживление и прочность на ранних стадиях острой травмы. Также показано, что PRP положительно влияет на регенерацию внутрисуставных связок, таких как передняя крестообразная связка (ACL). [36]

Способ активации

При отсутствии активации, активирующее действие *in vivo* происходит за счет эндогенного коллагена. Использование активаторов в виде тромбина или других биоматериалов, химических, или физических агентов имеет свои особенности и сказывается на эффективности клеточной терапии. Медицинское сообщество рассматривает активацию, как предмет дальнейших исследований. [28, 29,351]

Сохранность факторов роста

Важным параметром PRP является сохранение максимального количества жизнеспособных тромбоцитов, так как именно физиологически активные клетки являются источником факторов роста и других биологически активных веществ. Таким образом, эффективность PRP-терапии зависит от качественных характеристик и особенностей медицинской технологии приготовления препарата, эргономики и техники проведения процедуры. [30]

Максимальным эффектом обладают факторы роста и другие цитокины, секретируемые жизнеспособными клетками локально в месте инъекции, так как эти вещества переходят в активную форму в процессе взаимодействия с мембранными структурами тромбоцита.

Использование комплексных препаратов PRP в отличие от терапии отдельными факторами роста важно, потому что регуляторы действуют в биологически детерминированной пропорции, максимально близкой к естественной регуляции восстановительного процесса. [31,32,33]

Наличие сведений о клеточном и биохимическом составе PRP, полученной при использовании различ-

ных расходных материалов и технологий, является предметом дальнейших исследований. Агрессивный маркетинг новых биологических продуктов должен быть ограничен до тех пор, пока не будет достаточно данных о свойствах продуктов, их клинической эффективности и безопасности [27].

Консенсусная группа рекомендует соблюдению порядка подготовки научных и аналитических материалов в соответствии с новой классификацией, проведение исследований по каждому из представленных на Российском рынке технологических продуктов PRP, раскрывающих информацию о ее клеточном и биохимическом составе, функциональном состоянии клеток, наличии факторов роста, и других биоактивных молекул, их сохранности в готовых продуктах, состоянии альфа-гранул, сведений о применении веществ для активации тромбоцитов и других особенностях технологии.

Клиническая эффективность Остеоартрит.

На основании анализа клинических исследований по применению PRP-терапии при остеоартрите (ОА) за последние 10 лет можно говорить о постепенной эволюции взглядов от осторожной констатации факта наличия у PRP некоего лечебного потенциала до заключения об эффективности метода, позволяющего рекомендовать его в качестве терапии «второй линии» при недостаточной эффективности традиционных подходов к лечению заболевания, включающих назначение немедикаментозных методов и фармакологических препаратов.

Большинство исследований доказательного уровня было проведено с участием пациентов, страдающих ОА коленного сустава, в меньшей степени – тазобедренного, голеностопного и других крупных суставов.

По отношению к традиционным методам лечения PRP-терапия у пациентов с **ОА коленного сустава** показала лучший профиль безопасности [88,305] (**уровень доказательности - D5**). Что касается переносимости внутрисуставных инъекций на местном и системном уровнях, то введение PRP в коленный сустав в большинстве исследований не находит подтверждение в статистически значимом увеличении количества нежелательных явлений по сравнению с введением других лекарственных средств (уровень доказательности - A1a) [161,215,334]. Постинъекционный болевой синдром и отек коленного сустава наблюдаются у 5-10% пациентов после введения плазмы, а такие общие нежелательные явления как тахикардия, головная боль, потливость, тошнота, обморок встречаются в единичных случаях [116,329,334].

Снижение частоты местных нежелательных явлений после внутрисуставных инъекций связывают с обеспечением точного введения PRP в полость сустава, которое достигается применением флюороскопического или, более предпочтительного, УЗИ-контроля за расположением инъекционной иглы (**уровень дока-**

зательности - D5). В противном случае, при выполнении инъекций только с использованием анатомических ориентиров ошибочное введение может наблюдаться в 10-30% случаев [85,104,184].

Несмотря на установленное противовоспалительное действие PRP, проведение внутрисуставных инъекций в период обострения ОА коленного сустава не вызывает такой поддержки, как введение кортикостероидов. Однако в ряде клинических исследований после введения PRP было убедительно показано уменьшение отека, проявления синовита и снижение содержания медиаторов воспаления в синовиальной жидкости [71,145,221,332].

Предварительное удаление экссудата из коленного сустава способствует более быстрому уменьшению боли и восстановлению функции, наряду с нежелательным разбавлением вводимой PRP [184].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что внутрисуставное введение PRP позволяет уменьшить выраженность болевого синдрома и улучшить функцию при ОА коленного сустава II и III стадий по классификации Kellgren-Lawrence [75,76,116,126,159,161,183,184,215,284,285,334] (**уровень доказательности A1a**).

Терапевтический эффект PRP выражен гораздо в меньшей степени при терминальных стадиях ОА коленного сустава (IV стадия по классификации Kellgren-Lawrence, IV, V стадии по классификации Ahlback) по сравнению с промежуточной стадией, остается выше эффекта плацебо через 6 месяцев, а спустя 3 месяца сравним с таковым после введения кортикостероидов [74,76,116,222,269,275] (**уровень доказательности - B3b**).

В ряде случаев PRP-терапия может быть успешно использована в лечении пациентов с терминальными стадиями ОА, особенно при невозможности проведения хирургического лечения в связи с высоким риском декомпенсации тяжелых сопутствующих заболеваний или отказом от такого вида лечения [184,222,269,275] (**уровень доказательности B2b**).

С учетом имеющихся ограничений, связанных с разнородностью методик получения и отсутствием стандартизации PRP, в большинстве рандомизированных и плацебо - контролируемых исследований отмечается более высокая эффективность внутрисуставных инъекций плазмы по сравнению с 0,9% NaCl в сроки от 6 до 12 месяцев после лечения [183,222,343, 357].

Сообщается также, что PRP-терапия имеет лучший прогноз с точки зрения клинического улучшения по сравнению с пероральным приемом нестероидных противовоспалительных средств и сопоставима по эффективности с внутрисуставным введением кортикостероидов через 3 месяца, превосходя этот метода лечения в более долгосрочной перспективе [185,224].

Результаты внутрисуставного введения PRP или препаратов гиалуроновой кислоты при ОА коленного сустава оказываются сравнимыми между собой или несколько лучше через 6 и 12 месяцев и более после PRP-

терапии [71,159,161,163,171,176,185,186,215,277,285,334,358,359,357].

Изменения количества вводимых с плазмой тромбоцитов, факторов роста и цитокинов, кратности внутрисуставных инъекций PRP способно оказывать влияние на эффективность лечения (**уровень доказательности - C4**). Однако, если между количеством тромбоцитов и факторов роста в PRP существуют корреляционные взаимоотношения, то корреляция между содержанием тромбоцитов и эффективностью лечения прослеживается не во всех случаях [147,156,161,163,171,276,296, 334].

В отдельных публикациях есть указания на лучшие клинико-функциональные результаты при использовании экзогенной активации [360] (**уровень доказательности - B2b**).

Объем вводимой плазмы при ОА коленного сустава за 1 инъекцию сегодня варьирует от 2,5 до 8 мл (5 мл в среднем) и в недалекой перспективе будет определяться, исходя из содержания PRP и с учетом стандартизированных протоколов её получения [156,257].

PRP-терапия при ОА коленного сустава может включать от 1 до 3 инъекций с интервалом от 1 до 4 недель (**уровень доказательности - A1a**). Несмотря на относительно высокий уровень доказательности, единого мнения по этому вопросу до сих пор не сформировалось. Инъекционный протокол, заимствованный из рекомендаций по введению препаратов гиалуроновой кислоты, оказался весьма полезным на этапе внедрения метода. Современные исследования подтверждают более высокую клиническую эффективность 3-х и более инъекций PRP перед 1 или 2 инъекциями с интервалом в 1-4 недели, в том числе касающуюся и увеличения продолжительности действия [12,149,156,184,222,313, 361].

Внутрикостное или комбинированное внутрисуставное и внутрикостное введение PRP в нескольких исследованиях рассматривается как более эффективный подход к обезболиванию у пациентов с терминальными стадиями ОА по сравнению с внутрисуставными инъекциями плазмы. Статистически значимые преимущества комбинированного способа применения ОТП могут сохраняться через 6 и 12 месяцев после инъекций [72,78,120,338] (**уровень доказательности - B3b**).

Доступно только одно РКИ, в котором сравнивались результаты комбинированного внутрисуставного и внутрикостного введения PRP с внутрисуставными инъекциями, не продемонстрировавшее различий в эффективности на средних сроках наблюдения при ОА коленного сустава III стадии по классификации Kellgren-Lawrence [362].

В качестве предикторов, оказывающих влияние на результаты PRP-терапии при ОА коленного сустава, в отдельных работах указываются возраст, масса тела, и физическая активность пациентов [184,195,275,276,289,343] (**уровень доказательности - C4**).

Отрицательные корреляции с возрастом объясняются снижением содержания факторов роста и, возможно, индукцией в хондроцитах катаболического клеточного фенотипа [169,214,244].

Негативное влияние излишней массы тела находит подтверждение в нескольких когортных исследованиях и пока не прослеживается в сравнительных рандомизированных исследованиях [203,289,343].

Наличие взаимосвязи между разными уровнями физической активности пациентов и эффективностью PRP-терапии представляется весьма вероятной и, очевидно, станет предметом пристального внимания к себе в ближайшие годы [184].

Характеристики получаемой PRP оказывают влияние на результаты лечения ОА коленного сустава (**уровень доказательности - D5**). Многокомпонентный состав PRP и сложности в определении влияния каждого из представленных в плазме факторов на гомеостаз сустава объясняют посредственный уровень доказательности. Тем не менее, имеющиеся данные о невысокой и, даже, обратной эффективности PRP с более чем пятикратным увеличением содержания тромбоцитов и высоким содержанием лейкоцитов, не могут оставаться без внимания [216].

Применение PRP с высоким содержанием лейкоцитов сопровождается возрастающим риском развития таких нежелательных явлений, как постинъекционный болевой синдром и отек коленного сустава. Также высказываются предположения о большей клинической эффективности PRP с низким содержанием лейкоцитов [358]. Справедливости ради, следует отметить, что заключение о предпочтительном использовании PRP с низким содержанием лейкоцитов поддерживается не во всех исследованиях, однако статистически значимое улучшение клинических показателей по сравнению с плацебо или гиалуроновой кислотой чаще характеризует именно этот тип плазмы [146].

Установленные в исследованиях клинические эффекты, характеризующие PRP-терапию при ОА коленного сустава, по идее, следует ожидать и при введении плазмы в другие пораженные этим заболеванием суставы, но полностью экстраполировать полученные результаты на все суставные локализации не представляется возможным.

В отдельных рандомизированных исследованиях подтверждается безопасность и наличие у PRP-терапии симптоматического эффекта при **ОА тазобедренного сустава**, который может сохраняться в сроки от 6 до 12 месяцев после внутрисуставных инъекций. Однако очевидных преимуществ по сравнению с внутрисуставным введением препаратов гиалуроновой кислоты не отмечается [213,270,292,340,346] (**уровень доказательности - B2b**). Наиболее заметный обезболивающий и функциональный эффекты после внутрисуставного введения PRP ожидаются в первые 1-3 месяца [164,182,340,346, 359].

Отсутствие согласованной позиции по применению PRP-терапии при ОА тазобедренного сустава во мно-

гом объясняется противоречивыми и непоследовательными результатами клинических исследований, в том числе и теми из них, которые вообще не обнаруживают статистически значимых различий между сравниваемыми группами пациентов, которым вводились PRP, физиологический раствор NaCl, кортикостероиды или гиалуроновая кислота [187, 360].

Одной из основных причин отсутствия достоверной информации об эффективности PRP-терапии при **ОА голеностопного сустава** считается значительно меньшая распространенность заболевания (около 3,4%), по сравнению с ОА коленного и тазобедренного суставов. Поиск в литературных источниках ограничивается только несколькими когортными исследованиями, включающими от 5 до 20 пациентов со сроками наблюдения от 6 до 17 месяцев [91,132,304]. Представленные в них результаты обнадеживают заключением о безопасности, достижением уменьшения болевого синдрома и улучшения функции голеностопного сустава, а также перспективами проведения многоцентрового рандомизированного исследования [266, 361]. Последний метаанализ, посвященный оценке эффективности внутрисуставных инъекций при ОА голеностопного сустава, не выявил различий в уровне обезболивания между PRP и гиалуроновой кислотой через 12 месяцев после лечения [166] (**уровень доказательности - B3a**). РКИ, оценивающее эффективность введения PRP в сравнении с плацебо, не выявил статистически значимой разницы на сроке 52 недели [362].

Первый положительный опыт применения PRP при **ОА плечевого сустава** был представлен в 2013 году - после трех внутрисуставных инъекций болевой синдром у 62-летней пациентки уменьшился в 6 раз, а оценка по шкале DASH снизилась с 65 до 5 баллов с сохранением достигнутого результата на протяжении 42 недель наблюдения [168]. К сожалению, до настоящего времени серьезных исследований в этом направлении проведено не было, а имеющиеся публикации представляют собой описание отдельных клинических случаев, по которым невозможно судить о наличии клинического эффекта [168,303].

В имеющихся РКИ было показано, что PRP является эффективным средством для снижения боли и улучшения функции при ОА плечевого сустава с преимуществом перед кортикостероидами, особенно при длительном наблюдении, и без различий по сравнению с гиалуроновой кислотой [363,364].

Подобным образом пока обстоит дела с клиническими исследованиями результатов применения PRP-терапии при **ОА локтевого, лучезапястного суставов, акромиально-ключичного сочленения**, а также **мелких суставов кисти и стопы** [204,316,327].

Асептический остенекроз.

Биологические эффекты PRP-терапии, такие как стимулирование ангиогенеза, противовоспалительное действие и предотвращение развития апоптоза, вызванного применением кортикостероидов, позволяют

рассматривать возможность применения этого метода в лечении локального асептического остеонекроза, особенно на ранних стадиях заболевания [337].

Представленные немногочисленные описания серий клинических наблюдений свидетельствуют об ограниченной эффективности внутрисуставного или внутрикостного введения PRP. Отмечено, что обезболивающее действие, некоторое улучшение функции и опороспособности нижней конечности сохраняются непродолжительное время - в течение нескольких месяцев наблюдения. Поэтому более перспективным считается реализация биологических эффектов PRP посредством дополнения других консервативных или хирургических методов лечения [177,200,317,337] (**уровень доказательности - C4**).

В ряде когортных и нескольких сравнительных исследований, связанных с асептическим некрозом головки бедренной кости, PRP используется для внутрикостного введения в качестве дополнения к аутологичному концентрату костного мозга, стромально-васкулярной фракции жировой ткани, в сочетании с декомпрессией головки бедренной кости или пластикой аутологичными, синтетическими костными трансплантатами после декомпрессии. Положительные результаты подобных комплексных процедур заключаются в существенном уменьшении выраженности болевого синдрома, улучшении функции тазобедренного сустава, уменьшении рисков перехода заболевания в стадию импрессионного перелома и коллапса головки бедренной кости, а также в отдалении сроков эндопротезирования тазобедренного сустава. Однако непосредственный вклад PRP в эффективность указанных комплексных методов лечения нуждается в более глубокой доказательной базе [94,130,306,317,319].

Хронические тендинопатии.

Особые свойства PRP позволяют рассматривать этот продукт крови как возможный стимулятор физиологических и репаративных процессов в ткани сухожилий, который можно в равной степени использовать как при консервативном, так и хирургическом лечении тендинопатий различных локализаций.

Следует отметить, что, в целом, результаты клинических исследований по применению PRP при различных формах тендинопатий выглядят не столь определенно, как их экспериментальные эквиваленты. Вероятной причиной может быть разнообразие содержания получаемой PRP и протоколов применения плазмы, с чем также связан относительно низкий методологический уровень большинства исследований. Нельзя не учитывать также особенности разных сухожилий с их анатомическими и биомеханическими характеристиками [261,321].

Среди известных нозологических форм PRP-терапия чаще находит применение при тендинопатии связки надколенника, Ахиллова сухожилия, вращательной манжеты плечевого сустава, латерального эпикондилита, плантарном фасциите; в меньшей степени - при тендинопатии сухожилий малоберцовых мышц, задней большеберцовой мышцы и ряда других локализаций.

Результаты лечения **тендинопатии связки надколенника** с помощью PRP показали полную безопасность и пригодность метода для уменьшения боли и улучшения функции нижней конечности, в том числе и в тех случаях, когда другие нехирургические методы оказались недостаточно эффективными [205,228,261] (**уровень доказательности - B3a**).

Курс лечения составляет от 1 до 3 внутрисухожильных инъекций в объеме 3-6 мл плазмы с интервалом 2-3 недели, предпочтительно под УЗИ контролем [92,333,258]. Не бесспорным считается заключение о том, что более благоприятные, устойчивые в достигнутом уровне и продолжительные по времени результаты PRP-терапии наблюдаются после неоднократных (2 или 3) инъекций [228,246].

Симптоматическое улучшение почти у 80% пациентов продолжается более 6 месяцев, а по данным ряда исследований остается стабильным до 12-48 месяцев наблюдения и не зависит от методов проведенного ранее лечения [92,189,233,258]. Находит поддержку использование PRP с высоким содержанием лейкоцитов [323]. Отрицательное влияние на результаты PRP-терапии оказывают длительные сроки сохраняющегося болевого синдрома до начала лечения и двухсторонний характер заболевания [92,258].

В метаанализе 2022г. не было выявлено статистически значимой разницы между результатами лечения с использованием PRP-терапии и другими инъекционными методами (введение гиалуроновой кислоты, стволовых клеток, введение физиологического раствора и кортикостероидов под УЗИ-контролем в большом объеме, инъекции «сухой иглы») при лечении тендинопатии надколенника на всех сроках наблюдения [365]. Описанный мета-анализ отличается от ранее проведенных систематических обзоров, демонстрировавших предпочтительные результаты лечения с использованием PRP в сравнении с другими инъекционными методами [202, 366,367,368]. Следует отметить, что ранее опубликованные систематические обзоры либо включали малое количество РКИ, либо рассматривали все тендинопатии нижних конечностей без количественного анализа, либо включали серии случаев и сравнительные исследования, где инъекции PRP также проводились в контрольной группе, что затрудняет анализ данных. Ряд авторов так же демонстрируют значительное преимущество PRP по сравнению с экстракорпоральной ударно-волновой терапией, что соотносится с данными предшествующих обзоров. [369]

В большинстве опубликованных исследований инъекционное лечение сопровождается программой реабилитации и в целом сочетание PRP-терапии с упражнениями лечебной физической культурой, в том числе эксцентрическими упражнениями, имеет позитивную направленность [187,229].

В то же время нельзя оставлять без внимания описанные в одном из исследований единичные осложнения, связанные с PRP-терапией - утолщение связки надколенника, усиление болевого синдрома, остеолиз нижнего полюса надколенника [293].

Анализ результатов PRP-терапии у пациентов с **тендинопатией Ахиллова сухожилия** (средняя часть, от 2 до 7 см выше области прикрепления к пяточной кости) встречается с теми же ограничениями, которые на сегодняшний день свойственны попыткам объективизации данных в отношении эффективности тендинопатии других локализаций. К ним можно отнести вариабельность терапевтических протоколов, малое количество исследований с высоким уровнем доказательности, расхождение результатов, полученных в когортных и контролируемых исследованиях [160,223,247,261,265,330]. Если в ряде неконтролируемых проспективных и ретроспективных исследований PRP-терапия показывает очень обнадеживающие результаты в сроки 6, 12, 24 недели и 1 год наблюдения с возвращением почти 90% пациентов к занятиям спортом, то заключения рандомизированных исследований, систематических обзоров и мета-анализов выглядят гораздо сдержаннее [79,82,181,189,241,272,301,347,370,371,372]. Более того, в некоторых из них на фоне симптоматического улучшения в обеих группах сравнения не обнаруживаются как различия в результатах после введения плазмы или физиологического раствора NaCl, так и какие-либо изменения толщины, степени неоваскуляризации и структуры Ахиллова сухожилия [160,192,223,230,265,348].

PRP-терапия при тендинопатии Ахиллова сухожилия, как правило, осуществляется в форме одной или нескольких внутрисухожильных или (и) околосухожильных инъекций, с использованием техники введения через одну или несколько инъекционных игл, в объеме 4-6 мл, преимущественно под УЗИ-контролем, с интервалом 7-14 дней [82,144,236,264,272,301].

Статистически значимой зависимости результатов PRP-терапии от применения плазмы с высоким или низким содержанием лейкоцитов не прослеживается [172].

Весьма вероятно, что проведение PRP-терапии совместно с лечебной физической культурой и физиотерапией (например, чрескожной ударно-волновой терапией) повышает эффективность лечения тендинопатии Ахиллова сухожилия по сравнению с традиционной реабилитацией в качестве монотерапии [131,144,198].

Учитывая недостаточную доказательную базу положительного воздействия, инъекции PRP не рекомендуются использовать на начальных этапах лечения тендинопатии Ахиллова сухожилия или в качестве терапии «первой линии» [192,223,265] (**уровень доказательности - B2b**).

Среди различных методов консервативного лечения **эпикондилита наружного мыщелка плечевой кости** (латеральный эпикондилит, «локоть теннисиста») локальное введение кортикостероидов считается «золотым стандартом», хотя в последнюю декаду инъекции PRP, инициирующей развитие во многом противоположных биологических эффектов при тендинопатии, становятся не менее популярными.

Инъекции PRP в объеме 2-3 мл осуществляются в область сухожилий, преимущественно короткого лучевого разгибателя кисти, прикрепляющихся к наружному надмыщелку плечевой кости, или (и) околосухожильно, как правило, однократно или двухкратно с интервалом от 7-10 дней до 4 недель [96,118,180,341].

Нет однозначного мнения относительно рекомендованного содержания лейкоцитов: отдельные авторы рекомендуют применение плазмы с высоким содержанием лейкоцитов [136,253], при этом существующие систематические обзоры не демонстрируют существенной разницы между использованием PRP с высоким и низким содержанием лейкоцитов [373,374].

УЗИ контроль помогает расположить кончик инъекционной иглы точно в зоне повреждения сухожилия короткого лучевого разгибателя кисти. Однако требуется достаточный опыт для правильной интерпретации изображений и успешного выполнения манипуляции [89,197]. Средние сроки ограничения физических нагрузок и занятий спортом составляют 4 месяца [114].

Сравнительная оценка результатов лечения с использованием кортикостероидов и PRP, за некоторым исключением [114,180,341], свидетельствует о преимуществах ортобиологического подхода [158,180,231,261,282,290,356] (**уровень доказательности - A1a**).

Быстро наступающий положительный эффект после однократного введения кортикостероида оказывается менее продолжительным по сравнению с инъекцией PRP. В первые 4-8 недель обезболивающее действие кортикостероидов и сопряженное с ним улучшение функции верхней конечности могут превосходить результаты, достигаемые введением PRP, но через 24-26 недель эффективность плазмы начинает преобладать [158,175,231,242,287,290,375,376,377,378]. На протяжении последующих 1-2 лет повторение манипуляции с использованием кортикостероидов требуется чаще, чем аналогичное введение плазмы [98,152,231,290,356].

Существует и другой взгляд на хронологию развития обезболивающего действия PRP, согласно которому наиболее выраженный эффект, превосходящий таковой после введения кортикостероидов или цельной аутокрови, ожидается не только в краткосрочной перспективе - через 2-3 месяца после инъекции, но также по прошествии 1 года с момента начала лечения [242,280].

В других клинических группах пациентов с латеральным эпикондилитом результаты PRP-терапии имеют непостоянные преимущества при сравнении с локальным введением анестетика бупивакаина [158,202,219], физиологического раствора NaCl [96,180], цельной аутологичной крови [170,193,281]. В последних исследованиях в небольших группах пациентов эффективность введенной в область латерального надмыщелка цельной крови была сравнима с таковой после инъекции PRP и возможно свидетельствует о достаточности условно нормальной концентрации тромбоцитов в крови для реализации лечебного воздействия.

Сравнение результатов PRP-терапии и чрескожной ударно-волновой терапии в лечении пациентов с латеральным эпикондилитом не выявило очевидных преимуществ одного из методов в течение 2 лет наблюдения [100]. Сочетание же инъекций плазмы с множественным прокалыванием сухожилий инъекционной иглой («needling») демонстрирует преимущества перед физиотерапией [268,300].

В нескольких исследованиях показан сравнимый или даже несколько лучший обезболивающий и функциональный эффект PRP-терапии по сравнению с открытым дебридментом на протяжении 1 года наблюдения и артроскопическим релизом в ранний и среднесрочный периоды наблюдения (до 2 лет) [81,93,286,379].

Несмотря на наличие исследований с достаточно высоким уровнем доказательности, свидетельствующим в пользу применения PRP, в отношении ее эффективности при латеральном эпикондилите сохраняется некая неопределенность, которая связана с уже обсуждавшимися выше ограничениями существующих исследований. Разрешить ее предполагается путем проведения рандомизированных плацебо-контролируемых исследований в больших группах пациентов.

В литературных источниках представлены различные методы лечения **эпикондилита внутреннего мыщелка плечевой кости** (медиальный эпикондилит, «локоть гольфиста»), однако согласованного единого алгоритма до сих пор не существует [253,322,344] (**уровень доказательности - D5**). Предлагаемые лечебные подходы не рассматривают PRP-терапию в качестве одного из методов лечения вследствие отсутствия достаточного количества исследований и сложностей интерпретации их результатов [253,320]. Согласно отдельным работам, однократная или несколько инъекций PRP в объеме от 1-2 мл могут оказаться успешными в лечении медиального эпикондилита и превосходить результаты применения кортикостероидов через 6 месяцев наблюдения [98].

Совсем небольшой положительный опыт использования PRP, подтвержденный МРТ-визуализацией, отмечен в малых групповых исследованиях у пациентов с **тендинопатией дистального сухожилия двуглавой мышцы плеча** [314,350] (**уровень доказательности - D5**).

Ввиду близости патоморфологических изменений, клинических и диагностических признаков, алгоритм лечения **тендинопатий вращательной манжеты плеча**, практически, полностью соответствует таковому **при частичных (неполнослойных) повреждениях ее сухожилий** [128,226,259,274,318]. Поэтому эти две нозологические формы в классификациях нередко объединяются в едином блоке «тендинопатии» и в клинических исследованиях рассматриваются совместно, в том числе при изучении эффективности PRP-терапии.

PRP-терапия при тендинопатиях вращательной манжеты плеча, согласно результатам нескольких рандомизированных контролируемых исследований, может вносить положительный вклад в уменьшение болевого синдрома и улучшение функции плечевого сустава [115,136,259] (**уровень доказательности - B2b**).

Инъекции PRP в объеме 2-5 мл проводятся в подакромиальное пространство, преимущественно, под контролем УЗИ, кратностью от 1 до 3 инъекций с интервалом от 2 до 4 недель [128]. Используется также техника внутрисухожильного введения плазмы - в УЗИ-гипоэхогенную зону сухожилия, в этом случае инъекция выполняется однократно [190]. Сравнительная эффективность внутри- и околосухожильных инъекций плазмы при тендинопатии вращательной манжеты плечевого сустава еще не изучена [136]. Рекомендуется использовать плазму с высоким содержанием лейкоцитов, хотя последнее обстоятельство и его клинические преимущества принимаются не безоговорочно и могут стать причиной существенного усиления болевого синдрома в первые несколько дней после манипуляции [167,201,294]. Одинаковым образом применяется активированная CaCl₂ или экзогенным тромбином и неактивированная плазма, преимущества одной формы над другой не так очевидны [330].

Наличие лечебного действия у PRP при тендинопатиях вращательной манжеты подтверждается превосходящей эффективностью нескольких инъекций плазмы, выполненных через 4 недели над плацебо в форме инъекций «сухой иглой» по истечению 6 месяцев наблюдения [128]. Напротив, введение физиологического раствора NaCl у пациентов из группы сравнения не во всех исследованиях проявляется статистически значимой разницей в результатах лечения [274].

В отдельных исследованиях указывается на значительное уменьшение интенсивности болевого синдрома в плечевом суставе (в 5-7 раз) после введения PRP, сохраняющееся в течение 3 месяцев и более после лечения, высокий процент (до 94%) удовлетворенности пациентов, а также положительные структурные изменения в ткани сухожилий вращательной манжеты по данным УЗИ и МРТ исследований [73,150].

Данные систематических обзоров и мета-анализов демонстрируют, что кортикостероиды обладают лучшей эффективностью в краткосрочной перспективе, тогда как PRP – на более долгих сроках наблюдения [380,381]. Сравнение результатов применения PRP-терапии и инъекций кортикостероидов показывает большую эффективность последних в первые 3-6 недель после введения, тогда как уменьшение боли и улучшение функции плечевого сустава в сроки 24 недели и более в лучшей степени достигается применением PRP [115]. Подобное заключение, но с указанием на преимущества PRP в более ранние сроки (до 12 недель) и приблизительно равным клиническим эффектом с кортикостероидами к 24 неделям после инъекций приводится и в ряде других сравнительных исследований [134,318]. Кроме того, PRP-терапия, в отличие от введения кортикостероидов, не оказывает системного воздействия и не вызывает дистрофических изменений, уменьшающих прочностные характеристики сухожилий [133,135,179].

В метаанализе, оценивающем результаты PRP-терапии в сравнении с физиотерапией, инъекциями плацебо и отсутствием лечения, было продемонстрировано превосходство PRP в улучшении боли в среднесрочной перспективе, в то время как с точки зрения функции не наблюдалось существенной разницы [382].

При сопоставлении с лечебной физической культурой PRP-терапия оказалась более предпочтительной в первые 3 месяца после инъекций у пациентов с тендинопатией вращательной манжеты плечевого сустава [294].

С другой стороны, в одном из последних систематических обзоров, в который были включены рандомизированные исследования с различными группами сравнения по отношению к PRP-терапии, высказывается сомнение в ее эффективности в краткосрочной перспективе, особенно тогда, когда в противопоставляемых группах пациентов применяется специализированный комплекс лечебной физической культуры [226] (**уровень доказательности - A2a**).

Несмотря на неоднозначность результатов проведенных на сегодняшний день исследований можно утверждать, что инъекции PRP являются безопасными, а также рассматривать их как альтернативу инъекциям кортикостероидов при тендинопатии вращательной манжеты плечевого сустава у некоторых пациентов [111,136].

Потенциал PRP-терапии в качестве местного инъекционного метода лечения **подошвенного фасциита** позволяет уменьшить риски, связанные с инъекциями кортикостероидов, такие как атрофия жировой клетчатки подошвенной поверхности стопы или разрыв подошвенного апоневроза [224].

PRP в объеме 2-6 мл вводится, как правило, однократно, в область подошвенного апоневроза после обезболивания кожи и подкожной клетчатки раствором анестетика с использованием техники одного доступа и нескольких (до 4-5) проколов инъекционной иглой. УЗИ- контроль предпочтителен, но на практике применяется не систематически [174,283,291].

Высокое или низкое содержание лейкоцитов в PRP не оказывает влияние на результаты лечения в сроки 3 и 6 месяцев после однократных инъекций [331].

Применение PRP-терапии в качестве основного метода лечения подошвенного фасциита в контролируемых исследованиях демонстрирует достоверно лучшие результаты по сравнению с плацебо - введением физиологического раствора NaCl [83,112].

В нескольких последних метаанализах сделано заключение о сравнимости или некотором предпочтении результатов локального введения PRP по отношению к инъекциям кортикостероидов и предложение рассматривать PRP-терапию в качестве альтернативного метода лечения подошвенного фасциита [83,84,102,112,124,220,248,331] (**уровень доказательности - A2f**).

Тем не менее, заключение о более высокой степени обезболивания после PRP-терапии по сравнению с применением кортикостероидов и сохранение достигнутого результата в среднесрочной и отдаленной перспективе не находит бесспорной поддержки во всех исследованиях [174].

В некоторых работах отмечено сравнимое или несколько более эффективное уменьшение болевого синдрома и улучшение функции стопы в ранние сроки после введения PRP с сохранением достигнутых результатов в течение 6 месяцев наблюдения [83,102,112,123,124,194,208,209,220,291,325].

Сравнительные исследования эффективности PRP-терапии с другими методами лечения плантарного фасциита в течение 6 месяцев наблюдения свидетельствуют о более благоприятных или близких результатах применения плазмы по отношению к пролотерапии, чрескожной ударно-волновой терапии, физиотерапии в сочетании с кинезиотерапией [117,199,298,383].

Интересно, что в одном РКИ использовали МРТ-визуализацию, чтобы предсказать, могут ли какие-либо специфические особенности повлиять на исход применения PRP и инъекций кортикостероидов. Полученные данные свидетельствовали о том, что инъекции стероидов были эффективны только в ситуациях, когда начальная толщина фасции составляла более 7 мм, тогда как PRP-терапия была эффективна независимо от толщины [384].

В целом, в большинстве аналитических обзоров по применению PRP-терапии при плантарном фасциите констатируется невысокое качество исследований, существующий риск предвзятости, использование различных протоколов получения PRP, что снижает достоверность результатов и пока требует к ним осторожного отношения.

Повреждения мышц.

Исследования PRP-терапии в лечении **повреждений мышц** (мышцы-сгибатели голени, икроножная мышца, четырехглавая мышца бедра) не приводят однозначных доказательств в пользу клинической эффективности метода и оптимизации репаративного процесса [136] (**уровень доказательности - A2a**).

Введение PRP в объеме 2-5 мл чаще всего осуществляется однократно в первые 5-14 дней после травмы, под контролем УЗИ, в область повреждения мышцы, с (или без) эвакуацией гематомы [263,273,352].

Вопрос о предпочтительном использовании PRP с высоким или низким содержанием лейкоцитов остается открытым, имеются данные о сходном положительном влиянии PRP с высоким и низким содержанием лейкоцитов на пролиферацию миобластов [385]. Но возможное усиление воспалительного процесса в области острого повреждения в случае введения плазмы с высоким содержанием лейкоцитов все же оказывает влияние на выбор методики ее получения [139,251,263,271,273].

В отдельных исследованиях представлены положительные результаты после инъекций PRP в область повреждения мышц при отсутствии каких-либо побочных эффектов [251,263,271,273,352].

Ряд сравнительных, в том числе рандомизированных исследований, указывают на более короткие сроки восстановления пациентов и возвращение их к занятиям спортом после инъекций PRP в сочетании со специальной программой реабилитации по сравнению с группой пациентов, которым проводилось только аналогичное реабилитационное лечение. Согласно результатам этих исследований, локальное введение плазмы значительно уменьшает выраженность болевого синдрома и несколько снижает риски повторных повреждений мышц [139,155,271,336]. При этом структурные характеристики в области поврежденных мышц после PRP-терапии не претерпевают каких-либо отличительных положительных изменений [271].

Отдельные когортные исследования демонстрируют статистически значимое уменьшение времени возврата к спорту после аспирации гематомы и инъекций PRP при повреждении мышц-сгибателей голени [386,387]. Исследования, изучающие повреждения четырехглавой и икроножной мышц, показали схожие результаты [388].

Сравнение инъекций PRP в область повреждения мышц с введением физиологического раствора NaCl при одновременном выполнении пациентами обеих групп стандартного реабилитационного протокола лечения не обнаруживает значимых различий в сроках восстановления физической активности и частоте повторных повреждений через 6 месяцев наблюдения [273,297,312]. Подобные результаты, но с использованием в группе сравнения «сухой иглы» в качестве плацебо получены при оценке результатов PRP-терапии у взрослых пациентов с повреждениями икроножной мышцы [240].

Несмотря на приведенные в ряде клинических исследований благоприятные результаты PRP-терапии при повреждениях мышц, следует принимать во внимание, что уровень доказательности полученных в них данных невысокий и не позволяет сделать однозначных выводов об эффективности метода и его влиянии на регенерацию мышечной ткани. Обнадеживающие перспективы связывают с сочетанием плазмы с веществами, уменьшающими процессы фиброзного замещения мышц в области повреждения [191,240].

Переломы и несросшиеся переломы.

Несмотря на наличие достаточно убедительных данных доклинических исследований, свидетельствующих в пользу применения PRP-терапии с целью оптимизации репаративного процесса при переломах, единого мнения и клинических подходов на этот счет не существует [136,143,157,262,324] (**уровень доказательности - C4**).

Среди литературных источников отсутствуют исследования с 1 и 2 уровнями доказательности, кото-

рые послужили бы основанием для использования PRP-терапии у пациентов с несросшимися переломами [335]. В тоже время большая часть исследований, проводимых в обзорах литературы посвящена изучению эффективности PRP в сочетании с другими ортobiологическими продуктами - мезенхимными стромальными клетками, костными трансплантатами, которые уже сами по себе обладают способностями стимулировать заживление переломов и дефектов костей [136,256]. РКИ, посвященное применению PRP-терапии в сочетании с костной пластикой в ходе ревизионных операций при несращениях переломов, демонстрирует многообещающие результаты с более высокой частотой консолидации, более короткой продолжительностью лечения и меньшей выраженностью болевого синдрома [389].

Периферические невропатии.

Терапевтический потенциал PRP и ее продуктов (PRFM - platelet-rich fibrin matrix, обогащенный тромбоцитами фибриновый матрикс), обладающих нейротропной, нейрогенной и нейровоспалительной модулирующей активностью, используется с целью стимуляции восстановления сенсорных и моторных функциональных нервно-мышечных единиц [86,148,188,309,349].

Во время операций PRP может вводиться периневрально или интраневрально, PRFM помещается вокруг области шва или трансплантатов при пластике дефектов нервов [237,358].

Инъекции PRP под УЗИ-контролем применяются также для лечения компрессионных невропатий, вызванных сдавлением нервных стволов рубцовой тканью, и тоннельных невропатий [86,237].

В ряде когортных и сравнительных исследований показана безопасность и возможность уменьшения болевого синдрома, улучшения функции и чувствительности в зоне иннервации путем однократного периневрального введения PRP в объеме 1-3 мл, преимущественно с низким содержанием лейкоцитов, под УЗИ-контролем у пациентов с синдромом запястного канала, тоннельной невропатией локтевого нерва в области локтевого сустава. Положительная динамика в развитии клинической симптоматики отмеченных тоннельных невропатий сопровождается нормализацией электродиагностических показателей со стороны вовлеченных в патологический процесс нервов в течение 1-3 месяцев наблюдения [232,299,328].

Эффективность PRP-терапии сегодня несколько лучше изучена в отношении тоннельной невропатии срединного нерва или синдрома запястного канала, однако еще не настолько, чтобы занять определенное место в стандартном комплексе лечебных мероприятий. Следует отметить, что ограничением большинства исследований является относительно малая продолжительность наблюдений [151,299,328].

Результаты введения PRP в область запястного канала на ранних стадиях развития тоннельной невропатии легкой или средней степени выраженности, в

целом, представляются более предпочтительными по сравнению с подобными локальными инъекциями 5% декстрозы, кортикостероидов в сроки 3-6 месяцев после манипуляций и сравнимыми с гидродиссекцией физиологическим раствором NaCl. [122,151,299,308,328] **(уровень доказательности - B3a).**

В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе, включающем восемь РКИ, инъекции PRP сравнивались с кортикостероидами, плацебо и ортезированием локтевого сустава. Было обнаружено, что PRP-терапия более эффективна, чем другие консервативные методы, в отношении облегчения боли, улучшения функции запястья и частичного улучшения электрофизиологических показателей вплоть до среднесрочного наблюдения [390]. Однако по-прежнему существует необходимость в исследовании и уточнении долгосрочных эффектов PRP с помощью РКИ с более длительными периодами исследования.

Применение PRP-терапии при прочих компрессионных невропатиях, в частности, синдромах кубитально-го и тарзального каналов, требует тщательной оценки.

Повреждения локтевой коллатеральной связки.

Репаративный потенциал PRP-терапии привлекает к себе внимание как один из возможных путей улучшения результатов традиционного консервативного лечения повреждений локтевой коллатеральной связки [110,196,253,255]. Эффективность последнего составляет немногим более 49% [227].

В отдельных проспективных когортных исследованиях достигнуты отличные и хорошие результаты лечения более чем у 70-88% профессиональных спортсменов с повреждением локтевой коллатеральной связки после неудачи традиционного консервативного лечения. К занятиям игровыми видами спорта смогли вернуться 67%-88% пациентов спустя 12 недель после проведенного лечения. Положительные результаты консервативного лечения, дополненного одной или несколькими инъекциями PRP в объеме 3-5 мл, преимущественно с высоким содержанием лейкоцитов, под УЗИ-контролем, наблюдаются в случаях частичных и проксимальных разрывов связки у пациентов молодого возраста, перенесших острую травму локтевого сустава [217,250,255,342,345,391] **(уровень доказательности - C4).**

Следует отметить, что проведенные исследования, в целом, демонстрируют последовательные и обнадеживающие результаты, однако невысокий уровень доказательности их выводов пока не позволяет сформулировать четкие рекомендации о включении PRP-терапии в протоколы консервативного лечения повреждений локтевой коллатеральной связки [110].

Адгезивный капсулит плечевого сустава.

За последнее время появились несколько завершенных рандомизированных исследований, свидетельствующих о возможности успешного применения PRP-терапии у пациентов с адгезивным капсулитом

плечевого сустава [129,162,254,315]. Внутрисуставное введение плазмы в них рассматривается как альтернативный метод инъекциям кортикостероидов, назначению нестероидных противовоспалительных, обезболивающих средств при наличии противопоказаний, а также в случаях с заведомо низким уровнем взаимодействия пациента с реабилитологом в процессе занятий специальным комплексом упражнений лечебной физической культуры [106,126] **(уровень доказательности - B2b).**

Введение PRP в объеме 2-4 мл осуществляется в полость плечевого сустава под контролем УЗИ. Задний доступ для пункций оказывается более удобным в связи с возможностью придать положение внутреннего вращения для плеча по сравнению со значительно ограничением его наружного вращения [129,339].

Учитывая моделирующее влияние PRP на всех фазах воспалительного процесса, инъекции могут быть выполнены в любой из стадий адгезивного капсулита, но чаще применяются на 2 и 3 стадиях заболевания [315].

Введение плазмы в полость плечевого сустава с наиболее высоким содержанием факторов воспаления считается эффективнее инъекции в подакромиальное пространство [119]. Для достижения терапевтического эффекта обычно достаточно однократного введения PRP в плечевой сустав, однако существует успешная практика использования нескольких инъекций с интервалом 2 недели [129,162,207,254,315].

Положительный эффект внутрисуставного введения PRP заключается в уменьшении выраженности болевого синдрома и улучшении подвижности в плечевом суставе, а степень его выраженности оказывается сравнимой с таковой после регулярных занятий специальным комплексом растягивающих упражнений. При этом уменьшается количество принимаемых пациентами противовоспалительных препаратов [129]. Сочетание PRP-терапии с последующим общепринятым комплексом упражнений лечебной физической культуры считается более обоснованным по сравнению с использованием каждого из методов в качестве монотерапии [129,162,207].

Однократная инъекция PRP с последующим комплексом лечебной физической культуры в течение 6 недель оказывает более продолжительный обезболивающий и улучшающий функцию плечевого сустава эффект по сравнению с инъекцией анестетика (прокаин) и аналогичным комплексом лечебной физической культуры [207].

Три последовательные инъекции PRP с интервалом в 14 дней в большей степени снижают интенсивность болевого синдрома и способствуют увеличению амплитуды движений в плечевом суставе при адгезивном капсулите по отношению к одинаковому по кратности введению плацебо - физиологического раствора NaCl в сроки 4 и 12 недель с момента начала лечения [162].

По данным ряда исследований введение PRP в плечевой сустав пациентов с адгезивным капсулитом

обладает лучшим обезболивающим действием, чем инъекция кортикостероида через 12 недель после выполнения манипуляции [315].

Ввиду все еще небольшого количества исследований сравнительной эффективности PRP-терапии при адгезивном капсулите и полученными в них обнадеживающими результатами, данный метод рассматривается как перспективный кандидат на включение в общепринятые лечебные алгоритмы [162].

Сочетание PRP-терапии с хирургическими методами лечения.

В ряде клинических исследований с высоким уровнем доказательности проведена оценка результатов адьювантного применения PRP при артроскопическом восстановлении **повреждений сухожилий вращательной манжеты плечевого сустава**. Обычно PRP используется в двух формах - собственно PRP и PRFM, каждая из которых может включать в себя достаточное многообразие продуктов и протоколов их получения [101,138,252].

Забор венозной крови осуществляется до операции и внутривенного введения растворов, вызывающих гемодилюцию [237]. Не прослеживается предпочтений в выборе PRP с низким или высоким содержанием лейкоцитов, а также в необходимости проведения активации плазмы на момент введения [77,101,113,137,237,239,249,152,326].

PRP в объеме 4-10 мл вводится под артроскопическим контролем после завершения этапа рефиксации сухожилий вращательной манжеты плечевого сустава, аспирации жидкости из подакромиального пространства путем инфильтрации непосредственно восстановленной области повреждения, областей костно-сухожильного и сухожильно-мышечного соединения, а также в субакромиальное пространство вблизи области повреждения.

Инъекционная игла ориентируется в продольном направлении относительно сухожилий. Оставшаяся часть PRP наносится на поверхность сухожилий в области восстановления [237].

PRFM помещается между краем подшиваемого сухожилия и предварительно обработанной поверхностью области его прикрепления, удерживается на месте под швами, рефиксирующими сухожилие [307].

В большинстве исследований введение PRP осуществляется однократно, имеются указания на целесообразность повторения манипуляции под контролем УЗИ через 3 и 6 недель после операции [237]. Одним из вариантов применения адьювантной PRP-терапии является однократное или повторяющееся введение плазмы спустя несколько дней (например, через 7 и 14 дней) после восстановления сухожилий вращательной манжеты плечевого сустава [77].

Результаты объективных измерений, оценки функции плечевого сустава и качества жизни с использованием специализированных и ориентированных на пациентов шкал в большей части сравнительных ис-

следованиях не показали значительной разницы между клиническими группами, в которых восстановление вращательной манжеты дополняется одним из продуктов PRP или выполняется без применения последнего [101,137,141,178,238,243,249,260,267,279,289,307,326,354]. Последние метаанализы и аналитические обзоры литературы также не приходят к заключению о наличии преимуществ в клинических исходах хирургической техники восстановления вращательной манжеты плечевого сустава, дополненной введением PRP [136,142,261,392] (**уровень доказательности - A1a**). Но считается, что использование PRP при хирургическом восстановлении вращательной манжеты значительно снижает частоту повторных разрывов и операций [393,380,394].

Лишь в одном из метаанализов аргументируется получение более успешных клинических результатов восстановления сухожилий вращательной манжеты плечевого сустава в краткосрочный период наблюдения путем наложения однорядных швов с введением PRP [113].

Из положительных эффектов интраоперационного введения PRP следует отметить уменьшение выраженности болевого синдрома в ближайшие дни после операции, которое, весьма вероятно, связано противовоспалительным действием плазмы [141,178]. Нельзя оставить без внимания и установленное при анализе результатов лечения в подгруппах пациентов сравнительное снижение частоты повторных разрывов вращательной манжеты малой и средней величины после хирургического лечения с использованием техники двухрядного шва и введением в область восстановления продуктов PRP [108,142,252,260,278,357] (**уровень доказательности - B2a**).

Несмотря на то, что результаты доклинических исследований в отношении стимуляции заживления **острых повреждений Ахиллова сухожилия** выглядят многообещающими, клинические эквиваленты использования PRP при восстановлении этих повреждений остаются противоречивыми [95,127,136,165,310]. Однако один из метаанализов, оценивающих использование PRP при острых разрывах ахиллова сухожилия, продемонстрировал отсутствие доказательств, подтверждающих повышенную эффективность в отношении угла подошвенного сгибания, силы, а также боли [395,396].

PRP в объеме 10-12 мл, предпочтительно с высоким содержанием лейкоцитов, вводится в проксимальный и дистальный концы поврежденного Ахиллова сухожилия или в область костно-сухожильного прикрепления, а также под перитенон. Чтобы избежать структурных повреждений во время инфильтрации тканей сухожилия, инъекционную иглу размером не менее G21 (на конце иглы с меньшим диаметром создается более высокое давление жидкости) располагают по направлению и вдоль сухожильных волокон.

При реконструкции **застарелых повреждений Ахиллова сухожилия** инъекции PRP могут быть про-

ведены в область наложения швов или пластики. В случаях, установленных с помощью УЗИ нарушений в заживлении сухожилия (например, слабая выраженность, образование кист), спустя 3 недели после операции инъекцию PRP рекомендуется повторить один или несколько раз [237,333].

В отдельных исследованиях не выявлено значимых различий при физикальном, изокинетическом тестировании, УЗИ и MPT исследованиях на протяжении 12 месяцев после открытого или чрескожного шва Ахиллова сухожилия, который у пациентов одной из групп сравнения дополнялся однократным или повторным введением PRP в поврежденное сухожилие [109]. Напротив, в других подобных проспективных когортных или сравнительных исследованиях отмечено положительное влияние интраоперационного использования PRP на изокинетические показатели икроножной мышцы, амплитуду движений в голеностопном суставе, качество жизни пациентов в сроки 3,6 и 12 месяцев после операции, а также на более ранние сроки возвращения к занятиям спортом [80,99,125,302,333] (**уровень доказательности - B2b**).

Вероятной причиной неопределенного результата в оценке эффективности инфильтрации PRP ткани восстанавливаемого сухожилия считается многообразие протоколов получения плазмы и отсутствие стандартизации в применении методики. Указанные ограничения предстоит преодолеть в будущих исследованиях [245].

Биологические факторы, определяющие процессы заживления **передней крестообразной связки (ПКС)** при частичных повреждениях, после рефиксации разрывов, в процессе лигаментизации трансплантатов после реконструкций имеют не менее, а может быть и более значимое влияние на результаты лечения, чем различные технические аспекты оперативных вмешательств. Исследования результатов применения PRP в хирургии ПКС разделяется на 3 направления: интеграция трансплантатов ПКС в костных тоннелях, перестройка внутрисуставной части трансплантатов, заживление донорских зон [295].

Наряду с многообразием способов получения PRP, которая используется в клинических исследованиях, не меньшим количеством форм характеризуется непосредственное применение плазмы, связанное с реконструкцией ПКС. Некоторые методы исследования предусматривают внутрисуставное введение PRP после завершения операции, другие - нанесение плазмы на трансплантат или его инфильтрацию до или после фиксации, введение плазмы в один или несколько костных тоннелей [295].

В литературных источниках представлен ряд исследований с высоким уровнем доказательности, результаты которых не дают однозначного положительного ответа об эффективности использования PRP с целью улучшения интеграции трансплантатов, в том числе влияние на расширение костных тоннелей или их внутрисуставной лигаментизации [153,206,211,218,295,397,398,399] (**уровень доказательности - A1a**).

Метаанализ 8 контролируемых исследований показал, что PRP ускоряет созревание трансплантатов ПКС на 20-30% [121,353]. Спустя 6-24 месяца после реконструкции эти трансплантаты во время ревизионной артроскопии имеют лучшее натяжение, в большей степени покрыты синовиальной оболочкой, а гистологическое исследование демонстрирует более высокий индекс созревания ткани по сравнению с контрольными биоптатами [206]. При MPT исследовании регистрируются более короткие сроки нормализации интенсивности сигнала от трансплантата ПКС - к 6 месяцам после операции в группе пациентов с использованием PRP интенсивность сигнала восстанавливается в 100%, а в группе сравнения - в 78% случаев [154]. Однако имеются подобные рандомизированные исследования, по результатам которых отрицается какое-либо статистически значимое влияние PRP на интеграцию и созревание трансплантатов ПКС через 6 месяцев после операции [211,218,288,311].

Отмеченные, хотя и не лишенные противоречий, положительные тенденции в перестройке трансплантатов ПКС под влиянием PRP не находят воплощение в улучшении клинических исходов лечения, которые, практически, не имеют различий спустя 2 года после операций, равно как и характеристики интеграции трансплантатов с костными каналами [154,211,355].

Более оптимистично выглядят влияние инъекций PRP на выраженность болевого синдрома в переднем отделе коленного сустава после пластики ПКС аутологичным трансплантатом «кость-сухожилие-кость». Статистически значимое сравнительное уменьшение интенсивности боли в донорских зонах отмечается в течение 2 месяцев после операций [234]. Однако количество подобных исследований остается недостаточным для более убедительных доказательств эффективности PRP-терапии при сохраняющемся болевом синдроме донорских зон, а также в восполнении дефектов костной ткани в местах забора трансплантата [97,136,355] (**уровень доказательности - B2b**).

Несомненный интерес представляет получение ответа на вопрос об эффективности применения PRP, вводимой под артроскопическим контролем под синовиальное покрытие ПКС и непосредственно в связку при частичных ее повреждениях. Ожидаемое улучшение процессов заживления, восстановление проприорецепции, более раннее возвращение пациентов к занятиям спортом на сегодняшний день остаются гипотетическими [105,173,212,235] (**уровень доказательности - D5**).

Остеохондральные повреждения

Что касается использования PRP при остеохондральных повреждениях коленного сустава (рассекающий остеохондрит), опубликованы исследования, в которых было продемонстрировано преимущество микрофрактурирования с использованием PRP в отношении функционального восстановления и устранения боли с улучшением симптоматики на срок до двух лет

[400,401,402,403,404,405,417,416,419] Недавнее пилотное исследование продемонстрировало многообещающие результаты как для PRP, так и для мезенхимальных стволовых клеток жирового происхождения в сочетании с микрофрактурированием [420].

Схожие результаты в отношении применения PRP-терапии с микрофрактурированием получены и в отношении лечения остеохондральных повреждений блока таранной кости малых размеров с указаниями на лучшую эффективность в сравнении с гиалуроновой кислотой [422,423]. При этом наблюдается тенденция к снижению функции и к повышению боли с течением времени, что может указывать на краткосрочный характер преимуществ сочетанного применения PRP-терапии с микрофрактурированием [423] (**уровень доказательности – B2a**).

Также в существующем мета-анализе хоть и представлены данные об улучшении результатов оценочных шкал и уменьшении выраженности болевого синдрома при применении PRP-терапии в сочетании с микрофрактурированием/туннелизацией остеохондральных повреждений коленного и голеностопного суставов при краткосрочном наблюдении, эти улучшения не достигали минимальной клинически значимой разницы [421] (**уровень доказательности – B3a**).

Данные об изолированном применении PRP-терапии, а также при лечении остеохондральных повреждений других локализаций отличаются разнородностью и представлены единичными наблюдениями.

Применение PRP-терапии в детском возрасте

Применение PRP-терапии в лечении патологии травматолого-ортопедического профиля у пациентов детского возраста скудно описано в литературных источниках. Существующий системный обзор, рассматривающий применение ортобиологических препаратов в детской спортивной медицине, рассматривает, в основном, отдельные клинические наблюдения либо исследования, включающие пациентов разных возрастных категорий, в том числе старше 18 лет [406]. Поэтому не может рассматриваться, как достоверный, в контексте применения PRP-терапии у пациентов исключительно детского возраста.

Отдельные публикации посвящены применению PRP в комплексе лечения пациентов с **болезнью Осгуда-Шляттера (остеохондропатии бугристости большеберцовой кости)** с открытыми зонами роста. Впрочем, имеющиеся данные представлены сериями клинических случаев и имеют низкий уровень доказательности [407,408]. Описано применение PRP с низким содержанием лейкоцитов путем однократного введения в область бугристости большеберцовой кости в объеме около 1-1,5 мл. Во избежание разбавления PRP предлагается местное обезболивание этилхлоридом. В соответствии с предположением, что фиброзно-хрящевая ткань ответственна за симптомы болезни Осгуда-Шляттера, в исследованиях введение PRP выполнялось в непосредственной близости от нее

с последующей иммобилизацией коленного сустава брейсом в течение 2 недель [408]. Повторное введение PRP в область бугристости большеберцовой кости при сохранении симптоматики проводилось не ранее, чем через 3 месяца от первой инъекции. Исследования свидетельствуют о снижении болевого синдрома, улучшении функциональных показателей и возврату к спорту при добавлении PRP-терапии в комплекс консервативного лечения, но это требует более тщательных исследований [407,408] (**уровень доказательности – C4**).

Исследование «случай-контроль» описывает сравнительный анализ результатов **хирургического лечения детей с ахондоплазией** с использованием PRP в контексте удлинения длинных трубчатых костей с применением чрескостного компрессионно-дистракционного остеосинтеза. Критерием разделения в исследовании служило интраоперационное применение PRP-терапии. У пациентов с интраоперационным применением PRP-терапии отмечалось формирование наиболее благоприятных типов дистракционного регенерата с сохранением индекса консолидации в пределах средних нормальных значений. Авторы отметили улучшение индекса консолидации на всех этапах плановой дистракции, а также активизацию ремоделирования костной ткани в зоне остеотомии с геометрически более выгодным типом формирования костных трабекул [409] (**уровень доказательности – B3b**). Аналогов подобного исследования в мировой литературе обнаружить не удалось.

Имеются указания на эффективность применения PRP с высоким содержанием лейкоцитов при лечении **хронических повреждений сесамовидных костей стопы** у детей, представленные 3 клиническими наблюдениями [410] (**уровень доказательности – C4**).

Ряд публикаций освещают единичные клинические наблюдения эффективного применения PRP-терапии у спортсменов детского возраста в контексте лечения патологий связки надколенника. Например, лечение **тендинопатии связки надколенника** комбинацией PRP, аспирата костного мозга и трансплантата из стволовых/стромальных клеток, полученных из жировой ткани [411] или эффективное применение инъекции PRP под контролем ультразвука **при разрыве связки надколенника** [412]. Но подобные единичные клинические случаи не имеют значительной доказательности. Большую достоверность может демонстрировать серия наблюдений 25 детей, профессионально занимающихся спортом, страдающих **тендинопатией связки надколенника** перегрузочного характера, у которых был применен метод однократного введения PRP и последующего кинезиотейпирования. У всех пациентов на 3–5-е сутки отмечали полную регрессию боли в покое с возвратом к нагрузкам в привычном режиме к концу 3 недели. В контрольной группе детей снижение болевого синдрома, улучшение качества жизни отмечали только в период покоя [413] (**уровень доказательности – B3b**).

Применение PRP-терапии у детей с **разрывами менисков** может быть многообещающим в связи с их лучшей васкуляризацией в сравнении с пациентами взрослого возраста. Имеются серии наблюдений, демонстрирующие эффективность PRP-терапии, как в контексте консервативного лечения в виде внутрисуставных инъекций, так и в сочетании с хирургическим восстановлением у детей [414] (**уровень доказательности - C4**).

Определенный интерес представляет недавно опубликованный клинический случай лечения **хронического остеомиелита большеберцовой кости**, осложненного переломом, у 10-летнего пациента, более 14 месяцев безуспешно получавшего стандартное лечение. 4-месячная терапия с использованием PRP способствовала консолидации перелома и регрессии признаков инфекции. [415]. Однако единичный характер подобного наблюдения затрудняет оценку доказательности использования PRP в терапии остеомиелита в педиатрической практике.

В целом, эффективность применения PRP-терапии у пациентов детского возраста имеет низкие уровни доказательности, и ее оценка требует проведения полномасштабных РКИ.

Взаимосвязь PRP-терапии с возрастом

Отдельные публикации, указывают на отрицательную корреляцию результатов PRP-терапии с возрастом пациентов при ОА коленного сустава [184,195,275,276,289,343] (**уровень доказательности - C4**). Подобная взаимосвязь может объясняться снижением содержания факторов роста и, возможно, индукцией в хондроцитах катаболического клеточного фенотипа [169,214,244].

При рассмотрении прочих патологий однозначной корреляции эффективности PRP с возрастом пациентов обнаружить не удалось, что может быть связано с малым количеством публикаций и требует дальнейшего изучения.

В настоящий момент повсеместно распространена практика использования аутологичной крови при проведении PRP-терапии. Однако в последние годы высказываются осторожные предположения о потенциальном влиянии возраста донора PRP на терапевтическую эффективность. Подобные гипотезы рассматриваются в экспериментах *in vitro* на клеточных культурах и *in vivo* на лабораторных животных. В одном из исследований хондроциты от человека с остеоартритом *in vitro* обрабатывали PRP от молодых (18-35 лет) или пожилых (≥ 65 лет) доноров и хондрогенный профиль оценивали с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания для определения двух маркеров хондрогенности, коллагена II типа и SOX-9. *In vivo* в этом же исследовании использовали внутрипредметный дизайн для сравнения показателей Международного общества по исследованию остеоартрита в коленных суставах пожилых мышей, которым вводили PRP от молодых

или старых особей. Эксперименты *In vitro* показали, что PRP молодых доноров индуцирует более молодой фенотип хондроцитов. А исследования *in vivo* продемонстрировали, что животные, получавшие PRP от молодых доноров, демонстрировали значительно улучшенную целостность хряща по сравнению с группой, в которой вводили PRP от пожилых доноров [416]. Несмотря на многообещающие результаты, полученные в экспериментах, данный аспект применения PRP находится на начальных этапах оценки и требует дальнейшего всестороннего изучения.

Заключение по разделу:

Таким образом, на сегодняшний день можно говорить о наличии доказательной базы клинических исследований **высокого уровня**, поддерживающих заключение об эффективности PRP-терапии при ОА коленного сустава, латеральной эпикондилите.

Исследования со **средним уровнем** доказательности свидетельствуют в пользу применения PRP-терапии при тендинопатии связки надколенника, подошвенном фасциите и болевом синдроме донорских зон после пластики ПКС аутооттрансплантатом «кость-сухожилие-кость», адгезивном капсулите.

Непоследовательные и противоречивые результаты, несмотря на наличие исследований со **средним уровнем** доказательности, характеризуют PRP-терапию при тендинопатии вращательной манжеты плечевого сустава, восстановлении и реконструкции Ахиллова сухожилия.

Низкий уровень доказательной базы сопутствует назначению PRP-терапии пациентам с ОА тазобедренного и голеностопного суставов, асептическим остео-некрозом, периферической нейропатией, медиальным эпикондилитом, тендинопатией дистального сухожилия двуглавой мышцы плеча, повреждением локтевой коллатеральной связки.

Слабая эффективность PRP-терапии, установленная в исследованиях с **высоким и средним уровнем** доказательности, отмечается при тендинопатии Ахиллова сухожилия, повреждениях мышц, несращениях переломов, использовании PRP-терапии при восстановлении и реконструкции вращательной манжеты плечевого сустава, передней крестообразной связки.

Требования к пациенту

- Пациенту должен быть выставлен диагноз, соответствующий критериям отбора на манипуляцию PRP-терапии.
- Дополнительные исследования, должны быть проведены до начала курса лечения. Диагноз должен быть подтвержден с помощью инструментальных методов исследования, рентгеновского исследования, УЗИ, МРТ или КТ, до начала проведения PRP-терапии.
- Противопоказания к процедуре рассматриваются до начала ее проведения.

Подготовка больного к PRP-терапии

- С пациентом должна быть проведена беседа, ему должны быть предоставлена информация о манипуляции, ее возможных осложнениях и последствиях. Необходимо подписать информированное согласие до начала проведения процедуры, разъяснить детали лечения и сформировать реалистичные ожидания.
- Рекомендации по общей подготовке и питанию пациента, касающиеся нормализации режима сна и бодрствования, снижения стрессовых нагрузок, отказа от алкоголя и курения, включения в рацион овощей и фруктов, содержащих витамин С, увеличения потребления жидкости в течение 24 часов, предшествующих процедуре, отсутствию в этот период критических физических нагрузок, длительных авиаперелетов, значительных стрессов.
- За 2-3 недели до процедуры рекомендуется отменить прием кортикостероидных препаратов.
- За 1 неделю до процедуры рекомендуется отменить нестероидные противовоспалительные препараты или значительно ограничить прием нестероидных противовоспалительных средств.
- В сроке от 5 до 14 дней до процедуры рекомендуется отменить применение антикоагулянтов и/или дезагрегантов. Сроки отмены антикоагулянтов подбираются индивидуально с учетом возможных общих рисков. [125]
- В случаях значительных переживаний, депрессии, накануне процедуры рекомендуется прием антидепрессантов, анальгетиков (исключая НПВС), анксиолитиков, седативных и снотворных средств. Сроки назначения таких препаратов должны быть подобраны пациентам индивидуально. [118, 119]

Мероприятия ближайшего постинъекционного периода

- Пациенты должны быть инструктированы как вести себя после процедуры, соблюдать меры предосторожности и иметь возможность контакта с врачом в случае наличия жалоб или осложнений.
- Необходимо ограничить физические нагрузки, включая занятия ЛФК, другие виды лечения, в том числе - тепловые воздействия (прием теплых и горячих ванн, посещение бани), а также процедур, усиливающих кровообращение (физиотерапевтические методы, массаж) на срок не менее 48 часов. Увеличение этого срока возможно в случае наличия сохранения выраженного локального болевого синдрома.
- Обратит внимание пациента на целесообразность воздержаться от курения и употребления алкоголя.
- Также стоит объяснить пациенту, что появление слабо выраженной припухлости и дискомфорта в области инъекции — это нормальная реакция тканей, для купирования которой можно использовать обезболивание, альтернативное НПВС: лед, ментолосодержащие мази, и др.

- Пациенту следует связаться с врачом при значительном усилении болевого синдрома, припухлости или появлении отечности.
- Рекомендуется использовать постинъекционную иммобилизацию в соответствии с локализацией манипуляции и задачами терапии. [120,121,122,123,124]

Мероприятия отдаленного постинъекционного периода

- Пациенты требуют динамического наблюдения в течение 6–12 месяцев после проведения курсовой PRP-терапии для контроля над динамикой болевого синдрома, локальным статусом в месте инъекции, восстановлением утраченной функции, оценкой эффективности проведенного лечения и принятия решения о повторении курсов клеточной терапии.
- С целью обработки клинических данных считается оптимальным проведение обследования оценки эффективности терапии с помощью принятых шкал и опросников для объективизации клинических оценок, и проведение дополнительных инструментальных методов обследования в динамике.
- Решение о повторных курсах PRP - инъекций принимается по согласованию врача и пациента на основе полученного функционального результата.

Обеспечение безопасности PRP-терапии

- Манипуляции при проведении PRP-терапии требуют соблюдения универсальных мер асептики и антисептики, безопасны с точки зрения аутологичности клеточного продукта.
- Инфекция: PRP обладает антимикробными свойствами и эффективна против большинства классов бактерий, за исключением *Klebsiella*, *Enterococcus* и *Pseudomonas*. Перед и во время проведения инъекции рекомендовано руководствоваться стандартными правилами асептики.
- Медицинские изделия для получения обогащенной тромбоцитами плазмы должны быть зарегистрированы согласно правилам, действующим на территории РФ. Обычные пробирки, используемые в диагностических целях (пробирки для *in vitro* диагностики), не могут быть использованы в связи с упрощенным порядком испытаний при их регистрации, и отсутствием должной проверки на апирогенность (всегда содержат остаточные эндотоксины), аканцерогенность, токсичность, биосовместимость и отсутствия оценки качества получаемого конечного клеточного продукта.

Юридические основы использования PRP на территории РФ

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 901н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «травматология и ортопедия»»

- Приказ Минздрава РФ №804н от 13.10.2017 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»
- Клинические рекомендации. Коксартроз. Год утверждения (частота пересмотра):2024. Возрастная категория: Взрослые. Год окончания действия:2026. ID: 870_1. Разработчик клинической рекомендации: Ассоциация ревматологов России. Ассоциация травматологов-ортопедов России, Общероссийская общественная организация Ассоциация реабилитологов России. Одобрено Научно- практическим Советом Минздрава РФ
- Клинические рекомендации. Гонартроз. Год утверждения (частота пересмотра):2024. Возрастная категория: Взрослые, Дети. Год окончания действия:2026. ID: 868_1. Разработчик клинической рекомендации: Ассоциация ревматологов России. Ассоциация травматологов-ортопедов России, Общероссийская общественная организация Ассоциация реабилитологов России. Одобрено Научно- практическим Советом Минздрава РФ
- Клинические рекомендации. Повреждения хряща коленного сустава. Год утверждения (частота пересмотра):2024. Возрастная категория: Взрослые, Дети. Год окончания действия:2026. ID: 863_1. Разработчик клинической рекомендации: Ассоциация травматологов-ортопедов России, Общероссийская общественная организация «Союз реабилитологов России». Одобрено Научно- практическим Советом Минздрава РФ
- Федеральный закон от 20.07.2012 N 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов»
- Приказ Минздрава России от 06.06.2012 N 4н (ред. от 07.07.2020) «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий» (вместе с «Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам», «Номенклатурной классификацией медицинских изделий по классам в зависимости от потенциального риска их применения») (Зарегистрировано в Минюсте России 09.07.2012 N 24852)
- ГОСТ 31508-2012. Межгосударственный стандарт. Изделия медицинские. Классификация в зависимости от потенциального риска применения. Общие требования. Принят Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол N 41-2012 от 24 мая 2012 г.

Комментарий:

Данный перечень документов, принятых на территории Российской Федерации, регламентирует использование PRP в клинических целях и отвечает на вопросы:

- Профиль специалистов, которым разрешено лечение патологии опорно-двигательного аппарата
- Манипуляции, при которых возможно использование PRP и их направленность
- Клинические заболевания и порядок назначения PRP при соответствующих нозологиях

- Требования к медицинским изделиям для приготовления PRP

В соответствии с Приказом Минздрава России от 06.06.2012 N 4н (ред. от 07.07.2020), ГОСТ 31508-2012, «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий», и «Межгосударственный стандарт. Изделия медицинские. Классификация в зависимости от потенциального риска применения. Общие требования.» не рекомендуется использовать для приготовления плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP) медицинские изделия классом безопасности ниже 2Б, рекомендуется 3 класс безопасности. В соответствии с данными документами PRP попадает под следующую характеристику – «Медицинское изделие, являющееся мешком с кровью, препаратом крови или кровезаместителем», и «Медицинское изделие, в состав которого входит вещество, которое можно рассматривать как лекарственное или иное биологически активное средство и которое может воздействовать на человеческий организм в дополнение к воздействию Медицинского изделия». В случае использования Медицинских изделий более низкого класса безопасности существуют риски аллергических реакции, локального отека костного мозга, местного инфекционного процесса — образования инфильтрата, абсцесса мягких тканей, артрита, повреждения периферических нервов, сосудов и образование гематомы, гипокальцемии. [350,424,425, 426, 427]

Общий вывод консенсуса

Большое разнообразие продуктов PRP, технологий их использования, а также разносторонние научные данные с позиции доказательной медицины требуют от медицинского сообщества консолидации знаний, аналитических подходов для дальнейшего изучения эффективности, и безопасности и особенностей клинического применения клеточных технологий на основе аутологичной, биологически активной производной крови. Появление большого количества научных исследований таких клеточных продуктов вне России, ставит цель своевременного анализа и выработки документов для Российской платформы регенеративной медицины. Консенсус «Плазма, обогащенная тромбоцитами» создан для отражения наиболее важной информации по методу в контексте решения сложностей со сравнением способов получения и вариантов клинического использования PRP, в котором отражены сведения по определению и характеристике метода, обозначены механизм действия получаемого продукта, биологические эффекты, клиническая эффективность и безопасность его применения при различных патологиях патологических состояниях. Обозначены научные и клинические перспективы дальнейшего изучения клеточных продуктов, полученных из крови, обозначены юридические основы для практического внедрения клеточной терапии в клиническую практику. Очень важным является отражение в документе новой классификации PRP, требований к разработчи-

кам технологий и производителям медицинских изделий с целью выработки единых подходов и стандартизации протоколов к оценке эффективности и безопасности продуктов на основе аутологичной, биологически активной производной крови.

Данный документ строится на современном анализе научных данных по PRP, является согласительным и рекомендуется к использованию экспертными группами при разработке клинических рекомендаций по нозологическим формам, вошедшим в консенсус.

Использованные литературные источники:

1. A midterm evaluation of postoperative platelet-rich plasma injections on arthroscopic supraspinatus repair: a randomized controlled trial / J.R. Ebert, A. Wang, A. Smith [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2017. – Vol. 45. – № 13. – P. 2965-2974. DOI: 10.1177/0363546517719048.
2. A new strategy to tackle severe knee osteoarthritis: combination of intra-articular and intraosseous injections of platelet rich plasma / M. Sanchez, E. Anitua, D. Delgado [et al.]. // *Expert Opin Biol Ther.* – 2016. – Vol. 16. – № 5. – P. 627-643. DOI: 10.1517/14712598.2016.1157162.
3. A pilot study evaluating the effectiveness of platelet-rich plasma therapy for treating degenerative tendinopathies: a randomized control trial with synchronous observational cohort / M. Wesner, T. Defreitas, H. Bredy [et al.]. // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – № 2. – e0147842. DOI: 10.1371/journal.pone.0147842.
4. A prospective study of platelet-rich plasma as biological augmentation for acute Achilles tendon rupture repair / J. Zou, X. Mo, Z. Shi [et al.]. // *Biomed Res Int.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 9364170. DOI: 10.1155/2016/9364170.
5. A retrospective comparison of the management of recalcitrant lateral elbow tendinosis: platelet-rich plasma injections versus surgery / R.D. Ford, W.P. Schmitt, K. Lineberry, P. Luce // *Hand (N Y).* – 2015. – Vol. 10. – № 2. – P. 285-291. DOI: 10.1007/s11552-014-9717-8.
6. A single platelet-rich plasma injection for chronic midsubstance Achilles tendinopathy: a retrospective preliminary analysis / C.D. Murawski, N.A. Smyth, H. Newman, J.G. Kennedy. // *Foot Ankle Spec.* – 2014. – Vol. 7. – № 5. – P. 372-376. DOI: 10.1177/1938640014532129.
7. A study to compare the efficacy of corticosteroid therapy with platelet-rich plasma therapy in recalcitrant plantar fasciitis: a preliminary report / V.D. Shetty, M. Dhillon, C. Hegde [et al.]. // *Foot Ankle Surg.* – 2014. – Vol. 20. – № 1. – P. 10-13. DOI: 10.1016/j.fas.2013.08.002.
8. A systematic review and meta-analysis of platelet-rich plasma versus corticosteroid injections for plantar fasciopathy / P. Singh, S. Madanipour, J.S. Bhamra, I. Gill. // *Int Orthop.* – 2017. – Vol. 41. – № 6. – P. 1169-1181. DOI: 10.1007/s00264-017-3470-x.
9. Accuracy of blind versus ultrasound-guided suprapatellar bursal injection / Y. Bum Park, W. Ah Choi, Y.K. Kim [et al.]. // *J Clin Ultrasound.* – 2012. – Vol. 40. – № 1. – P. 20-25. DOI: 10.1002/jcu.20890.
10. Aggarwal AK, Poornalingam K, Jain A, Prakash M. Combining Platelet-Rich Plasma Instillation With Core Decompression Improves Functional Outcome and Delays Progression in Early-Stage Avascular Necrosis of Femoral Head: a 4.5- to 6-Year Prospective Randomized Comparative Study. *J Arthroplasty.* 2021 Jan;36(1):54-61. doi: 10.1016/j.arth.2020.07.010. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32741710.
11. An autologously generated platelet-rich plasma suturable membrane may enhance peripheral nerve regeneration after neurorrhaphy in an acute injury model of sciatic nerve neurotmesis / E. Giannessi, A. Coli, M.R. Stornelli [et al.]. // *J Reconstr Microsurg.* – 2014. – Vol. 30. – № 9. – P. 617-626. DOI: 10.1055/s-0034-1372483.
12. An exercise-based physical therapy program for patients with patellar tendinopathy after platelet-rich plasma injection / M. van Ark, I. van den Akker-Scheek, L. T. Meijer, J. Zwerver. // *Phys Ther Sport.* – 2013. – Vol. 14. – № 2. – P. 124-130. DOI: 10.1016/j.ptsp.2012.05.002.
13. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) / O. Bruyère, G. Germain Honvo, N. Veronese [et al.]. // *Semin Arthritis Rheum.* – 2019. – Vol. 49. – № 3. – P. 337-350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
14. Anaesthetics, steroids and platelet-rich plasma (PRP) in ultrasound-guided musculoskeletal procedures / A. Barile, A. La Marra, F. Arrigoni F [et al.]. // *Br J Radiol.* – 2016. – Vol. 89. – № 1065. – P. 20150355. DOI: 10.1259/bjr.20150355.
15. Andia, I. Platelet-rich plasma: combinational treatment modalities for musculoskeletal conditions / I. Andia, M. Abate. // *Front Med.* – 2018. – Vol. 12. – № 2. – P. 139-152. DOI: 10.1007/s11684-017-0551-6.

16. Anghong, C. Outcomes and quality of life after platelet-rich plasma therapy in patients with recalcitrant hindfoot and ankle diseases: a preliminary report of 12 patients / C. Anghong, A. Khadsongkram, W. Anghong. // *J Foot Ankle Surg.* – 2013. – Vol. 52. – № 4. – P. 475-480. DOI: 10.1053/j.jfas.2013.04.005.
17. Are multiple platelet-rich plasma injections useful for treatment of chronic patellar tendinopathy in athletes? a prospective study / C. Charoussat, A. Zaoui, L. Bellaiche, B. Bouyer. // *Am J Sports Med.* – 2014. – Vol. 42. – № 4. – P. 906-911. DOI: 10.1177/0363546513519964.
18. Arnoczky S, Delos D, Rodeo S. What Is Platelet-Rich Plasma? *Oper Tech Sports Med.* 2011;19(3):142–8.
19. Arthroscopic debridement versus platelet-rich plasma injection: a prospective, randomized, comparative study of chronic lateral epicondylitis with a nearly 2-year follow-up / G. Merolla, F. Dellabiancia, A. Ricci [et al.]. // *Arthroscopy.* – 2017. – Vol. 33. – № 7. – P. 1320-1329. DOI: 10.1016/j.arthro.2017.02.009.
20. Arthroscopic management and platelet-rich plasma therapy for avascular necrosis of the hip / J. Guadilla, N. Fiz, I. Andia, M. Sánchez // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2012. – Vol. 20. – № 2. – P. 393-398. DOI: 10.1007/s00167-011-1587-9.
21. Aspenberg, P. Platelet concentrates and Achilles tendon healing / P. Aspenberg. // *J Orthop Res.* – 2013. – Vol. 31. – № 9. – P. 1500. DOI: 10.1002/jor.22402.
22. Autologous conditioned plasma versus placebo injection therapy in lateral epicondylitis of the elbow: a double blind, randomized study / V. Schöffl, W. Willauschus, F. Sauer [et al.]. // *Sportverletz Sportschaden.* – 2017. – Vol. 31. – № 1. – P. 31-36. DOI: 10.1055/s-0043-101042.
23. Autologous platelet-rich plasma gel to reduce donor-site morbidity after patellar tendon graft harvesting for anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized, controlled clinical study / M. Cervellin, L. de Girolamo, C. Bait [et al.]. // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2012. – Vol. 20. – № 1. – P. 114-120. DOI: 10.1007/s00167-011-1570-5.
24. Autologous platelet-rich plasma versus corticosteroid in the management of elbow epicondylitis: a randomized study / A. Varshney, R. Maheshwari, A. Juyal [et al.]. // *Int J Appl Basic Med Res.* – 2017. – Vol. 7. – № 2. – P. 125-128. DOI: 10.4103/2229-516X.205808.
25. Autologous platelets have no effect on the healing of human achilles tendon ruptures: a randomized single-blind study / T. Schepull, J. Kvist, H. Norrman [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2011. – Vol. 39. – № 1. – P. 38-47. DOI: 10.1177/0363546510383515.
26. Autologous US-guided PRP injection versus US-guided focal extracorporeal shock wave therapy for chronic lateral epicondylitis: a minimum of 2-year follow-up retrospective comparative study / M. Alessio-Mazzola, I. Repetto, B. Biti [et al.]. // *J Orthop Surg (Hong Kong).* – 2018. – Vol. 26. – № 1. – P. 2309499017749986. DOI: 10.1177/2309499017749986.
27. Awad A.S., Huang L., Ye H., Thu Anh Duong E. et al. Adenosine A2A receptor activation attenuates inflammation and injury in dia-betic nephropathy// *Am J Physiol Renal Physiol.* - 2006. - Vol.290(4). - P.828-837.
28. Bansal, H., Leon, J., Pont, J.L. et al. Platelet-rich plasma (PRP) in osteoarthritis (OA) knee: Correct dose critical for long term clinical efficacy. *Sci Rep* 11, 3971 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83025-2>
29. Barbara D. Boyan, PhD Zvi Schwartz, DMD, PhD Thomas E. Patterson, PhD and George Muschler, MD. Clinical use of platelet-rich plasma in orthopaedics. <http://www.aaos.org/aaosnow/2007/sep/research/research2/>
30. Barber, F.A. Triple-loaded single-row versus suture-bridge double-row rotator cuff tendon repair with platelet-rich plasma fibrin membrane: a randomized controlled trial / F.A. Barber. // *Arthroscopy.* – 2016. – Vol. 32. – № 5. – P. 753-761. DOI: 10.1016/j.arthro.2015.11.020.
31. Beneficial effects of platelet-rich plasma on improvement of pain severity and physical disability in patients with plantar fasciitis: a randomized trial / B. Vahdatpour, L. Kianimehr, A. Moradi, S. Haghighat. // *Adv Biomed Res.* – 2016. – Vol. 5. – P. 179. DOI: 10.4103/2277-9175.192731.
32. Bennell, K.L. Plasma for the management of hip and knee osteoarthritis / K.L. Bennell, D.J. Hunter, K.L. Paterson. // *Curr Rheumatol Rep.* – 2017. – Vol. 19. – № 5. – P. 24. DOI: 10.1007/s11926-017-0652-x.
33. Berkof, D.J. Clinical utility of ultrasound guidance for intra-articular knee injections: a review / D.J. Berkof, L.E. Miller, J.E. Block. // *Clin Interv Aging.* – 2012. – Vol. 7. – P. 89-95. DOI: 10.2147/CIA.S29265.
34. Biologic approaches for the treatment of partial tears of the anterior cruciate ligament: a current concepts review / I. Dallo, J. Chahla, J.J. Mitchell [et al.]. // *Orthop J Sports Med.* – 2017. – Vol. 5. – № 1. – P. 2325967116681724. DOI: 10.1177/2325967116681724.
35. Bölük Şenlikci, H. Platelet-rich plasma injection in a patient with adhesive capsulitis due to chronic kidney disease / H. Bölük Şenlikci, S. İkbali Afşar, S. Özen. // *Agri.* – 2020. – Vol. 32. – № 2. – P. 113-114. DOI: 10.14744/agri.2019.83435.
36. Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, Karas V, Fortier LA. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthroscopy.* 2012;28(3):429–39.

37. Braun H.J., Kim H.J., Chu C.R. and Dragoo J.L. The effect of platelet-rich plasma for-mulations and blood products on human synoviocytes: implications for intra-articular injury and therapy // *Am J Sports Med.* -2014. - Vol.42(5). - P.1204–1210.
38. Buendía-López, D. Clinical and radiographic comparison of a single LP-PRP injection, a single hyaluronic acid injection and daily NSAID administration with a 52-week follow-up: a randomized controlled trial / D. Buendía-López, M. Medina-Quirós, M.Á. Fernández-Villacañas Marín. // *J Orthop Traumatol.* – 2018. – Vol. 19. – № 1. – P. 3. DOI: 10.1186/s10195-018-0501-3.
39. Cai, Y. Efficacy of platelet-rich plasma in arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears: a meta-analysis / Y. Cai, C. Zhang, X.J. Lin. // *J Shoulder Elbow Surg.* – 2015. – Vol. 24. – № 12. – P. 1852-1859. DOI: 10.1016/j.jse.2015.07.035.
40. Can platelet-rich plasma have a role in Achilles tendon surgical repair? / A. De Carli, R.M. Lanzetti, A. Ciompi [et al.]. // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2016. – Vol. 24. – № 7. – P. 2231–2237. DOI: 10.1007/s00167-015-3580-1.
41. Carr, J.B., 2nd. Elbow ulnar collateral ligament injuries: indications, management, and outcomes / J.B. Carr, 2nd, C.L. Camp, J.S. Dines. // *Arthroscopy.* – 2020. – Vol. 36. – № 5. – P.1221-1222. DOI: 10.1016/j.arthro.2020.02.022.
42. Carr, J.B., 2nd. The role of biologic agents in the management of common shoulder pathologies: current state and future directions / J.B. Carr, 2nd, S.A. Rodeo. // *J Shoulder Elbow Surg.* – 2019. – Vol. 28. – № 11. – P. 2041-2052. DOI: 10.1016/j.jse.2019.07.025.
43. Castellini C., Belletti S., Govoni P., Guizzardi S. Anti Inflammatory Property of PDRN—An in Vitro Study on Cultured Macrophages // *Advances in Bioscience and Biotechnology.* - 2017. - Vol.8. - P.13-26.
44. Cavallo C, Roffi a, Grigolo B, et al. Platelet-rich plasma: the choice of activation method affects the release of bioactive molecules. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6591717.
45. Chronic plantar fasciitis: effect of platelet-rich plasma, corticosteroid, and placebo / P. Mahindra, M. Yamin, H.S. Selhi [et al.]. // *Orthopedics.* – 2016. –Vol. 39. – № 2. – P. e285-e289. DOI: 10.3928/01477447-20160222-01.
46. Clinical efficacy and safety of platelet-rich plasma in arthroscopic full-thickness rotator cuff repair: a meta-analysis / C. Wang, M. Xu, W. Guo [et al.]. // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14. – № 7. – e0220392. DOI: 10.1371/journal.pone.0220392.
47. Clinical efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of lateral epicondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials / M. Simental-Mendía, F. Vilchez-Cavazos, N. Álvarez-Villalobos [et al.]. // *Clin Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39. – № 8. – P. 2255-2265. DOI: 10.1007/s10067-020-05000-y.
48. Comparative effectiveness of injection therapies in rotator cuff tendinopathy: a systematic review, pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials / M.T. Lin, C.F. Chiang, C.H. Wu [et al.]. // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2019. – Vol. 100. – № 2. – P. 336-349. e15. DOI: 10.1016/j.apmr.2018.06.028.
49. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis / K.V. Chang, C.Y. Hung, F. Aliwarga [et al.]. // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2014. – Vol. 95. – № 3. – P. 562-575. DOI: 10.1016/j.apmr.2013.11.006.
50. Comparison of autologous conditioned plasma injection, extracorporeal shockwave therapy, and conventional treatment for plantar fasciitis: a randomized trial / K.T. Chew, D. Leong, C.Y. Lin [et al.]. // *PM R.* – 2013. – Vol. 5. – № 12. – P. 1035-1043. DOI: 10.1016/j.pmrj.2013.08.590.
51. Comparison of effects of leukocyte-rich and leukocyte-poor platelet-rich plasma on pain and functionality in patients with lateral epicondylitis / M. Yerlikaya, H. Talay Çalış, S. Tomruk Sütbeyaz [et al.]. // *Arch Rheumatol.* – 2017. – Vol. 33. – № 1. – P. 73-79. DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2018.6336.
52. Comparison of glenohumeral and subacromial steroid injection in primary frozen shoulder: a prospective, randomized short-term comparison study / J.H. Oh, C.H. Oh, J.A. Choi [et al.]. // *J Shoulder Elbow Surg.* – 2011. – Vol. 20. – № 7. – P. 1034-1040. DOI: 10.1016/j.jse.2011.04.029.
53. Comparison of hyaluronic acid and PRP intra-articular injection with combined intra-articular and intraosseous PRP injections to treat patients with knee osteoarthritis / K. Su, Y. Bai, J. Wang [et al.]. // *Clin Rheumatol.* – 2018. – Vol. 37. – № 5. – P. 1341-1350. DOI: 10.1007/s10067-018-3985-6.
54. Comparison of magnetic resonance imaging findings in anterior cruciate ligament grafts with and without autologous platelet-derived growth factors / F. Radice, R. Yáñez, V. Gutiérrez [et al.]. // *Arthroscopy.* – 2010. – Vol. 26. – № 1. – P. 50-57. DOI: 10.1016/j.arthro.2009.06.030.
55. Comparison of perineural platelet-rich plasma and dextrose injections for moderate carpal tunnel syndrome: a prospective randomized, single-blind, head-to-head comparative trial / Y.P. Shen, T.Y. Li, Y.C. Chou [et al.]. // *J Tissue Eng Regen Med.* – 2019. – Vol. 13. – № 11. – P. 2009-2017. DOI: 10.1002/term.2950.
56. Comparison of plantar fasciitis injected with platelet-rich plasma vs corticosteroids / S.K. Jain, K. Suprashant, S. Kumar [et al.]. // *Foot Ankle Int.* – 2018. – Vol. 39. – № 7. – P. 780-786. DOI: 10.1177/1071100718762406.

57. Comparison of platelet-rich plasma and steroid injection in the treatment of plantar fasciitis / F. Say, D. Gürlür, E. İnkaya, M. Bülbül. // *Acta Orthop Traumatol Turc.* – 2014. – Vol. 48. – № 6. – P. 667-672. DOI: 10.3944/AOTT.2014.13.0142.
58. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices / M. Sánchez, E. Anitua, J. Azofra [et al.]. // *Am. J. Sports Med.* – 2007. – Vol. 35. – № 2. – P. 245-251. DOI: 10.1177/0363546506294078.
59. Comparison of the clinical effectiveness of single versus multiple injections of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / F. Vilchez-Cavazos, J.M. Millán-Alanís, J. Blázquez-Saldaña [et al.]. // *Orthop J Sports Med.* – 2019 – Vol. 7. – № 12. – P. 2325967119887116. DOI: 10.1177/2325967119887116.
60. Comparison of the early period effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on the Achilles tendon ruptures in rats / S. Yuksel, M.A. Guleç, M.Z. Gultekin [et al.]. // *Connect Tissue Res.* – 2016. – Vol. 57. – № 5. – P. 360-373. DOI: 10.1080/03008207.2016.1189909.
61. Comparison of the therapeutic effects of ultrasound-guided platelet-rich plasma injection and dry needling in rotator cuff disease: a randomized controlled trial / D.W. Rha, G.Y. Park, Y.K. Kim [et al.]. // *Clin Rehabil.* – 2013. – Vol. 27. – № 2. – P. 113-122. DOI: 10.1177/0269215512448388.
62. Comparison of ultrasound-guided platelet-rich plasma injection and conventional physical therapy for management of adhesive capsulitis: a randomized trial / A.C. Thu, S.G. Kwak, W.N. Shein [et al.]. // *J Int Med Res.* – 2020. – Vol. 48. – № 12. – P. 300060520976032. DOI: 10.1177/0300060520976032.
63. Complete resolution of avascular necrosis of the human femoral head treated with adipose tissue-derived stem cells and platelet-rich plasma / J. Pak, J.H. Lee, J.H. Jeon, S.H. Lee. // *J Int Med Res.* – 2014. – Vol. 42. – № 6. – P. 1353-1362. DOI: 10.1177/0300060514546940.
64. Conservative treatment for insertional Achilles tendinopathy: platelet-rich plasma and focused shock waves. A retrospective study / D. Erroi, M. Sigona, T. Suarez [et al.]. // *Muscles Ligaments Tendons J.* – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 98-106. DOI: 10.11138/mltj/2017.7.1.098.
65. Conservative treatment of ankle osteoarthritis: can platelet-rich plasma effectively postpone surgery? / I. Repetto, B. Biti, P. Cerruti P [et al.]. – 2017 – Vol. 56. – № 2. – P. 362-365. DOI: 10.1053/j.jfas.2016.11.015.
66. Corticosteroid administration alters the mechanical properties of isolated collagen fascicles in rat-tail tendon / B.T. Haraldsson, P. Aagaard, D. Crafoord-Larsen [et al.]. // *Scand J Med Sci Sport.* – 2009. – Vol. 19. – № 5. – P. 621-626. DOI: 10.1111/j.1600-0838.2008.00859.x.
67. Corticosteroid injections give small and transient pain relief in rotator cuff tendinosis: a meta-analysis / A. Mohamadi, J.J. Chan, F.M. Claessen [et al.]. // *Clin Orthop Relat Res.* – 2017. – Vol. 475. – № 1. – P. 232-243. DOI: 10.1007/s11999-016-5002-1.
68. Corticosteroids reduce the tensile strength of isolated collagen fascicles / B.T. Haraldsson, H. Langberg, P. Aagaard [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2006. – Vol. 34. – № 12. – P. 1992-1997. DOI: 10.1177/0363546506290402.
69. Current clinical recommendations for use of platelet-rich plasma / A.D.K. Le, L. Enweze, M.R. DeBaun, J.L. Dragoo. // *Curr Rev Musculoskelet Med.* – 2018. – Vol. 11. – № 4. – P. 624-634. DOI: 10.1007/s12178-018-9527-7.
70. Di Matteo B, Filardo G, Lo Presti M, et al. Chronic anti-platelet therapy: a contraindication for platelet-rich plasma intra-articular injections? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(1 Suppl): 55–59.
71. Di Matteo, Berardo & Filardo, Giuseppe. (2015). Platelet-rich plasma to treat ankle cartilage pathology-from translational potential to clinical evidence: A systematic review. *Journal of Experimental Orthopaedics.* 2. 10.1186/s40634-015-0019-z.
72. Do postoperative platelet-rich plasma injections accelerate early tendon healing and functional recovery after arthroscopic supraspinatus repair? A randomized controlled trial / A. Wang, P. McCann, J. Colliver [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2015. – Vol. 43. – № 6. – P. 1430-1437. DOI: 10.1177/0363546515572602.
73. Does application of moderately concentrated platelet-rich plasma improve clinical and structural outcome after arthroscopic repair of medium-sized to large rotator cuff tear? A randomized controlled trial / V. Pandey, A. Bandi, S. Madi [et al.]. // *J Shoulder Elbow Surg.* – 2016. – Vol. 25. – № 8. – P. 1312-1322. DOI: 10.1016/j.jse.2016.01.036.
74. Does platelet-rich plasma decrease time to return to sports in acute muscle tear? A randomized controlled trial / L.A. Rossi, A.R. Molina Rómoli, B.A. Bertona Altieri [et al.]. // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2017. – Vol. 25. – № 10. – P. 3319-3325. DOI: 10.1007/s00167-016-4129-7.
75. Does platelet-rich plasma lead to earlier return to sport when compared with conservative treatment in acute muscle injuries? A systematic review and meta-analysis / U. Sheth, T. Dwyer, I. Smith [et al.]. // *Arthroscopy.* – 2018. – Vol. 34. – № 1. – P. 281-288. DOI: 10.1016/j.arthro.2017.06.039.
76. Does pure platelet-rich plasma affect postoperative clinical outcomes after arthroscopic rotator cuff repair? A randomized controlled trial / M. Flury, D. Rickenbacher, H.K. Schwyzer [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2016. – Vol. 44. – № 8. – P. 2136-2146. DOI: 10.1177/0363546516645518.

77. Does the use of platelet-rich plasma at the time of surgery improve clinical outcomes in arthroscopic rotator cuff repair when compared with control cohorts? A systematic review of meta-analyses / B.M. Saltzman, A. Jain, K.A. Campbell [et al.]. // *Arthroscopy*. – 2016. – Vol. 32. – № 5. – P. 906-918. DOI: 10.1016/j.arthro.2015.10.007.
78. Dong, Y., Zhang, B., Yang, Q. et al. The effects of platelet-rich plasma injection in knee and hip osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol* 40, 263–277 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05185-2>
79. Dragoo J.L., Braun H.J., Durham J.L. et al. Comparison of the acute inflammatory re-sponse of two commercial platelet-rich plasma systems in healthy rabbit tendons // *Am J Sports Med.* - 2012. - Vol.40(6). - P.1274–1281.
80. Dülgeroglu, T.C. Evaluation of the effect of platelet-rich fibrin on long bone healing: an experimental rat model / T.C. Dülgeroglu, H. Metineren. // *Orthopedics*. – 2017. – Vol. 40. – № 3. – P. e479-e484. DOI: 10.3928/01477447-20170308-02.
81. Effect of high-volume injection, platelet-rich plasma, and sham treatment in chronic midportion Achilles tendinopathy: a randomized double-blinded prospective study / A.P. Boesen, R. Hansen, M.I. Boesen [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2017. – Vol. 45. – № 9. – P. 2034-2043. DOI: 10.1177/0363546517702862.
82. Effect of intra-articular injection of platelet-rich plasma on interleukin-17 expression in synovial fluid and venous plasma of knee osteoarthritis patients / H. Zhang, Y. Bai, C. Liu [et al.]. // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* – 2017. – Vol. 31. – № 8. – P. 918-921. Chinese. DOI: 10.7507/1002-1892.201704013.
83. Effect of leukocyte concentration on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis / J.C. Riboh, B.M. Saltzman, A.B. Yanke [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2016. – Vol. 44. – № 3. – P. 792-800. DOI: 10.1177/0363546515580787.
84. Effect of platelet concentration on clinical improvement in treatment of early stage-knee osteoarthritis with platelet-rich plasma concentrations / B. Dernek, F.N. Kesiktas, D. T. Duymus [et al.]. // *J Phys Ther Sci.* – 2017. – Vol. 29. – № 5. – P. 896-901. DOI: 10.1589/jpts.29.896.
85. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on proliferation, neurotrophic function and migration of Schwann cells in vitro / C. Zheng, Q. Zhu, X. Liu [et al.]. // *J Tissue Eng Regen Med.* – 2016. – Vol. 10. – № 5. – P. 428-436. DOI: 10.1002/term.1756.
86. Effectiveness of platelet-rich plasma in the treatment of moderate knee osteoarthritis: a randomized prospective study / G. Kavadar, D.T. Demircioglu, M.Y. Celik, T. Y. Emre. // *J Phys Ther Sci.* – 2015. – Vol. 27. – № 12. – P. 3863-3867. DOI: 10.1589/jpts.27.3863.
87. Effectiveness of platelet-rich plasma injection for rotator cuff tendinopathy: a prospective open-label study / M. Scarpone, D. Rabago, E. Snell [et al.]. // *Glob Adv Health Med.* – 2013. – Vol. 2. – № 2. – P. 26-31. DOI: 10.7453/gahmj.2012.054.
88. Effectiveness of platelet-rich plasma injections for nonsurgical management of carpal tunnel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. Catapano, J. Catapano, G. Borschel [et al.]. // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2020. – Vol. 101. – № 5. – P. 897-906. DOI: 10.1016/j.apmr.2019.10.193.
89. Effectiveness of platelets rich plasma versus corticosteroids in lateral epicondylitis / A. Khaliq, I. Khan, M. Inam [et al.]. // *J Pak Med Assoc.* – 2015. – Vol. 65. – № 11 (Suppl 3). – P. 100-104.
90. Effects of a platelet gel on early graft revascularization after anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective, randomized, double-blind, clinical trial / M. Vogrin, M. Ruprecht, D. Dinevski [et al.]. // *Eur Surg Res.* – 2010. – Vol. 45. – № 2. – P. 77-85. DOI: 10.1159/000318597.
91. Effects of platelet concentrate and a bone plug on the healing of hamstring tendons in a bone tunnel / M. Orrego, C. Larrain, J. Rosales [et al.]. // *Arthroscopy.* – 2008. – Vol. 24. – № 12. – P. 1373-1380. DOI: 10.1016/j.arthro.2008.07.016.
92. Efficacy of autologous platelet-rich plasma for the treatment of muscle rupture with haematoma: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial / M.J. Martinez-Zapata, L. Orozco, R. Balias [et al.]. // *Blood Transfus.* – 2016. – Vol. 14. – № 2. – P. 245-254. DOI: 10.2450/2015.0099-15.
93. Efficacy of intra-articular platelet-rich plasma injections in knee osteoarthritis: a systematic review / C.J. Meheux, P.C. McCulloch, D.M. Lintner [et al.]. // *Arthroscopy.* – 2016. – Vol. 32. – № 3. – P. 495-505. DOI: 10.1016/j.arthro.2015.08.005.
94. Efficacy of platelet concentrates in bone healing: a systematic review on animal studies-part B: large-size animal models / S. Marazzan, S. Taschieri, R.L. Weinstein, M. Del Fabbro. // *Platelets.* – 2018. – Vol. 29. – № 4. – P. 338-346. DOI: 10.1080/09537104.2017.1384537.
95. Efficacy of platelet-rich plasma for chronic tennis elbow: a double-blind, prospective, multicenter, randomized controlled trial of 230 patients / A.K. Mishra, N.V. Skrepnik, S.G. Edwards [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2014. – Vol. 42. – № 2. – P. 463-471. DOI: 10.1177/0363546513494359.
96. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials / W.L. Dai, A.G. Zhou, H. Zhang, J. Zhang. // *Arthroscopy.* – 2017. – Vol. 33. – № 3. – P. 659-670.e1. DOI: 10.1016/j.arthro.2016.09.024.

97. Efficacy of platelet-rich plasma injections for treating Achilles tendonitis: systematic review of high-quality randomized controlled trials / Y. Wang, C. Han, J. Hao [et al.]. // *Orthopade.* – 2019. – Vol. 48. – № 9. – P. 784-791. DOI: 10.1007/s00132-019-03711-y.
98. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis / A.B. Laudy, E.W. Bakker, M. Rekers, M.H. Moen. // *Br J Sports Med.* – 2015. – Vol. 49. – № 10. – P. 657-672. DOI: 10.1136/bjsports-2014-094036.
99. Efficacy of platelet-rich plasma injections in patients with adhesive capsulitis of the shoulder / B. Ünlü, F.A. Çalış, H. Karapolat [et al.]. // *Int Orthop.* – 2021. – Vol. 45. – № 1. – P. 181-190. DOI: 10.1007/s00264-020-04518-9.
100. Efficacy of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / H.N. Sadabad, M. Behzadifar, F. Arasteh [et al.]. // *Electron Physician* – 2016. – Vol. 8. – № 3. – P. 2115-2122. DOI: 10.19082/2115.
101. Efficacy of ultrasound-guided intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for hip osteoarthritis / M. Battaglia, F. Guaraldi, F. Vannini [et al.]. // *Orthopedics.* – 2013. – Vol. 36. – № 12. – P. e1501-e1508. DOI: 10.3928/01477447-20131120-13.
102. Elizaveta Kon, Berardo Di Matteo, Diego Delgado, Brian J Cole, Andrea Dorotei, Jason L Dragoo, Giuseppe Filardo, Lisa A Fortier, Alberto Giuffrida, Chris H Jo, Jeremy Magalon, Gerard A Malanga, Allan Mishra, Norimasa Nakamura, Scott A Rodeo, Steven Sampson & Mikel Sánchez (2020) Platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: an expert opinion and proposal for a novel classification and coding system, *Expert Opinion on Biological Therapy*, 20:12, 1447-1460, DOI: 10.1080/14712598.2020.1798925
103. 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. – Vol.114. – P.1502–1508.
104. Evaluation of low-level laser therapy, platelet-rich plasma, and their combination on the healing of Achilles tendon in rabbits / A. Allahverdi, D. Sharifi, M.A. Takhtfooladi [et al.]. // *Lasers Med Sci.* – 2015. – Vol. 30. – № 4. – P. 1305-1313. DOI: 10.1007/s10103-015-1733-6.
105. Evidence on ankle injections for osteochondral lesions and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / A. Boffa, D. Previtali, G. Di Laura Frattura [et al.]. // *Int Orthop.* – 2021. – Vol. 45. – № 2. – P. 509-523. DOI: 10.1007/s00264-020-04689-5.
106. Filardo G, Kon E, Di Martino A, et al: Platelet-rich-plasma versus hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: Study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:229.
107. Filardo G, Kon E, Di Martino A, et al: Platelet-rich-plasma versus hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: Study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:229.
108. Filardo G, Kon E, Di Matteo B, et al. Leukocyte-poor PRP application for the treatment of knee osteoarthritis. *Joints.* 2014;1(3):112–120
109. Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz MT, et al. Platelet-rich plasma intraarticular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single- versus double-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(10):2082–2091.
110. Fitzpatrick J, Bulsara M, Zheng MH. The Effectiveness of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Tendinopathy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Am J Sports Med.* 2017 Jan;45(1):226-233. doi: 10.1177/0363546516643716. Epub 2016 Jul 21. PMID: 27268111.
111. Fitzpatrick, J. Effectiveness of PRP in the treatment of tendinopathy: response / J. Fitzpatrick, M. Bulsara, M.H. Zheng. // *Am J Sports Med.* – 2016. – Vol. 44. – № 10. – NP53. DOI: 10.1177/0363546516669312.
112. Freitag, J.B. To evaluate the effect of combining photo-activation therapy with platelet-rich plasma injections for the novel treatment of osteoarthritis / J.F. Freitag, A. Barnard. // *BMJ Case Rep.* – 2021. – Vol. 2013. – bcr2012007463. DOI: 10.1136/bcr-2012-007463.
113. Ghazi zadeha L., Chevrierb A., Lamontagnec M. Multiple platelet-rich plasma preparations can solubilize freeze-dried chitosan formulations to form injectable implants for orthopedic indications // *Bio-Medical Materials and Engineering.* - 2019. - Vol.1. - P.1–16.
114. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(5):471–478.
115. Grassi, A., Napoli, F., Romandini, I. et al. Is Platelet-Rich Plasma (PRP) Effective in the Treatment of Acute Muscle Injuries? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med* 48, 971–989 (2018). <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0860-1>
116. Growth factor levels in leukocyte-poor platelet-rich plasma and correlations with donor age, gender, and platelets in the Japanese population / Y. Taniguchi, T. Yoshioka, H. Sugaya [et al.]. // *J Exp Orthop.* – 2019. – Vol. 6. – № 1. – P. 4. DOI: 10.1186/s40634-019-0175-7.

117. 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 / L. Creaney, A. Wallace, M. Curtis, D. Connell // *Br J Sports Med.* – 2011. – Vol. 45. – № 12. – P. 966-971. DOI: 10.1136/bjsm.2010.082503.
118. Growth factors levels determine efficacy of platelets rich plasma injection in knee osteoarthritis: a randomized double blind noninferiority trial compared with viscosupplementation / Louis M.L., J. Magalon, E. Jouve [et al.]. // *Arthroscopy.* – 2018. – Vol. 34. – № 5. – P. 1530-1540.e2. DOI: 10.1016/j.arthro.2017.11.035.
119. Han J, Gao F, Li Y, et al. The Use of Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head: A Systematic Review. *Biomed Res Int.* 2020;2020:2642439. Published 2020 Mar 7. doi:10.1155/2020/2642439
120. Hanisch, K. Platelet-rich plasma (PRP) treatment of noninsertional Achilles tendinopathy in a two case series: no significant difference in effect between leukocyte-rich and leukocyte-poor PRP / K. Hanisch, N. Wedderkopp. // *Orthop Res Rev.* – 2019. – Vol. 11. – P. 55-60. DOI: 10.2147/ORR.S187638.
121. Has platelet-rich plasma any role in partial tears of the anterior cruciate ligament? Prospective comparative study / J.P. Zicaro, I. Garcia-Mansilla, A. Zuain [et al.]. – *World J Orthop.* – 2021. – Vol. 12. – № 6. – P. 423-432. DOI: 10.5312/wjo.v12.i6.423.
122. Hohmann, E. Platelet-rich plasma versus corticosteroids for the treatment of plantar fasciitis: a systematic review and meta-analysis // E. Hohmann, K. Tetsworth, V. Glatt. // *Am J Sports Med.* – 2021. – Vol. 49. – № 5. – P. 1381-1393. DOI: 10.1177/0363546520937293.
123. Hooiveld M, Roosendaal G, Wenting M, et al. Short-term exposure of cartilage to blood results in chondrocyte apoptosis. *Am J Pathol.* 2003;162(3):943–951.
124. <http://www.aoshogdocs.com/treatment-specialties/Platelet-Rich-Plasma>
125. Huang, K. Platelet-rich plasma versus corticosteroid injections in the management of elbow epicondylitis and plantar fasciitis: an updated systematic review and meta-analysis / K. Huang, G. Giddins, L.D. Wu. // *Am J Sports Med.* – 2020. – Vol. 48. – № 10. – P. 2572-2585. DOI: 10.1177/0363546519888450.
126. Hyaluronic acid versus platelet-rich plasma: a prospective, double-blind randomized controlled trial comparing clinical outcomes and effects on intra-articular biology for the treatment of knee osteoarthritis / B.J. Cole, V. Karas, K. Hussey [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2017. – Vol. 45. – № 2. – P. 339-346. DOI: 10.1177/0363546516665809.
127. Ibrahim, V. Platelet-rich plasma as a nonsurgical treatment option for osteonecrosis / V. Ibrahim, H. Dowling. // *PM R.* – 2012. – Vol. 4. – № 12. – P. 1015-1019. DOI: 10.1016/j.pmrj.2012.07.009.
128. Impact of platelet-rich plasma on arthroscopic repair of small- to medium-sized rotator cuff tears: a randomized controlled trial / R. Holtby, M. Christakis, E. Maman [et al.]. // *Orthop J Sports Med.* – 2016. – Vol. 4. – № 9. – P. 232596711666559. DOI: 10.1177/2325967116665595.
129. Increasing numbers of shoulder corticosteroid injections within a year preoperatively may be associated with a higher rate of subsequent revision rotator cuff surgery / V.S. Desai, C.L. Camp, V. Boddapati [et al.]. // *Arthroscopy.* – 2019. – Vol. 35. – № 1. – P. 45-50. DOI: 10.1016/j.arthro.2018.07.043.
130. Inefficacy of ultrasound-guided local injections of autologous conditioned plasma for recent epicondylitis: results of a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial with one-year follow-up / B. Montalvan, P. Le Goux, S. Klouche [et al.]. // *Rheumatology (Oxford).* – 2016. – Vol. 55. – № 2. – P. 279-285. DOI: 10.1093/rheumatology/kev326.
131. Infiltration of autologous growth factors in chronic tendinopathies / A. Crescibene, M. Napolitano, R. Sbrano [et al.]. // *J Blood Transfus.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 924380. DOI: 10.1155/2015/924380.
132. Intra-articular hyaluronic acid vs platelet-rich plasma in the treatment of hip osteoarthritis / L. Di Sante, C. Villani, V. Santilli [et al.]. // *Med Ultrason.* – 2016. – Vol. 18. – № 4. – P. 463-468. DOI: 10.11152/mu-874.
133. Intra-articular injection of platelet-rich plasma is superior to hyaluronic acid or saline solution in the treatment of mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, triple-parallel, placebo-controlled clinical trial / K. Y. Lin, C.C. Yang, C.J. Hsu [et al.]. // *Arthroscopy.* – 2019. – Vol. 35. – № 1. – P. 106-117. DOI: 10.1016/j.arthro.2018.06.035.
134. Intra-articular injections of platelet-rich plasma in symptomatic knee osteoarthritis: a consensus statement from French-speaking experts / F. Eymard, P. Ornetti, J. Maillet [et al.]. // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2020. DOI: 10.1007/s00167-020-06102-5.
135. Intra-articular injections of platelet-rich plasma, hyaluronic acid or corticosteroids for knee osteoarthritis: a prospective randomized controlled study / Y. Huang, X. Liu, X. Xu, J. Liu. // *Orthopade.* – 2019. – Vol. 48. – № 3. – P. 239-247. DOI: 10.1007/s00132-018-03659-5.
136. Intra-articular platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis / H.F. Zhang, C.G. Wang, H. Li [et al.]. // *Drug Des Devel Ther.* – 2018. – Vol. 12. – P. 445-453. DOI: 10.2147/DDDT.S156724.

137. Intra-articular saline injection is as effective as corticosteroids, platelet-rich plasma and hyaluronic acid for hip osteoarthritis pain: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials / A. Gazendam, S. Ekhtiari, A. Bozzo [et al.]. // *Br J Sports Med.* – 2021. Vol. 55. – № 5. – P. 256-261. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102179.
138. Intranasal delivery of plasma and platelet growth factors using PRGF-endoret system enhances neurogenesis in a mouse model of Alzheimer's disease / E. Anitua, C. Pascual, R. Pérez-Gonzalez [et al.]. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – № 9. – e73118. DOI: 10.1371/journal.pone.0073118.
139. Intratendinous injection of platelet-rich plasma under US guidance to treat tendinopathy: a long-term pilot study / B. Dallaudière, L. Pesquer, P. Meyer [et al.]. // *J Vasc Interv Radiol.* – 2014. – Vol. 25. – № 5. – P. 717-723. DOI: 10.1016/j.jvir.2014.01.026.
140. Intratendinous injections of platelet-rich plasma: feasibility and effect on tendon morphology and mechanics / J.J. Wilson, K.S. Lee, C. Chamberlain [et al.]. // *J Exp Orthop.* – 2015. – Vol. 2. – № 1. – P. 5. DOI: 10.1186/s40634-014-0018-5.
141. Is platelet-rich plasma (PRP) effective in the treatment of acute muscle injuries? A systematic review and meta-analysis / A. Grassi, F. Napoli, I. Romandini [et al.]. // *Sports Med.* – 2018. – Vol. 48. – № 4. – P. 971-989. DOI: 10.1007/s40279-018-0860-1.
142. Is platelet-rich plasma injection effective for chronic Achilles tendinopathy? A meta-analysis / Y.J. Zhang, S.Z. Xu, P.C. Gu [et al.]. // *Clin Orthop Relat Res.* – 2018. – Vol. 476. – № 8. – P. 1633-1641. DOI: 10.1007/s11999-0000000000000258.
143. Is platelet-rich plasma superior to whole blood in the management of chronic tennis elbow: one year randomized clinical trial / S.A. Raeissadat, S.M. Rayegani, H. Hassanabadi [et al.]. // *BMC Sports Sci Med Rehabil.* – 2014. – Vol. 6. – P. 12. DOI: 10.1186/2052-1847-6-12.
144. Jain, K. Platelet rich plasma versus corticosteroid injection for plantar fasciitis: a comparative study / K. Jain, P.N. Murphy, T.M. Clough. // *Foot (Edinb).* – 2015. – Vol. 25. – № 4. – P. 235-237. DOI: 10.1016/j.foot.2015.08.006.
145. Jang, S.J. Platelet-rich plasma (PRP) injections as an effective treatment for early osteoarthritis / S.J. Jang, J.D. Kim, S.S. Cha. // *Eur J Orthop Surg Traumatol.* – 2013. – Vol. 23. – № 5. – P. 573-580. DOI: 10.1007/s00590-012-1037-5.
146. Jansen NW, Roosendaal G, Bijlsma JW, et al. Exposure of human cartilage tissue to low concentrations of blood for a short period of time leads to prolonged cartilage damage: an in vitro study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):199–207.
147. Kato, Y. Can platelet-rich plasma therapy save patients with ulnar collateral ligament tears from surgery? / Y. Kato, S. Yamada, J. Chavez. // *Regen Ther.* – 2019. – Vol. 10. – P. 123-126. DOI: 10.1016/j.reth.2019.02.004.
148. Kaux, J.F. The use of platelet-rich plasma to treat chronic tendinopathies: A technical analysis / J. F. Kaux, T. Emonds-Alt. // *Platelets.* – 2018. – Vol. 29. – № 3. – P. 213-227. DOI: 10.1080/09537104.2017.1336211.
149. Kearney, R.S. Achilles tendinopathy management: a pilot randomised controlled trial comparing platelet-rich plasma injection with an eccentric loading programme / R.S. Kearney, N. Parsons, M.L. Costa // *Bone Joint Res.* – 2013. – Vol. 2. – № 10. – P. 227-232. DOI: 10.1302/2046-3758.210.2000200.
150. Kellie K. Middleton, MPH, Victor Barro, MD, Bart Muller, MD, Satosha Terada, MD, and Freddie H. Fu, MD. Evaluation of the Effects of Platelet-Rich Plasma (PRP) Therapy Involved in the Healing of Sports-Related Soft Tissue Injuries. *Iowa Orthop J.* 2012; 32: 150–163. PMID: PMC3565396
151. Kellie K. Middleton, Victor Barro, Bart Muller, Satosha Terada, Freddie H. Fu. Evaluation of the Effects of Platelet-Rich Plasma (PRP) Therapy Involved in the Healing of Sports-Related Soft Tissue Injuries. *Iowa Orthop J.* 2012; 32: 150–163. PMID: PMC3565396
152. Khatab S, van Buul GM, Kops N, et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma releasate reduce pain and synovial inflammation in a mouse model of osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2018;46(4):977–986.
153. Kia C, Baldino J, Bell R, Ramji A, Uyeki C, Mazzocca A. Platelet-Rich Plasma: Review of Current Literature on its Use for Tendon and Ligament Pathology. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018;11(4):566-572. doi:10.1007/s12178-018-9515-y
154. Kia C, Baldino J, Bell R, Ramji A, Uyeki C, Mazzocca A. Platelet-Rich Plasma: Review of Current Literature on its Use for Tendon and Ligament Pathology. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018;11(4):566-572. doi:10.1007/s12178-018-9515-y
155. Kim Harmon, MD, Ron Hanson, MD, Jay Bowen, MD, Scott Greenberg, MD. Ed Magaziner, MD, James Vandenbosch, David Harshfield, MD, Brian Shiple, MD, David Audley. Guidelines for the Use of Platelet Rich Plasma. Presented by The International Cellular Medical Society. DRAFT Version 1.0. <http://dcareusa.com/>
156. Kim Harmon, MD, Ron Hanson, MD, Jay Bowen, MD, Scott Greenberg, MD. Ed Magaziner, MD, James Vandenbosch, David Harshfield, MD, Brian Shiple, MD, David Audley. Guidelines for the Use of Platelet Rich Plasma. Presented by The International Cellular Medical Society. DRAFT Version 1.0. <http://dcareusa.com/>

157. Kim, E. Autologous platelet-rich plasma versus dextrose prolotherapy for the treatment of chronic recalcitrant plantar fasciitis / E. Kim, J.H. Lee. // *PM R.* – 2014. – Vol. 6. – № 2. – P. 152-158. DOI: 10.1016/j.pmrj.2013.07.003.
158. Kon E, Buda R, Filardo G, Di Martino A, Timoncini A, Cenacchi A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010 Apr;18(4):472-9. doi: 10.1007/s00167-009-0940-8. Epub 2009 Oct 17. PMID: 19838676.
159. Kon E, Engebretsen L, Verdonk P, et al. Clinical outcomes of knee osteoarthritis treated with an autologous protein solution injection: a 1-year pilot double-blinded randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2018;46(1):171–180.
160. Kon E, Filardo G, Di Matteo B, Marcacci M. PRP for the treatment of cartilage pathology. *Open Orthop J.* 2013 May 3;7:120-8. doi: 10.2174/1874325001307010120. PMID: 23730375; PMCID: PMC3664439.
161. Kumar, P. Efficacy of orthobiologic adjuvants to core decompression for hip preservation in avascular necrosis hip // P. Kumar, V.D. Shetty, M.S. Dhillon. // *J Hip Preserv Surg.* – 2020. – Vol. 7. – № 3. – P. 423-438. DOI: 10.1093/jhps/hnaa051.
162. Kunze KN, Hannon CP, Fialkoff JD, Frank RM, Cole BJ. Platelet-rich plasma for muscle injuries: A systematic review of the basic science literature. *World J Orthop.* 2019;10(7):278-291. Published 2019 Jul 18. doi:10.5312/wjo.v10.i7.278
163. Lansdown A.B. Calcium: a potential central regulator in wound healing in the skin // *Wound Repair Regen.* - 2002. - Vol.10(5). - P.271–285.
164. Leukocyte inclusion within a platelet rich plasma-derived fibrin scaffold stimulates a more pro-inflammatory environment and alters fibrin properties / E. Anitua, M. Zalduendo, M. Troya [et al.]. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – № 3. – e0121713. DOI: 10.1371/journal.pone.0121713.
165. Leukocyte-poor platelet-rich plasma versus bupivacaine for recalcitrant lateral epicondylar tendinopathy / P. Behera, M. Dhillon, S. Aggarwal [et al.]. // *J Orthop Surg (Hong Kong).* – 2015. – Vol. 23. – № 1. – P. 6-10. DOI: 10.1177/230949901502300102.
166. Leukocyte-poor PRP application for the treatment of knee osteoarthritis / G. Filardo, E. Kon, D.I. Matteo [et al.]. // *Joints.* – 2013. – Vol. 1. – № 3. – P. 112-120.
167. Leukocyte-reduced platelet-rich plasma treatment of basal thumb arthritis: a pilot study / M. Loibl, S. Lang, L.M. Dendl [et al.]. // *Biomed Res Int.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 9262909. DOI:10.1155/2016/9262909.
168. Liddle, A.D. Platelet-rich plasma in the treatment of patellar tendinopathy: a systematic review / A.D. Liddle, E.C. Rodríguez-Merchán. // *Am J Sports Med.* – 2015. – Vol. 43. – № 10. – P. 2583-2590. DOI: 10.1177/0363546514560726.
169. Ligamentization of tendon grafts treated with an endogenous preparation rich in growth factors: gross morphology and histology / M. Sánchez, E. Anitua, J. Azofra [et al.]. // *Arthroscopy.* – 2010. – Vol. 26. – № 4. – P. 470-480. DOI: 10.1016/j.arthro.2009.08.019.
170. Lin, J. Platelet-rich plasma injection in the treatment of frozen shoulder: a randomized controlled trial with 6-month follow-up / J. Lin. // *Int J Clin Pharmacol Ther.* – 2018. – Vol. 56. – № 8. – P. 366-371. DOI: 10.5414/CP203262.
171. Local injection of autologous platelet rich plasma and corticosteroid in treatment of lateral epicondylitis and plantar fasciitis: randomized clinical trial / A.S. Omar, M.E. Ibrahim, A.S. Ahmed, M. Said. // *Egypt. Rheumatol.* – 2012, – Vol. 34. – № 2. – P. 43-49. DOI: 10.1016/j.ejr.2011.12.001.
172. Local injection of autologous platelet rich plasma compared to corticosteroid treatment of chronic plantar fasciitis patients: a clinical and ultrasonographic follow-up study / N.A. Sherpy, M.A. Hammad, H.A. Hagrass [et al.]. // *Egypt. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 38. – № 3. – P. 247-252. DOI: 10.1016/j.ejr.2015.09.008.
173. Long-term beneficial effects of platelet-rich plasma for non-insertional Achilles tendinopathy / M. Guelfi, A. Pantalone, D. Vanni [et al.]. // *Foot Ankle Surg.* – 2015. – Vol. 21. – № 3. – P. 178–181. DOI: 10.1016/j.fas.2014.11.005.
174. Magnetic resonance imaging evaluation of the integration and maturation of semitendinosus-gracilis graft in anterior cruciate ligament reconstruction using autologous platelet concentrate / D. Figueroa, P. Melean, R. Calvo [et al.]. // *Arthroscopy.* – 2010. – Vol. 26. – № 10. – P. 1318-1325. DOI: 10.1016/j.arthro.2010.02.010.
175. Mahapatra, P. Anterior cruciate ligament repair - past, present and future / P. Mahapatra, S. Horriat, B.S. Anand. // *J Exp Orthop.* – 2018. – Vol. 5. – № 1. – P. 20. DOI: 10.1186/s40634-018-0136-6.
176. Mariani E, Canella V, Cattini L, et al. Leukocyte-rich platelet-rich plasma injections do not up-modulate intra-articular pro-inflammatory cytokines in the osteoarthritic knee. *PLoS One.* 2016;11(6): e0156137.
177. Marx R. Platelet rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? // *Implant Dentistry.* - 2001. - Vol.10. - P.225–288
178. Marx R.E. Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use // *J Oral Maxillofac Surg.* - 2004. - Vol.62(4). - P.489-496.

179. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.* 2001;10(4):225–228.
180. Mautner K, Malanga GA, Smith J, et al. a call for a standard classification system for future biologic research: the rationale for new PRP nomenclature. *PMR.* 2015;7(4 Suppl):S53–S59.
181. McCarrel T.M., Minas T. and Fortier L.A. Optimization of leukocyte concentration in platelet-rich plasma for the treatment of tendinopathy // *J Bone Joint Surg Am.* - 2012. - Vol.94(19). - e143(P.1-8)
182. McNabb JW. Knee-lateral suprapatellar approach. In: *A Practical Guide to Joint & Soft Tissue Injection & Aspiration.* Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:85-93.
183. Medina-Porqueres, I. Effectiveness of platelet-rich plasma in the management of hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / I. Medina-Porqueres, M. Ortega-Castillo, A. Muriel-Garcia. // *Clin Rheumatol.* - 2021. - Vol. 40. - № 1. - P. 53-64. DOI: 10.1007/s10067-020-05241-x.
184. Men and women differ in the biochemical composition of platelet-rich plasma / G. Xiong, N. Lingampalli, J.C.B. Koltsov [et al.]. // *Am J Sports Med.* - 2018. - Vol. 46. - № 2. - P. 409-419. DOI: 10.1177/0363546517740845.
185. Meta-analysis comparing platelet-rich plasma vs hyaluronic acid injection in patients with knee osteoarthritis / Y. Han, H. Huang, J. Pan [et al.]. // *Pain Med.* - 2019. - Vol. 20. - № 7. - P. 1418-1429. DOI: 10.1093/pm/pnz011.
186. Mikel Sanchez, Jorge Guadilla, Nicolas Fiz and Isabel Andia. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis of the hip. *Rheumatology* 2012;51:144, 150 doi:10.1093/rheumatology/ker303, Advance Access publication 10 November 2011
187. Milants, C. Responders to platelet-rich plasma in osteoarthritis: a technical analysis / C. Milants, O. Bruyère, J.F. Kaux. // *Biomed Res Int.* - 2017. - Vol. 2017. - P. 7538604. DOI: 10.1155/2017/7538604.
188. Miller LE, Parrish WR, Roides B, et al Efficacy of platelet-rich plasma injections for symptomatic tendinopathy: systematic review and meta-analysis of randomised injection-controlled trials *BMJ Open Sport & Exercise Medicine* 2017;3:e000237. doi: 10.1136/bmjsem-2017-000237
189. Mills, F.B., 4th. Return to play after platelet-rich plasma injection for elbow UCL injury: outcomes based on injury severity / F.B. Mills, 4th., A.K. Misra, N. Goyeneche [et al.]. // *Orthop J Sports Med.* - 2021. - Vol. 9. - № 3. - P. 2325967121991135. DOI: 10.1177/2325967121991135.
190. Mirzatooleei, F. The impact of platelet-rich plasma on the prevention of tunnel widening in anterior cruciate ligament reconstruction using quadrupled autologous hamstring tendon: a randomised clinical trial / F. Mirzatooleei, M.T. Alamdari, H.R. Khalkhali. // *Bone Joint J.* - 2013. - Vol. 95-B. - № 1. - P. 65-9. DOI: 10.1302/0301-620X.95B1.30487.
191. Mishra A., Woodall J. Jr., Vieira A. Treatment of Tendon and Muscle Using Platelet-Rich Plasma // *Clin Sports Med.* - 2009. - Vol.28. - P.113–125.
192. Mishra, A. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma / A. Mishra, T. Pavelko. // *Am J Sports Med.* - 2006. - Vol. 34. - № 11. - P. 1774-1778. DOI: 10.1177/0363546506288850.
193. Monto, R.R. Platelet-rich plasma efficacy versus corticosteroid injection treatment for chronic severe plantar fasciitis / R.R. Monto. // *Foot Ankle Int.* - 2014. - Vol. 35. - № 4. - P. 313-318. DOI: 10.1177/1071100713519778.
194. Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, Faloppa F, Belloti JC. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD010071. DOI: 10.1002/14651858.CD010071.pub3. Accessed 21 April 2021.
195. MRI changes after platelet rich plasma injection in knee osteoarthritis (Randomized Clinical Trial) / S.A. Raeissadat, E. Ghorbani, M. Sanei Taheri [et al.]. // *J Pain Res.* - 2020. - Vol. 13. - P. 65-73. DOI: 10.2147/JPR.S204788.
196. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / G. Görmeli, C.A. Görmeli, B. Ataoglu [et al.]. // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* - 2017. - Vol. 25. - № 3. - P. 958-965. DOI: 10.1007/s00167-015-3705-6.
197. Nauwelaers, A.K. Evidence for the use of PRP in chronic midsubstance Achilles tendinopathy: a systematic review with meta-analysis / A.K. Nauwelaers, L. Van Oost, K. Peers. // *Foot Ankle Surg.* - 2020. - Vol. 27. - № 5. - P. 486-495. DOI: 10.1016/j.fas.2020.07.009.
198. Neufeld, S.K. Plantar fasciitis: evaluation and treatment. S.K. Neufeld, R. Cerrato. // *J Am Acad Orthop Surg.* - 2008. - Vol. 16. - № 6. - P. 338-346. DOI: 10.5435/00124635-200806000-00006.
199. New advances in stem cell therapy for osteonecrosis of the femoral head / W. Zhou, M. Qu, Y. Lv, J. Zhu. // *Curr Stem Cell Res Ther.* - 2019. - Vol. 14. - № 3. - P. 226-229. DOI: 10.2174/1574888X13666181025120252.
200. Nonoperative treatment of rotator cuff disease with platelet-rich plasma: a systematic review of randomized controlled trials / E.T. Hurley, C.P. Hannon, L. Pauzenberger [et al.]. // *Arthroscopy.* - 2019. - Vol. 35. - № 5. - P. 1584-1591. DOI: 10.1016/j.arthro.2018.10.115.

201. Nonoperative treatment of ulnar collateral ligament injuries in throwing athletes / A.C. Rettig, C. Sherrill, D.S. Snead [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2001. – Vol. 29. – № 1. – P. 15-17. DOI: 10.1177/03635465010290010601.
202. Nonsurgical treatments of patellar tendinopathy: multiple injections of platelet-rich plasma are a suitable option: a systematic review and meta-analysis / L. Andriolo, S.A. Altamura, D. Reale [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2019. – Vol. 47. – № 4. – P. 1001-1018. DOI: 10.1177/0363546518759674.
203. One-year follow-up of platelet-rich plasma infiltration to treat chronic proximal patellar tendinopathies / J.F. Kaux, O. Bruyere, J.L. Croisier [et al.]. // *Acta Orthop Belg.* – 2015. – Vol. 81. – № 2. – P. 251-256.
204. One-year follow-up of platelet-rich plasma treatment in chronic Achilles tendinopathy: a double-blind randomized placebo-controlled trial / S. de Jonge, R. J. de Vos, A. Weir [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2011. – Vol. 39. – № 8. – P. 1623-1629. DOI: 10.1177/0363546511404877.
205. Ongoing positive effect of platelet-rich plasma versus corticosteroid injection in lateral epicondylitis: a double-blind randomized controlled trial with 2-year follow-up / T. Gosens, J.C. Peerbooms, W. van Laar, B.L. den Ouden. // *Am J Sports Med.* – 2011. – Vol. 39. – № 6. – P. 1200–1208. DOI: 10.1177/0363546510397173.
206. Outcome predictors of platelet-rich plasma injection for moderate carpal tunnel syndrome / Y.P. Shen, T.Y. Li, Y.C. Chou [et al.]. // *Int J Clin Pract.* – 2021. – e14482. DOI: 10.1111/ijcp.14482.
207. 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 / T. Gosens, B.L. Den Ouden, E. Fievez [et al.]. // *Int Orthop.* – 2012. – Vol. 36. – № 9. – P. 1941-1946. DOI: 10.1007/s00264-012-1540-7.
208. Pain in donor site after BTB-ACL reconstruction with PRGF: a randomized trial / R. Seijas, X. Cuscó, A. Sallent [et al.]. // *Arch Orthop Trauma Surg.* – 2016. – Vol. 136. – № 6. – P. 829-35. DOI: 10.1007/s00402-016-2458-0.
209. Parrish W.R., Roides B., Hwang J. et al. Normal platelet function in platelet concentrates requires non-platelet cells: a comparative in vitro evaluation of leucocyte-rich (type 1a) and leucocyte-poor (type 3b) platelet concentrates // *BMJ Open Sport Exerc Med.* - 2016. - Vol.2(1).
210. Partial anterior cruciate ligament tears treated with intraligamentary plasma rich in growth factors / R. Seijas, O. Ares, X. Cuscó [et al.]. // *World J Orthop.* – 2014. – Vol. 5. – № 3. – P. 373-378. DOI: 10.5312/wjo.v5.i3.373.
211. Peritendinous injection of platelet-rich plasma to treat tendinopathy: A retrospective review / M.C. Unlu, A. Kivrak, M.E. Kayaalp [et al.]. // *Acta Orthop Traumatol Turc.* – 2017. – Vol. 51. – № 6. – P. 482-487. DOI: 10.1016/j.aott.2017.10.003.
212. Plasma medicine - concepts and clinical applications. Chapter 3. PRP injections in orthopaedic surgery: why, when and how to use PRP dynamic liquid scaffold injections in orthopaedic surgery / M. Sánchez, D. Delgado, A. Garate [et al.]; edited by Y. Tutar, L. Tutar. // – United Kingdom, London: IntechOpen, 2018. – P. 150. DOI: 10.5772/intechopen.68652. – URL: <https://www.intechopen.com/chapters/60566>. – Text: electronic.
213. Plasma rich in growth factors in arthroscopic rotator cuff repair: a randomized, double-blind, controlled clinical trial / P. Ruiz-Moneo, J. Molano-Muñoz, E. Prieto, J. Algorta. // *Arthroscopy.* – 2013. – Vol. 29. – № 1. – P. 2-9. DOI: 10.1016/j.arthro.2012.08.014.
214. Platelet rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a prospective RCT study, 2-year follow-up / P. Randelli, P. Arrigoni, V. Ragone [et al.]. // *J Shoulder Elbow Surg.* – 2011. – Vol. 20. – № 4. – P. 518-528. DOI: 10.1016/j.jse.2011.02.008.
215. Platelet rich plasma injection for acute Achilles tendon rupture: PATH-2 randomised, placebo controlled, superiority trial / D.J. Keene, J. Alsousou, P. Harrison [et al.]. // *BMJ.* – 2019. – Vol. 367. – I6132. DOI: 10.1136/bmj.l6132.
216. Platelet rich plasma therapy in non-insertional Achilles tendinopathy: the efficacy is reduced in 60-years old people compared to young and middle-age individuals / V. Salini, D. Vanni, A. Pantalone, M. Abate. // *Front Aging Neurosci.* – 2015. – Vol. 7. – P. 228. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00228.
217. Platelet rich plasma versus steroid on lateral epicondylitis: meta-analysis of randomized clinical trials / B. Mi, G. Liu, W. Zhou [et al.]. // *Phys Sportsmed.* – 2017. – Vol. 45. – № 2. – P. 97-104. DOI: 10.1080/00913847.2017.1297670.
218. Platelet-rich fibrin in arthroscopic repair of massive rotator cuff tears: a prospective randomized pilot clinical trial / S. Antuña, R. Barco, J.M. Martínez Diez, J.M. Sánchez Márquez. // *Acta Orthop Belg.* – 2013. – Vol. 79. – № 1. – P. 25-30.
219. Platelet-rich plasma (PRP) from older males with knee osteoarthritis depresses chondrocyte metabolism and upregulates inflammation / C. O'Donnell, E. Migliore, F.C. Grandi [et al.]. // *J Orthop Res.* – 2019. – Vol. 37. – № 8. – P. 1760-1770. DOI: 10.1002/jor.24322.
220. Platelet-rich plasma applications for Achilles tendon repair: a bridge between biology and surgery / S. Padilla, M. Sánchez, V. Vaquerizo [et al.]. // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22. – № 2. – P. 824. DOI: 10.3390/ijms22020824.

221. Platelet-rich plasma as a treatment for chronic patellar tendinopathy: comparison of a single versus two consecutive injections / R. Zayni, M. Thaunat, J.M. Fayard [et al.]. // *Muscles Ligaments Tendons J.* – 2015. – Vol. 5. – № 2. – P. 92-98.
222. Platelet-rich plasma as a treatment for patellar tendinopathy: a double-blind, randomized controlled trial / J.L. Dragoo, A.S. Wasterlain, H.J. Braun, K.T. Nead. // *Am J Sports Med.* – 2014. – Vol. 42. – № 3. – P. 610-618. DOI: 10.1177/0363546513518416.
223. Platelet-rich plasma as a treatment for plantar fasciitis: a meta-analysis of randomized controlled trials / W.Y. Yang, Y.H. Han, X.W. Cao [et al.]. // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol. 96. – № 44. – e8475. DOI: 10.1097/MD.00000000000008475.
224. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial / R. Castricini, U.G. Longo, M. De Benedetto [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2011. – Vol. 39. – № 2. – P. 258-265. DOI: 10.1177/0363546510390780.
225. Platelet-rich plasma can be used to successfully treat elbow ulnar collateral ligament insufficiency in high-level throwers / J.S. Dines, P.N. Williams, N. ElAttrache [et al.]. // *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* – 2016. – Vol. 45. – № 5. – P. 296-300.
226. Platelet-rich plasma does not enhance return to play in hamstring injuries: a randomised controlled trial / B. Hamilton, J.L. Tol, E. Almusa [et al.]. // *Br J Sports Med.* – 2015. – Vol. 49. – № 14. – P. 943-950. DOI: 10.1136/bjsports-2015-094603.
227. Platelet-rich plasma for arthroscopic repair of medium to large rotator cuff tears: a randomized controlled trial / C.H. Jo, J.S. Shin, W.H. Shin [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2015. – Vol. 43. – № 9. – P. 2102-2110. DOI: 10.1177/0363546515587081.
228. Platelet-rich plasma for elbow pathologies: a descriptive review of current literature / A. Kwapisz, S. Prabhakar, R. Compagnoni [et al.]. // *Curr Rev Musculoskelet Med.* – 2018. – Vol. 11. – № 4. – P. 598-606. DOI: 10.1007/s12178-018-9520-1.
229. Platelet-rich plasma for frozen shoulder: a case report / H. Aslani, S.T. Nourbakhsh, Z. Zafarani [et al.]. // *Arch Bone Jt Surg.* – 2016. – Vol. 4. – № 1. – P. 90-93.
230. Platelet-rich plasma for primary treatment of partial ulnar collateral ligament tears: MRI correlation with results / J.B. Deal, E. Smith, W. Heard [et al.]. // *Orthop J Sports Med.* – 2017. – Vol. 5. – № 11. – 2325967117738238. DOI: 10.1177/2325967117738238.
231. Platelet-rich plasma for the treatment of bone defects: from preclinical rationale to evidence in the clinical practice. A systematic review / A. Roffi, B. Di Matteo, G.S. Krishnakumar [et al.]. // *Int Orthop.* – 2017. – Vol. 41. – № 2. – P. 221-237. DOI: 10.1007/s00264-016-3342-9.
232. Platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: an expert opinion and proposal for a novel classification and coding system / E. Kon, B. Di Matteo, D. Delgado [et al.]. // *Expert Opin Biol Ther.* – 2020. – Vol. 20. – № 12. – P. 1447-1460. DOI: 10.1080/14712598.2020.1798925.
233. Platelet-rich plasma for the treatment of patellar tendinopathy: clinical and imaging findings at medium-term follow-up / G. Filardo, E. Kon, B. Di Matteo [et al.]. // *Int Orthop.* – 2013. – Vol. 37. – № 8. – P. 1583-1589. DOI: 10.1007/s00264-013-1972-8.
234. Platelet-rich plasma in patients with partial-thickness rotator cuff tears or tendinopathy leads to significantly improved short-term pain relief and function compared with corticosteroid injection: a double-blind randomized controlled trial / C.A. Kwong, J.M. Woodmass, E.M. Gusnowski [et al.]. // *Arthroscopy.* – 2021. – Vol. 37. – № 2. – P. 510-517. DOI: 10.1016/j.arthro.2020.10.037.
235. Platelet-rich plasma in rotator cuff repair: a prospective randomized study. / E.A. Malavolta, M.E. Gracitelli, A.A. Ferreira Neto [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2014. – Vol. 42. – № 10. – P. 2446-2454. DOI: 10.1177/0363546514541777.
236. Platelet-rich plasma in tendon-related disorders: results and indications / G. Filardo, B. Di Matteo, E. Kon [et al.]. // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2018. – Vol. 26. – № 7. – P. 1984-1999. DOI: 10.1007/s00167-016-4261-4.
237. Platelet-rich plasma in the animal long-bone model: an analysis of basic science evidence / A. Gianakos, L. Zambrana, I. Savage-Elliott [et al.]. // *Orthopedics.* – 2015. – Vol. 38. – № 12. – P. e1079-e1090. DOI: 10.3928/01477447-20151120-04.
238. Platelet-rich plasma in the treatment of acute hamstring injuries in professional football players / G. Zanon, F. Combi, A. Combi [et al.]. // *Joints.* – 2016. – Vol. 4. – № 1. – P. 17-23. DOI: 10.11138/jts/2016.4.1.017.
239. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. R.J. De Vos, A. Weir, H.T. van Schie [et al.]. // *JAMA.* – 2010. – Vol. 303. – № 2. – P. 144-149. DOI: 10.1001/jama.2009.1986.
240. Platelet-rich plasma injection for the treatment of chronic Achilles tendinopathy: a meta-analysis / C.J. Liu, K.L. Yu, J.B. Bai [et al.]. // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98. – № 16. – e15278. DOI: 10.1097/MD.00000000000015278.
241. Platelet-rich plasma injection management for ankle osteoarthritis study (PRIMA): protocol of a Dutch multicentre, stratified, block-randomised, double-blind, placebo-controlled trial / L. Paget, S. Bierma-Zeinstra, S. Goedegebuure [et al.]. // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9. – № 10. – e030961. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-030961.

242. Platelet-rich plasma injection with arthroscopic acromioplasty for chronic rotator cuff tendinopathy: a randomized controlled trial / A.J. Carr, R. Murphy, S.G. Dakin [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2015. – Vol. 43. – № 12. – P. 2891-2897. DOI: 10.1177/0363546515608485.
243. Platelet-rich plasma injection with percutaneous needling for recalcitrant lateral epicondylitis: comparison of tenotomy and fenestration techniques / M.P. Gaspar, M.A. Motto, S. Lewis [et al.]. // *Orthop J Sports Med.* – 2017. – Vol. 5. – № 12. – P. 2325967117742077. DOI: 10.1177/2325967117742077.
244. Platelet-rich plasma injections for advanced knee osteoarthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial / N. Joshi Jubert, L. Rodríguez, M.M. Reverté-Vinaixa, A. Navarro. // *Orthop J Sports Med.* – 2017. – Vol. 5. – № 2. P. 2325967116689386. DOI: 10.1177/2325967116689386.
245. Platelet-rich plasma injections for hip osteoarthritis: a review of the evidence. M. Berney, P. McCarroll, L. Glynn, B. Lenehan. // *Ir J Med Sci.* – 2021. – Vol. 190. – № 3. – P. 1021-1025. DOI: 10.1007/s11845-020-02388-z.
246. Platelet-rich plasma injections for the treatment of hamstring injuries: a randomized controlled trial / M.S. A Hamid, M.R. Mohamed Ali, A. Yusof [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2014. – Vol. 42. – № 10. – P. 2410-2418. DOI: 10.1177/0363546514541540.
247. Platelet-rich plasma injections for the treatment of refractory Achilles tendinopathy: results at 4 years / G. Filardo, E. Kon, B. Di Matteo [et al.]. // *Blood Transfus.* – 2014. – Vol. 12. – № 4. – P. 533-540. DOI: 10.2450/2014.0289-13.
248. Platelet-rich plasma injections in acute muscle injury / G. Reurink, G.J. Goudswaard, M.H. Moen [et al.]. // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 370. – № 26. – P. 2546-2547. DOI: 10.1056/NEJMc1402340.
249. Platelet-rich plasma injections in the treatment of chronic rotator cuff tendinopathy: a randomized controlled trial with 1-year follow-up / S. Kesikburun, A.K. Tan, B. Yılmaz [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2013. – Vol. 41. – № 11. – P. 2609-2616. DOI: 10.1177/0363546513496542.
250. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis / E. Kon, B. Mandelbaum, R. Buda [et al.]. // *Arthroscopy.* – 2011. – Vol. 27. – № 11. – P. 1490-1501. DOI: 10.1016/j.arthro.2011.05.011.
251. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single-versus double-spinning approach / G. Filardo, E. Kon, M.T. Pereira Ruiz [et al.]. // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2012. – Vol. 20. – № 10. – P. 2082-2091. DOI: 10.1007/s00167-011-1837-x.
252. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: a randomized controlled trial / G. Filardo, B. Di Matteo, A. Di Martino [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2015. – Vol. 43. – № 7. – P. 1575-1582. DOI: 10.1177/0363546515582027.
253. Platelet-rich plasma reduces retear rates after arthroscopic repair of small- and medium-sized rotator cuff tears but is not cost-effective / P. Vavken, P. Sadoghi, M. Palmer [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2015. – Vol. 43. – № 12. – P. 3071-3076. DOI: 10.1177/0363546515572777.
254. Platelet-rich plasma supplementation in arthroscopic repair of fullthickness rotator cuff tears: a randomized clinical trial / R. D'Ambrosi, F. Palumbo, A. Paronzi [et al.]. // *Musculoskelet Surg.* – 2016. – Vol. 100 (Suppl 1). – P. 25-32. DOI: 10.1007/s12306-016-0415-2.
255. Platelet-rich plasma versus autologous blood versus steroid injection in lateral epicondylitis: systematic review and network meta-analysis / A. Arirachakaran, A. Sukthuyat, T. Sisayanarane [et al.]. // *J Orthop Traumatol.* – 2016. – Vol. 17. – № 2. – P. 101-112. DOI: 10.1007/s10195-015-0376-5.
256. Platelet-rich plasma versus autologous whole blood for the treatment of chronic lateral elbow epicondylitis: a randomized controlled clinical trial / C. Thanasis, G. Papadimitriou, C. Charalambidis [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2011. – Vol. 39. – № 10. – P. 2130-2134. DOI: 10.1177/0363546511417113.
257. Platelet-rich plasma versus corticosteroid injection for recalcitrant lateral epicondylitis: clinical and ultrasonographic evaluation / V.K. Gautam, S. Verma, S. Batra [et al.]. // *J Orthop Surg (Hong Kong).* – 2015. – Vol. 23. – № 1. – P. 1-5. DOI: 10.1177/230949901502300101.
258. Platelet-rich plasma versus corticosteroids for plantar fasciitis: a systematic review of randomized controlled trials / E.T. Hurley, Y. Shimozone, C.P. Hannon [et al.]. // *Orthop J Sports Med.* – 2020. – Vol. 8. – № 4. – P. 2325967120915704. DOI: 10.1177/2325967120915704.
259. Platelet-rich plasma versus focused shock waves in the treatment of jumper's knee in athletes / M. Vetrano, A. Castorina, M.C. Vulpiani [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2013. – Vol. 41. – № 4. – P. 795-803. DOI: 10.1177/0363546513475345.
260. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid injections for the treatment of knee osteoarthritis: results at 5 years of a double-blind, randomized controlled trial / A. Di Martino, B. Di Matteo, T. Papio [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2018. – Vol. 47. – № 2. – P. 347-354. DOI: 10.1177/0363546518814532.

261. Platelet-rich plasma versus open surgical release in chronic tennis elbow: a retrospective comparative study / M. Karaduman, M.C. Okkaoglu, H. Sesen [et al.]. // *J Orthop.* – 2016. – Vol. 13. – № 1. – P. 10-14. DOI: 10.1016/j.jor.2015.12.005.
262. Platelet-rich plasma vs corticosteroids for elbow epicondylitis: a systematic review and meta-analysis / A. Li, H. Wang, Z. Yu [et al.]. // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98. – № 51. – e18358. DOI: 10.1097/MD.00000000000018358.
263. Platelet-rich plasma: does it help reduce tunnel widening after ACL reconstruction? / A. Vadalà, R. Iorio, A. De Carli [et al.]. // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2013. – Vol. 21. – № 4. – P. 824–829. DOI: 10.1007/s00167-012-1980-z.
264. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions / E. Kon, R. Buda, G. Filardo [et al.]. // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2010. – Vol. 18. – № 4. – P. 472-479. DOI: 10.1007/s00167-009-0940-8.
265. 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 / J.C. Peerbooms, J. Sluimer, D.J. Bruijn, T. Gosens. // *Am J Sports Med.* – 2010. – Vol. 38. – № 2. – P. 255-262. DOI: 10.1177/0363546509355445.
266. Positive effect of platelet-rich plasma on pain in plantar fasciitis: a double-blind multicenter randomized controlled trial / J.C. Peerbooms, P. Lodder, B.L. den Ouden [et al.]. // *Am J Sports Med.* – 2019. – Vol. 47. – № 13. – P. 3238-3246. DOI: 10.1177/0363546519877181.
267. Preparation methods and clinical outcomes of platelet-rich plasma for Intra-articular hip disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / F.L. Garcia, B.T. Williams, E.M. Polce [et al.]. // *Orthop J Sports Med.* – 2020. – Vol. 8. – № 10. – P. 2325967120960414. DOI: 10.1177/2325967120960414.
268. Progression of patellar tendinitis following treatment with platelet-rich plasma: case reports / K.F. Bowman Jr., B. Muller, K. Middleton [et al.]. // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2013. – Vol. 21. – № 9. – P. 2035-2039. DOI: 10.1007/s00167-013-2549-1.
269. Prospective clinical research of the efficacy of platelet-rich plasma in the outpatient-based treatment of rotator cuff tendinopathy / H.W. Lee, K.H. Choi, J.Y. Kim [et al.]. // *Clin Shoulder Elb.* – 2019. – Vol. 22. – № 2. – P. 61-69. DOI: 10.5397/cise.2019.22.2.61.
270. PRP augmentation for ACL reconstruction / L. Andriolo, B. Di Matteo, E. Kon [et al.]. // *Biomed Res Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 371746. DOI: 10.1155/2015/371746.
271. Qiao, J. Quantification of growth factors in different platelet concentrates / J. Qiao, N. An, X. Ouyang. // *Platelets.* – 2017. – Vol. 28. – № 8. – P. 774-778. DOI: 10.1080/09537104.2016.1267338.
272. Rationale, secondary outcome scores and 1-year follow-up of a randomised trial of platelet-rich plasma injections in acute hamstring muscle injury: The Dutch hamstring injection therapy study / G. Reurink, G.J. Goudswaard, M.H. Moen [et al.]. // *Br J Sports Med.* – 2015. – Vol. 49. – № 18. – P. 1206-1212. DOI: 10.1136/bjsports-2014-094250.
273. Regenerative efficacy of therapeutic quality platelet-rich plasma injections versus phonophoresis with kinesiotaping for the treatment of chronic plantar fasciitis: a prospective randomized pilot study / N. Gonnade, A. Bajpayee, A. Elhence [et al.]. // *Asian J Transfus Sci.* – 2018. – Vol. 12. – № 2. – P. 105-111. DOI: 10.4103/ajts.AJTS_48_17.
274. Regenerative injections including 5% dextrose and platelet-rich plasma for the treatment of carpal tunnel syndrome: a systematic review and network meta-analysis / C.P. Lin, K.V. Chang, Y.K. Huang [et al.]. // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2020. – Vol. 13. – № 3. – P. 49. DOI: 10.3390/ph13030049.
275. Relationship of cytokine levels and clinical effect on platelet-rich plasma-treated lateral epicondylitis / W. Lim, S.H. Park, B. Kim [et al.]. // *J Orthop Res.* – 2018. – Vol. 36. – № 3. – P. 913-920. DOI: 10.1002/jor.23714.
276. Retrospective analysis of the effectiveness of platelet-rich plasma in the treatment of Achilles tendinopathy: pretreatment and posttreatment correlation of magnetic resonance imaging and clinical assessment / L. Oloff, E. Elmi, J. Nelson, J. Crain. // *Foot Ankle Spec.* – 2015. – Vol. 8. – № 6. – P. 490-497. DOI: 10.1177/1938640015599033.
277. Return to the original sport at only 3 months after an Achilles tendon rupture by a combination of intra-tissue injection of freeze-dried platelet-derived factor concentrate and excessively early rehabilitation after operative treatment in a male basketball player: a case report / S. Morimoto, T. Iseki, H. Nakayama [et al.]. // *Regen Ther.* – 2021. – Vol. 18. – P. 112-116. DOI: 10.1016/j.reth.2021.05.002.
278. Robert L. Parisien, MD David P. Trofa, MD Jesse Dashe, MD and Scott F.M. Duncan, MD, MPH, MBA, PRP: Does It Do Anything? <http://www.aaos.org/AAOSNow/2016/Feb/Cover/cover1/>
279. Robert L. Parisien, MD David P. Trofa, MD Jesse Dashe, MD and Scott F.M. Duncan, MD, MPH, MBA, PRP: Does It Do Anything? <http://www.aaos.org/AAOSNow/2016/Feb/Cover/cover1/>
280. Roffi a, Filardo G, Assirelli E, et al. Does platelet-rich plasma freezethawing influence growth factor release and their effects on chondrocytes and synoviocytes? *Biomed Res Int.* 2014;2014:692913.

281. Rossi, L.A. Glenohumeral osteoarthritis: the role for orthobiologic therapies: platelet-rich plasma and cell therapies / L. A. Rossi, N.S. Piuze, S.A. Shapiro. // *JBJS Rev.* – 2020. – Vol. 8. – № 2. – e0075. DOI: 10.2106/JBJS.RVW.19.00075.
282. Rutjes AW, Juni P, da Costa BR, et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(3):180–191.
283. Safety and efficacy of intra-articular injection of platelet-rich plasma in patients with ankle osteoarthritis / T. Fukawa, S. Yamaguchi, Y. Akatsu [et al.]. // *Foot Ankle Int.* – 2017. – Vol. 38. – № 6. – P. 596-604. DOI: 10.1177/1071100717700377.
284. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? / C. Cooper, R. Chapurlat, N. Al-Daghri [et al.]. // *Drugs Aging.* – 2019. – Vol. 36 (Suppl 1) – P. 15-24. DOI: 10.1007/s40266-019-00660-1.
285. Samy A.M. Management of osteonecrosis of the femoral head: a novel technique / A.M. Samy. // *Indian J Orthop.* – 2016. – Vol. 50. – № 4. – P. 359-365. DOI: 10.4103/0019-5413.185590.
286. SECEC research grant 2008 II: use of platelet- and leucocyte-rich fibrin (L-PRF) does not affect late rotator cuff tendon healing: a prospective randomized controlled study / M.A. Zumstein, A. Rumian, C.É. Thélu [et al.]. // *J Shoulder Elbow Surg.* – 2016. – Vol. 25. – № 1. – P. 2-11. DOI: 10.1016/j.jse.2015.09.018.
287. Senna, M.K. Platelet-rich plasma in treatment of patients with idiopathic carpal tunnel syndrome / M.K. Senna, R.M. Shaat, A.A.A. Ali. // *Clin Rheumatol.* – 2019. – Vol. 38. – № 12. – P. 3643-3654. DOI: 10.1007/s10067-019-04719-7.
288. Sensory improvement of leprosy peripheral neuropathy in patients treated with perineural injection of platelet-rich plasma / S. Anjayani, Y.W. Wirohadidjojo, A.M. Adam [et al.]. // *Int J Dermatol.* – 2014. – Vol. 53. – № 1. – P. 109-113. DOI: 10.1111/ijd.12162.
289. Shapiro, E. Biologics in Achilles tendon healing and repair: a review / E. Shapiro, D. Grande, M. Drakos. // *Curr Rev Musculoskelet Med.* – 2015. – Vol. 8. – № 1. – P. 9-17. DOI: 10.1007/s12178-015-9257-z.
290. Silva, A. Anatomic ACL reconstruction: does the platelet-rich plasma accelerate tendon healing? / A. Silva, R. Sampaio. // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2009. – Vol. 17. – № 6. – P. 676-682. DOI: 10.1007/s00167-009-0762-8.
291. Single dose of intra-muscular platelet rich plasma reverses the increase in plasma iron levels in exercise-induced muscle damage: a pilot study / Z. Punduk, O. Oral, N. Ozkayin [et al.]. // *J Sport Health Sci.* – 2016. – Vol. 5. – № 1. – P. 109-114. DOI: 10.1016/j.jshs.2014.11.005.
292. Single injection of high volume of autologous pure PRP provides a significant improvement in knee osteoarthritis: a prospective routine care study / C. Guilibert, C. Charpin, M. Rafray [et al.]. // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20. – № 6. – P. 1327. DOI: 10.3390/ijms20061327.
293. Single injection of platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of refractory distal biceps tendonitis: long-term results of a prospective multicenter cohort study // I. Sanli, B. Morgan, F. van Tilborg [et al.]. // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2016. – Vol. 24. – № 7. – P. 2308-2312. DOI: 10.1007/s00167-014-3465-8.
294. Single intra-articular platelet-rich plasma versus corticosteroid injections in the treatment of adhesive capsulitis of the shoulder: a cohort study / A. Barman, S. Mukherjee, J. Sahoo [et al.]. // *Am J Phys Med Rehabil.* – 2019. – Vol. 98. – № 7. – P. 549-557. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001144.
295. Steiner, M.M. Approaches to problems of the hand and wrist / M.M. Steiner, J.H. Calandruccio. // *Orthop Clin North Am.* – 2017. – Vol. 48. – № 3. – P. 343-349. DOI: 10.1016/j.ocln.2017.03.010.
296. Stem cells combined with platelet-rich plasma effectively treat corticosteroid-induced osteonecrosis of the hip: a prospective study / M.T. Houdek, C.C. Wyles, M.S. Collins [et al.]. // *Clin Orthop Relat Res.* – 2018. – Vol. 476. – № 2. – P. 388-397. DOI: 10.1007/s11999.0000000000000033.
297. Sternberg E.M., Trial J., Parker C.W. Effect of serotonin on murine macrophages: suppression of Ia expression by serotonin and its reversal by 5-HT₂ serotonergic receptor antagonists // *J Immunol.* – 1986. – Vol. 137(1). – P. 276-282.
298. Subacromial injection of autologous platelet-rich plasma versus corticosteroid for the treatment of symptomatic partial rotator cuff tears / A. Shams, M. El-Sayed, O. Gamal, W. Ewes. // *Eur J Orthop Surg Traumatol.* – 2016. – Vol. 26. – № 8. – P. 837-842. DOI: 10.1007/s00590-016-1826-3.
299. Sun Y, Feng Y, Zhang CQ, et al. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects. *Int Orthop.* 2010;34(4):589–597.
300. Sundman EA, Cole BJ, Fortier LA. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2011;39(10):2135–2140.
301. Sundman EA, Cole BJ, Fortier LA. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2011;39(10):2135–2140.
302. Sundman EA, Cole BJ, Karas V, et al. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 42(1): 35–41. 2014..

303. Survival analysis after core decompression in association with platelet-rich plasma, mesenchymal stem cells, and synthetic bone graft in patients with osteonecrosis of the femoral head / R. D'Ambrosi, E. Biancardi, G. Massari [et al.]. // *Joints*. – 2018. – Vol. 6. – № 1. – P. 16-22. DOI: 10.1055/s-0038-1626740.
304. Taylor, S.A. Evaluation and management of elbow tendinopathy / S.A. Taylor, J.A. Hannafin. // *Sports Health*. – 2012. – Vol. 4. – № 5. – P. 384-393. DOI: 10.1177/1941738112454651.
305. Tendinopathies and platelet-rich plasma (PRP): from pre-clinical experiments to therapeutic use / J.F. Kaux, P. Drion, J.L. Croisier, J.M. Crielaard. // *J Stem Cells Regen Med*. – 2015. – Vol. 11. – № 1. – P. 7-17. DOI: 10.46582/jrm.1101003.
306. Tendinopathies around the elbow part 2: medial elbow, distal biceps and triceps tendinopathies / O. Donaldson, N. Vannet, T. Gosens, R. Kulkarni. // *Shoulder Elbow*. – 2014. – Vol. 6. – № 1. – P. 47-56. DOI: 10.1111/sae.12022.
307. The 2020 NBA Orthobiologics Consensus Statement / B.J. Cole, R. Gilat, J. DiFiori [et al.]. // *Orthop J Sports Med*. – 2021. – Vol. 9. – № 5. – 23259671211002296. DOI: 10.1177/23259671211002296.
308. The biomechanical and histological effects of platelet-rich plasma on fracture healing / Y. Guzel, N. Karalezli, O. Bilge [et al.]. // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. – 2015. – Vol. 23. – № 5. – P. 1378-1383. DOI: 10.1007/s00167-013-2734-2.
309. The comparison of the effect of corticosteroids and platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of plantar fasciitis / E. Akşahin, D. Doğruyol, H. Y. Yüksel [et al.]. // *Arch. Orthop. Trauma Surg*. – 2012. – Vol. 132. – № 6. – P. 781-785. DOI: 10.1007/s00402-012-1488-5.
310. The effect of platelet-rich fibrin matrix on rotator cuff tendon healing: a prospective, randomized clinical study / S.A. Rodeo, D. Delos, R.J. Williams [et al.]. // *Am J Sports Med*. – 2012. – Vol. 40. – № 6. – P. 1234-1241. DOI: 10.1177/0363546512442924.
311. The effect of platelet-rich plasma therapy on unresolved wrist pain / M. Darrow, B. Shaw, G. Boeger [et al.]. // *Orthop Muscular Syst*. – 2019. – Vol. 8. – № 1. – 1000268. DOI: 10.4172/2161-0533.1000268.
312. The effectiveness and safety of commonly used injectates for ultrasound-guided hydrodissection treatment of peripheral nerve entrapment syndromes: a systematic review / M. Buntragulpoontawee, K.V. Chang, T. Vitoonpong [et al.]. // *Front Pharmacol*. – 2021. – Vol. 11. – 621150. DOI: 10.3389/fphar.2020.621150.
313. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis / A. Khoshbin, T. Leroux, D. Wasserstein [et al.]. // *Arthroscopy*. – 2013. – Vol. 29. – № 12. – P. 2037-2048. DOI: 10.1016/j.arthro.2013.09.006.
314. The efficacy of platelet-rich plasma on tendon and ligament healing: a systematic review and meta-analysis with bias assessment / X. Chen, I.A. Jones, C. Park, C.T. Vangsness Jr. // *Am J Sports Med*. – 2018. – Vol. 46. – № 8. – P. 2020-2032. DOI: 10.1177/0363546517743746.
315. The efficiency of platelet rich plasma treatment in patients with knee osteoarthritis / H. Elik, B. Doğu, F. Yılmaz [et al.]. // *Back Musculoskelet. Rehabil*. – 2020. – Vol. 33. – № 1. – P. 127-138. DOI: 10.3233/BMR-181374.
316. The influence of platelet rich plasma on synovial fluid volumes, protein concentrations, and severity of pain in patients with knee osteoarthritis / C.P.C. Chen, C.H. Cheng, C.C. Hsu [et al.]. // *Exp Gerontol*. – 2017. – Vol. 93. – P. 68-72. DOI: 10.1016/j.exger.2017.04.004.
317. The role of platelets in the treatment of Achilles tendon injuries / P. Sadoghi, C. Rosso, V. Valderrabano [et al.]. // *J Orthop Res*. – 2013. – Vol. 31. – № 1. – P. 111-118. DOI: 10.1002/jor.22199.
318. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / L. Shen, T. Yuan, S. Chen [et al.]. // *J Orthop Surg Res*. – 2017. – Vol. 12. – № 1. – P. 16. DOI: 10.1186/s13018-017-0521-3.
319. The use of platelet-rich plasma (PRP) for the management of non-union fractures / C. Andersen, N.M. Wragg, M. Shariatzadeh, S.L. Wilson. // *Curr Osteoporos Rep*. – 2021. – Vol. 19. – № 1. – P. 1-14. DOI: 10.1007/s11914-020-00643-x.
320. The use of platelet-rich plasma (PRP) in the treatment of gastrocnemius strains: a retrospective observational study / P. Borriore, C. Fossati, M.T. Pereira [et al.]. // *Platelets*. – 2018. – Vol. 29. – № 6. – P. 596-601. DOI: 10.1080/09537104.2017.1349307.
321. The use of platelet-rich plasma for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a systematic review / J. Han, F. Gao, Y. Li [et al.]. // *Biomed Res Int*. – 2020. – Vol. 2020. – 2642439. DOI: 10.1155/2020/2642439.
322. Townsend C, Von Rickenbach KJ, Bailowitz Z, Gellhorn AC. Post-Procedure Protocols Following Platelet-Rich Plasma Injections for Tendinopathy: A Systematic Review. *PM R*. 2020 Sep;12(9):904-915. doi: 10.1002/pmrj.12347. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32103599.

323. Treating severe knee osteoarthritis with combination of intra-osseous and intra-articular infiltrations of platelet-rich plasma: an observational study / M. Sanchez, D. Delgado, O. Pompei [et al.]. // *Cartilage*. – 2019. – Vol. 10. – № 2. – P. 245-253. DOI: 10.1177/1947603518756462.
324. Treatment effects of ultrasound-guided capsular distension with hyaluronic acid in adhesive capsulitis of the shoulder / K.D. Park, H.S. Nam, J.K. Lee [et al.]. // *Arch Phys Med Rehabil*. – 2013. – Vol. 94. – № 2. – P. 264-270. DOI: 10.1016/j.apmr.2012.10.002.
325. Treatment of early hip osteoarthritis: ultrasound-guided platelet rich plasma versus hyaluronic acid injections in a randomized clinical trial / C. Doria, G.R. Mosele, G. Caggiari [et al.]. // *Joints*. – 2017. – Vol. 5. – № 3. – P. 152-155. DOI: 10.1055/s-0037-1605584.
326. Treatment of lateral epicondylitis with platelet-rich plasma, glucocorticoid, or saline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / T.P. Krogh, U. Fredberg, K. Stengaard-Pedersen K [et al.]. // *Am J Sports Med*. – 2013. – Vol. 41. – № 3. – P. 625-635. DOI: 10.1177/0363546512472975.
327. Treatment of partial ulnar collateral ligament tears in the elbow with platelet-rich plasma / L. Podesta, S.A. Crow, D. Volkmer [et al.]. // *Am J Sports Med*. – 2013. – Vol. 41. – № 7. – P. 1689-1694. DOI: 10.1177/0363546513487979.
328. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial / S. Patel, M.S. Dhillon, S. Aggarwal [et al.]. // *Am J Sports Med*. – 2013. – Vol. 41. – № 2. – P. 356-364. DOI: 10.1177/0363546512471299.
329. Tschon M, Fini M, Giardino R, et al. Lights and shadows concerning platelet products for musculoskeletal regeneration. *Front Biosci* 2011; 3: 96-107.
330. Tyler, T.F. Clinical outcomes of the addition of eccentrics for rehabilitation of previously failed treatments of golfers elbow / T.F. Tyler, S.J. Nicholas, B.M. Schmitt [et al.]. // *Int J Sports Phys Ther*. – 2014. – Vol. 9. – № 3. – P. 365-370.
331. Ulnar collateral ligament tear location may affect return-to-sports rate but not performance upon return to sports after ulnar collateral ligament reconstruction surgery in professional baseball players / B.J. Erickson, J. Carr, P.N. Chalmers [et al.]. // *Am J Sports Med*. – 2020. – Vol. 48. – № 11. – P. 2608-2612. DOI: 10.1177/0363546520947090.
332. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma and hyaluronic acid, separately and in combination, for hip osteoarthritis: a randomized controlled study / D. Dallery, C. Stagni, N. Rani [et al.]. // *Am. J. Sport Med*. – 2016. – Vol. 44. – № 3. – P. 664-671. DOI: 10.1177/0363546515620383.
333. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma in chronic Achilles and patellar tendinopathy / G. Ferrero, E. Fabbro, D. Orlandi [et al.]. // *J Ultrasound*. – 2012. – Vol. 15. – № 4. – P. 260-266. DOI: 10.1016/j.jus.2012.09.006.
334. Ultrasound-guided injection therapy of Achilles tendinopathy with platelet-rich plasma or saline: a randomized, blinded, placebo-controlled trial / T.P. Krogh, T. Ellingsen, R. Christensen [et al.]. // *Am J Sports Med*. – 2016. – Vol. 44. – № 8. – P. 1990-1997. DOI: 10.1177/0363546516647958.
335. Ultrasound-guided plasma rich in growth factors injections and scaffolds hasten motor nerve functional recovery in an ovine model of nerve crush injury / M. Sánchez, E. Anitua, D. Delgado [et al.]. // *J Tissue Eng Reg Med*. – 2017. – Vol. 11. – № 5. – P. 1619-1629. DOI: 10.1002/term.2079.
336. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injection for distal biceps tendinopathy / S.L. Barker, S.N. Bell, D. Connel, J.A. Coghlan. // *Shoulder Elbow*. – 2015. – Vol. 7. – № 2. – P. 110-104. DOI: 10.1177/1758573214567558.
337. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee / G. Filardo, E. Kon, S. Della Villa [et al.]. // *Int Orthop*. – 2010. – Vol. 34. – № 6. – P. 909-915. DOI: 10.1007/s00264-009-0845-7.
338. Use of platelet-rich plasma in the care of sports injuries: our experience with ultrasound-guided injection / G. Bernuzzi, F. Petraglia, M.F. Pedrini [et al.]. // *Blood Transfus*. – 2014. – Vol. 12 Suppl 1 (Suppl 1). – P. s229-s234. DOI: 10.2450/2013.0293-12.
339. Vavken, P. The effect of platelet concentrates on graft maturation and graft-bone interface healing in anterior cruciate ligament reconstruction in human patients: a systematic review of controlled trials / P. Vavken, P. Sadoghi, M.M. Murray. // *Arthroscopy*. – 2011. – Vol. 27. – № 11. – P. 1573-1583. DOI: 10.1016/j.arthro.2011.06.003.
340. Velier M, Magalon J, Dumas a, et al. Production of platelet-rich plasma gel from elderly patients under antithrombotic drugs: perspectives in chronic wounds care. *Platelets*. 2018;29(5):496–503.
341. Verhaegen, F. Rotator cuff healing after needling of a calcific deposit using platelet-rich plasma augmentation: a randomized, prospective clinical trial / F. Verhaegen, P. Brys, P. Debeer. // *J Shoulder Elbow Surg*. – 2016. – Vol. 25. – № 2. – P. 169-173. DOI: 10.1016/j.jse.2015.10.009.
342. Waddell DD, The tolerability of viscosupplementation: low incidence and clinical management of local adverse events. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(7):575-580.
343. Wasserman, A. Platelet-rich plasma and the knee-applications in orthopedic surgery / A. Wasserman, G. Matthewson, P. MacDonald. // *Curr Rev Musculoskelet Med*. – 2018. – Vol. 11. – № 4. – P. 607-615. DOI: 10.1007/s12178-018-9521-0.

344. Yadav, R. Comparison of local injection of platelet rich plasma and corticosteroids in the treatment of lateral epicondylitis of humerus / R. Yadav, S.Y. Kothari, D. Borah. // J Clin Diagn Res. // – 2015. – Vol. 9. – № 7. – RC05-7. DOI: 10.7860/JCDR/2015/14087.6213.
345. Zhang, Z. The effect of platelet-rich plasma on arthroscopic double-row rotator cuff repair: a clinical study with 12-month follow-up / Z. Zhang, Y. Wang, J. Sun. // Acta Orthop Traumatol Turc. – 2016. – Vol. 50. – № 2. – P. 191-197. DOI: 10.3944/AOTT.2015.15.0113.
346. Zhu Y, Yuan M, Meng HY, et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. Osteoarthritis Cartilage. 21(11): 1627–1637. 2013..
347. Zochodne, D.W. The challenges and beauty of peripheral nerve regrowth / D.W. Zochodne. // J Peripher Nerv Syst. – 2012. – Vol. 17. – № 1. – P. 1-18. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2012.00378.x.
348. Ачкасов Е.Е., Безуглов Э.Н., Ульянов А.А. и др. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике. // Биомедицина. -2013. - №4. – С.46-59.
349. Клиническая эффективность применения обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении остеоартроза коленного сустава / Г.Д. Лазинский, К.А. Егизарян, А.А. Ахпашев [и др.]. // Клиническая практика. – 2016. – Т. 7. – № 3. – С. 54-60. DOI: 10.17816/clinpract7354-60
350. Маланин Д.А., Трегубов А.С., Демещенко М.В. и др. PRP-терапия при остеоартрите крупных суставов: методические рекомендации. - Волгоград, 2018. - 49 с.
351. Новиков Д.К. Медицинская иммунология: учебное пособие. - Витебск, 2002. - 234 с.
352. Оценка эффективности лечения гонартроза методом монотерапии внутрикостного введения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы / А.В. Лычагин, А.В. Гаркави, О.И. Ислейих [и др.]. // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2019. – Т. 3. – № 37. – С. 16-22. DOI: 10.17238/issn2226-2016.2019.3.16-22.
353. Применение PRP-терапии при тендинопатиях вращательной манжеты и длинной головки двуглавой мышцы плеча // Д.А. Маланин, А.И. Норкин, А.С. Трегубов [и др.]. // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25. – №3. – С. 57-66. DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-57-66.
354. Применение аутологичной, обогащенной тромбоцитами плазмы при гонартрозе / Л. Ю. Широкова, С. М. Носков, Ю. В. Голикова [и др.] // Клиническая геронтология. – 2012. – Т. 18. – № 3-4. – С. 9-13.
355. Рябинин, С.В. Использование аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении гонартроза / С.В. Рябинин, В.Г. Самодай. // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16. – № 6. – С. 190-194. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-190-194.
356. Эффективность применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, при лечении пациентов с остеоартритом коленного сустава / Д.А. Маланин, М.В. Демещенко, Л.Л. Черезов, С.В. Грунин. // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18. – № 4. – С. 29-35. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-29-35.
357. Migliorini F, Driessen A, Quack V, Sippel N, Cooper B, Mansy YE, Tingart M, Eschweiler J. Comparison between intra-articular infiltrations of placebo, steroids, hyaluronic and PRP for knee osteoarthritis: a Bayesian network meta-analysis. Arch Orthop Trauma Surg. 2021 Sep;141(9):1473-1490. doi: 10.1007/s00402-020-03551-y. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32725315.
358. Belk JW, Kraeutler MJ, Houck DA, Goodrich JA, Dragoo JL, McCarty EC. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Sports Med. 2021;49(1):249-260. doi:10.1177/0363546520909397
359. Lim A, Zhu JB, Khanduja V. The Use of Intra-articular Platelet-Rich Plasma as a Therapeutic Intervention for Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Sports Med. 2023;51(9):2487-2497. doi:10.1177/03635465221095563
360. Berney M, McCarroll P, Glynn L, Lenehan B. Platelet-rich plasma injections for hip osteoarthritis: a review of the evidence. Ir J Med Sci. 2021;190:1021–1025.
361. Ding SL, Ji LF, Zhang MZ, et al. Safety and efficacy of intra-articular injection of platelet-rich plasma for the treatment of ankle osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Int Orthop. 2023;47(8):1963-1974. doi:10.1007/s00264-023-05773-2
362. Paget LDA, Reurink G, de Vos RJ, et al. Platelet-Rich Plasma Injections for the Treatment of Ankle Osteoarthritis. Am J Sports Med. 2023;51(10):2625-2634. doi:10.1177/03635465231182438
363. Saif DS, Serag DM, el Tabl MA. Comparative study between platelet-rich plasma injection and steroid injection in mild-moderate shoulder osteoarthritis and their relation to quality of life. Egypt Rheumatol Rehabil. 2019;46:55–61.
364. Kirschner JS, Cheng J, Creighton A, et al. Efficacy of ultrasound-guided glenohumeral joint injections of leukocyte-poor platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of glenohumeral osteoarthritis: a randomized, double-blind controlled trial. Clin J Sport Med. 2022;32:558–566.
365. Barman A, Prakash S, Sahoo J, Mukherjee S, Maiti R, Roy SS. Single intra-articular injection with or without intra-osseous injections of platelet-rich plasma in the treatment of osteoarthritis knee: a single-blind, randomized clinical trial. Injury. 2022;53:1247–1253.

366. Dupley L, Charalambous CP. Platelet-rich plasma injections as a treatment for refractory patellar tendinosis: a meta-analysis of randomised trials. *Knee Surg Relat Res.* 2017;29:165–171. doi: 10.5792/ksrr.16.055.
367. Jeong DU, Lee C-R, Lee JH, Pak J, Kang L-W, Jeong BC, et al. Clinical applications of platelet-rich plasma in patellar tendinopathy. *BioMed Res Int.* 2014;2014:e249498.
368. Di Matteo B, Filardo G, Kon E, Marcacci M. Platelet-rich plasma: evidence for the treatment of patellar and Achilles tendinopathy—a systematic review. *Musculoskelet Surg.* 2015;99:1–9. doi: 10.1007/s12306-014-0340-1.
369. Barman A, Sinha MK, Sahoo J, et al. Platelet-rich plasma injection in the treatment of patellar tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Knee Surg Relat Res.* 2022;34(1):22. Published 2022 May 4. doi:10.1186/s43019-022-00151-5
370. Arthur Vithran DT, Xie W, Opoku M, Essien AE, He M, Li Y. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injection Therapy in the Treatment of Patients with Achilles Tendinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(3):995. Published 2023 Jan 28. doi:10.3390/jcm12030995
371. Desouza C, Dubey R, Shetty V. Platelet-rich plasma in chronic Achilles tendinopathy. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2023;33(8):3255–3265. doi:10.1007/s00590-023-03570-6
372. Nauwelaers AK, Van Oost L, Peers K. Evidence for the use of PRP in chronic midsubstance Achilles tendinopathy: a systematic review with meta-analysis. *Foot Ankle Surg.* 2021;27:486–495.
373. Niemiec P, Szyluk K, Jarosz A, Iwanicki T, Balcerzyk A. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma for Lateral Epicondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis Based on Achievement of Minimal Clinically Important Difference. *Orthop J Sports Med.* 2022;10(4):23259671221086920. Published 2022 Apr 8. doi:10.1177/2325967122108692
374. Muthu S, Patel S, Selvaraj P, Jeyaraman M. Comparative analysis of leucocyte poor vs leucocyte rich platelet-rich plasma in the management of lateral epicondylitis: Systematic review & meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Orthop Trauma.* 2021;19:96–107. Published 2021 May 21. doi:10.1016/j.jcot.2021.05.020
375. Hohmann E, Tetsworth K, Glatt V. Corticosteroid injections for the treatment of lateral epicondylitis are superior to platelet-rich plasma at 1 month but platelet-rich plasma is more effective at 6 months: an updated systematic review and meta-analysis of level 1 and 2 studies. *J Shoulder Elbow Surg.* 2023;32(9):1770–1783. doi:10.1016/j.jse.2023.04.018
376. Chen XT, Fang W, Jones IA, Heckmann ND, Park C, Vangsness CT Jr. The efficacy of platelet-rich plasma for improving pain and function in lateral epicondylitis: a systematic review and meta-analysis with risk-of-bias assessment. *Arthroscopy.* 2021;37:2937–2952.
377. Tavassoli M, Jokar R, Zamani M, Khafri S, Esmailnejad-Ganji SM. Caspian J Clinical efficacy of local injection therapies for lateral epicondylitis: a systematic review and network meta-analysis. *Intern Med.* 2022;13:311–325.
378. Kemp JA, Olson MA, Tao MA, Burcal CJ. Platelet-rich plasma versus corticosteroid injection for the treatment of lateral epicondylitis: a systematic review of systematic reviews. *Int J Sports Phys Ther.* 2021;16:597–605.
379. Kim CH, Park YB, Lee JS, Jung HS. Platelet-rich plasma injection vs. operative treatment for lateral elbow tendinosis: a systematic review and meta-analysis. *J Shoulder Elbow Surg.* 2022;31(2):428–436. doi:10.1016/j.jse.2021.09.008
380. Peng Y, Du L, Yang B, Fan D, Jia S, Zheng C. Efficacy of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in arthroscopic rotator cuff repair: A systematic review and meta-analysis. *PM R.* 2023;15(12):1643–1653. doi:10.1002/pmrj.13049
381. Wang C, Zhang Z, Ma Y, Liu X, Zhu Q. Platelet-rich plasma injection vs corticosteroid injection for conservative treatment of rotator cuff lesions: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:0.
382. Lin MT, Wei KC, Wu CH. Effectiveness of platelet-rich plasma injection in rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diagnostics (Basel)* 2020;10
383. Haddad S, Yavari P, Mozafari S, Farzinnia S, Mohammadsharifi G. Platelet-rich plasma or extracorporeal shockwave therapy for plantar fasciitis. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33824779/> *Int J Burns Trauma.* 2021;11:1–8.
384. Breton A, Leplat C, Picot MC, et al. Prediction of clinical response to corticosteroid or platelet-rich plasma injection in plantar fasciitis with MRI: a prospective, randomized, double-blinded study. *Diagn Interv Imaging.* 2022;103:217–224.
385. Chen LS, Chen CK, Pang JS, Lin LP, Yu TY, Tsai WC. Leukocyte-poor platelet-rich plasma and leukocyte-rich platelet-rich plasma promote myoblast proliferation through the upregulation of cyclin A, cdk1, and cdk2. *J Orthop Res.* 2024;42(1):32–42. doi:10.1002/jor.25666
386. Trunz LM, Landy JE, Dodson CC, Cohen SB, Zoga AC, Roedel JB. Effectiveness of hematoma aspiration and platelet-rich plasma muscle injections for the treatment of hamstring strains in athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2022;54:12–17.

387. Bradley JP, Lawyer TJ, Ruef S, Towers JD. Platelet-rich plasma shortens return to play in National Football League players with acute hamstring injuries. *Arner JW. Orthop J Sports Med.* 2020;8:2325967120911731.
388. Trams E, Kulinski K, Kozar-Kaminska K, Pomianowski S, Kaminski R. The clinical use of platelet-rich plasma in knee disorders and surgery-a systematic review and meta-analysis. *Life (Basel)* 2020;10
389. Ghaffarpasand F, Shahrezaei M, Dehghankhalili M. Effects of platelet rich plasma on healing rate of long bone non-union fractures: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4989039/#:~:text=Those%20who%20received%20PRP%20during,duration%20\(8.1%C2%B11.2%20vs.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4989039/#:~:text=Those%20who%20received%20PRP%20during,duration%20(8.1%C2%B11.2%20vs.) *Bull Emerg Trauma.* 2016;4:134–140.
390. Jiang J, Xing F, Luo R, Liu M. Effectiveness of platelet-rich plasma for patients with carpal tunnel syndrome: a systematic review and meta-analysis of current evidence in randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2022;13:834213.
391. Mills FB 4th, Misra AK, Goyeneche N, Hackel JG, Andrews JR, Joyner PW. Return to play after platelet-rich plasma injection for elbow UCL injury: outcomes based on injury severity. *Orthop J Sports Med.* 2021;9:2325967121991135.
392. Feltri P, Gonalba GC, Boffa A, et al. Platelet-rich plasma does not improve clinical results in patients with rotator cuff disorders but reduces the retear rate. A systematic review and meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2023;31(5):1940-1952. doi:10.1007/s00167-022-07223-9
393. Xu W, Xue Q. Application of Platelet-Rich Plasma in Arthroscopic Rotator Cuff Repair: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthop J Sports Med.* 2021;9(7):23259671211016847. Published 2021 Jul 13. doi:10.1177/23259671211016847
394. Zhao D, Han YH, Pan JK, et al. The clinical efficacy of leukocyte-poor platelet-rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Shoulder Elbow Surg.* 2021;30(4):918-928. doi:10.1016/j.jse.2020.10.014
395. Wang C, Fan H, Li Y, Yun Z, Zhang Z, Zhu Q. Effectiveness of platelet-rich plasma injections for the treatment of acute Achilles tendon rupture: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:0.
396. Boesen AP, Boesen MI, Hansen R, Barfod KW, Lenskjold A, Malliaras P, Langberg H. Effect of platelet-rich plasma on nonsurgically treated acute Achilles tendon ruptures: a randomized, double-blinded prospective study. *Am J Sports Med.* 2020;48:2268–2276.
397. Lin YC, Chen YJ, Fan TY, Chou PH, Lu CC. Effect of bone marrow aspiration concentrate and platelet-rich plasma combination in anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized, prospective, double-blinded study. *J Orthop Surg Res.* 2024;19(1):4. Published 2024 Jan 3. doi:10.1186/s13018-023-04512-y
398. Cao Y, Wan YD. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Orthop Surg.* 2022;14(10):2406-2417. doi:10.1111/os.13279
399. TramsE, KulinskiK, Kozar-KaminskaK, Pomianowski S, Kaminski R. The clinical use of platelet-rich plasma in knee disorders and surgery-a systematic review and meta-analysis. *Life (Basel)* 2020;10
400. Manunta AF, Manconi A. The treatment of chondral lesions of the knee with the microfracture technique and platelet-rich plasma. *Joints.* 2013;1:167–170.
401. Yang Z, Wu Y, Yin K, Xiang J, Liu C, Chen W, Dai Z. The therapeutic value of arthroscopic microfracture technique in combination with platelet-rich plasma injection for knee cartilage injury. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34017430/> *Am J Transl Res.* 2021;13:2694–2701.
402. Lee GW, Son JH, Kim JD, Jung GH. Eur J Is platelet-rich plasma able to enhance the results of arthroscopic microfracture in early osteoarthritis and cartilage lesion over 40 years of age? *Orthop Surg Traumatol.* 2013;23:581–587.
403. Venosa M, Calafiore F, Mazzoleni M, Romanini E, Cerciello S, Calvisi V. Platelet-rich plasma and adipose-derived mesenchymal stem cells in association with arthroscopic microfracture of knee articular cartilage defects: a pilot randomized controlled trial. *Adv Orthop.* 2022;2022:6048477.
404. Yang J. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. Micro-fracture therapy combined with intra-articular injection of platelet-rich plasma for small sized osteochondral lesion of the talus. 2020;34:53–56.
405. Yausep OE, Madhi I, Trigkilidas D. Platelet rich plasma for treatment of osteochondral lesions of the talus: a systematic review of clinical trials. *J Orthop.* 2020;18:218–225.
406. Bray, C. C., Walker, C. M., & Spence, D. D. (2017). Orthobiologics in Pediatric Sports Medicine. *Orthopedic Clinics of North America*, 48(3), 333–342. doi:10.1016/j.ocl.2017.03.006.
407. Danneberg DJ. Successful treatment of Osgood-Schlatter disease with autologous-conditioned plasma in two patients. *Joints.* 2017;5:191–94.
408. Guszczyn T, Kulesza M, Kicman A, Motyka J, Ławicki S. Enhanced Pain Relief and Function Improvement in Children with Osgood-Schlatter Disease: Leukocyte-Rich Platelet-Rich Plasma (LR-PRP) as a Complementary Treatment to Standard Conservative Therapy. *Med Sci Monit.* 2023;29:e941523. Published 2023 Dec 18. doi:10.12659/MSM.941523

409. Тимаев М.Х., Сертакова А.В., Алиева А.В. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С АХОНДРОПЛАЗИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАРНОЙ МАССЫ (ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ») // Саратовский научно-медицинский журнал. 2020. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-rezultatov-hirurgicheskogo-lecheniya-detei-s-ahondroplaziey-s-ispolzovaniem-obogaschennoy-trombotsitarnoy-massy>
410. Le HM, Straccioli A, Stein CJ, Quinn BJ, Jackson SS. Platelet rich plasma for hallux sesamoid injuries: a case series. *Phys Sportsmed*. 2022;50(2):181-184. doi:10.1080/00913847.2021.1964006
411. Albano JJ, Alexander RW. Autologous fat grafting as a mesenchymal stem cell source and living bioscaffold in a patellar tendon tear. *Clin J Sport Med* 2011;21(4):359–61.
412. Scollon-Grieve KL, Malanga GA. Platelet-rich plasma injection for partial patellar tendon tear in a high school athlete: a case presentation. *PM R* 2011;3:391–5.
413. Сертакова, А. В. Перспективы применения PRP-терапии в педиатрической практике / А. В. Сертакова, В. Ю. Ульянов, Э. А. Магомедрасулова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 6. – С. 152-157. – DOI 10.24110/0031-403X-2022-101-6-152-157. – EDN OTDJTK.
414. Popescu MB, Carp M, Tevanov I, et al. Isolated Meniscus Tears in Adolescent Patients Treated with Platelet-Rich Plasma Intra-articular Injections: 3-Month Clinical Outcome. *Biomed Res Int*. 2020;2020:8282460.
415. Qu K, Liu J, Chen H, Gao L, Wang S, Lv M. First report of successful treatment of chronic pediatric tibial osteomyelitis and fracture using autologous platelet-rich plasma. *Transfus Apher Sci*. 2023;62(6):103840. doi:10.1016/j.transci.2023.103840
416. Chowdhary K, Sahu A, Iijima H, Shinde S, Borgstein J, Ambrosio F. Aging Affects the Efficacy of Platelet-Rich Plasma Treatment for Osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2023;102(7):597-604. doi:10.1097/PHM.0000000000002161.
417. Manunta AF, Manconi A. The treatment of chondral lesions of the knee with the microfracture technique and platelet-rich plasma. *Joints*. 2013;1:167–170.
418. Yang Z, Wu Y, Yin K, Xiang J, Liu C, Chen W, Dai Z. The therapeutic value of arthroscopic microfracture technique in combination with platelet-rich plasma injection for knee cartilage injury. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34017430/> *Am J Transl Res*. 2021;13:2694–2701.
419. Lee GW, Son JH, Kim JD, Jung GH. Eur J Is platelet-rich plasma able to enhance the results of arthroscopic microfracture in early osteoarthritis and cartilage lesion over 40 years of age? *Orthop Surg Traumatol*. 2013;23:581–587.
420. Venosa M, Calafiore F, Mazzoleni M, Romanini E, Cerciello S, Calvisi V. Adv Platelet-rich plasma and adipose-derived mesenchymal stem cells in association with arthroscopic microfracture of knee articular cartilage defects: a pilot randomized controlled trial. *Orthop*. 2022;2022:6048477.
421. Boffa A, Previtali D, Altamura SA, Zaffagnini S, Candrian C, Filardo G. Platelet-Rich Plasma Augmentation to Microfracture Provides a Limited Benefit for the Treatment of Cartilage Lesions: A Meta-analysis. *Orthop J Sports Med*. 2020;8(4):2325967120910504. Published 2020 Apr 21. doi:10.1177/2325967120910504
422. Yang J. Micro-fracture therapy combined with intra-articular injection of platelet-rich plasma for small sized osteochondral lesion of the talus. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2020;34:53–56.
423. Yausep OE, Madhi I, Trigkilidas D. Platelet rich plasma for treatment of osteochondral lesions of the talus: a systematic review of clinical trials. *J Orthop*. 2020;18:218–225.
424. Приказ Минздрава России от 06.06.2012 N 4н (ред. от 07.07.2020) «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий» (вместе с «Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам», «Номенклатурной классификацией медицинских изделий по классам в зависимости от потенциального риска их применения») (Зарегистрировано в Минюсте России 09.07.2012 N 24852)
425. ГОСТ 31508-2012. Межгосударственный стандарт. Изделия медицинские. Классификация в зависимости от потенциального риска применения. Общие требования. Принят Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол N 41-2012 от 24 мая 2012 г.
426. Vijay Shetty, Clelio Desouza, Catastrophic complication after intra-articular injection of platelet-rich plasma – Case report, *Journal of Orthopaedic Reports*, Volume 3, Issue 1, 2024, 100254, ISSN 2773-157X, <https://doi.org/10.1016/j.jorep.2023.100254>.
427. Zhang B, Yu J, Fan D, Bao L, Feng D. Effect of Intraarticular Injection of Platelet-Rich Plasma on Knee Osteoarthritis: A Multicenter Retrospective Clinical Study. *J Healthc Eng*. 2022 Jan 7;2022:1788153. doi: 10.1155/2022/1788153. Retraction in: *J Healthc Eng*. 2023 Oct 18;2023:9835859. PMID: 35035812; PMCID: PMC8759884.

Авторский коллектив:

Под руководством Президента Межрегиональной общественной организации

«Общество регенеративной травматологии и ортопедии»:

1. Загородний Николай Васильевич - Академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, руководитель клиники эндопротезирования ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Российского университета дружбы народов, Заслуженный врач Российской Федерации, Заслуженный деятель науки РФ.

Группа экспертов - разработчиков:

2. Маланин Дмитрий Александрович - д.м.н., профессор, заведующий Кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ с курсом травматологии и ортопедии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград

3. Малков Виктор Сергеевич – к.м.н. врач-кибернетик по специальности медицинская кибернетика, врач травматолог-ортопед, директор по науке и инновациям ООО «АРМ»

4. Пашкова Екатерина Анатольевна - к.м.н., врач травматолог-ортопед отделения №15 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена», Санкт-Петербург

5. Страхов Максим Алексеевич - к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии педфака ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; доцент кафедры травматологии и ортопедии АПО ФНКЦ ФМБА России, Москва

Авторы, поддержавшие разработку и обсуждение консенсуса:

6. Котенко Константин Валентинович, Академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», заслуженный врач Российской Федерации, Москва

7. Лиля Александр Михайлович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

8. Назаренко Антон Герасимович, член-корреспондент РАН, д.м.н., главный внештатный специалист травматолог-ортопед Минздрава России, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва

9. Тихилов Рашид Муртузалиевич, член-корреспондент РАН, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», заслуженный врач Российской Федерации, Санкт-Петербург

10. Ярыгин Николай Владимирович, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой Травматологии, ортопедии и медицины катастроф МГМСУ имени А.И. Евдокимова, Москва

11. Аверьянов Андрей Александрович, к.м.н., заведующий отделением травматологии и ортопедии ГАУЗ ООКБ им. В.И. Войнова, доцент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

12. Айрапетов Георгий Александрович, д.м.н., заместитель главного врача по ортопедии и травматологии ГКБ № 31 имени академика Г. М. Савельевой, главный внештатный специалист травматолог-ортопед г.Москвы, профессор кафедры травматологии и ортопедии РУДН., Москва

13. Алексеева Людмила Ивановна, профессор, д.м.н., профессор кафедры ревматологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой МЗ РФ, Москва

14. Архипов Сергей Васильевич, Заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф ПМГМУ им. И. М. Сеченова, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой МЗ РФ, Москва

15. Арьков Владимир Владимирович, д.м.н., профессор РАН, врач реабилитолог, врач спортивной медицины и ЛФК, зав.отделением физиотерапии и лечебной физкультуры ГАУЗ МНЦП МРВСМ, Москва

16. Ахпашев Александр Анатольевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Гл. внештатный специалист по травматологии и ортопедии ЦФО ФМБА России, врач-травматолог-ортопед, Москва

17. Басок Юлия Борисовна, д.б.н., зав. отд. Биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

18. Бонарцев Антон Павлович, к.б.н., старший научный сотрудник кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова, Москва

19. Боровкова Наталья Валерьевна, д.м.н., заведующая научным отделением биотехнологий и трансфузиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

20. Василькин Алексей Константинович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской реабилитации, врач-невролог, врач-физиотерапевт, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», Санкт-Петербург

21. Ветрилэ Марчел Степанович, д.м.н., заместитель директора по науке ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

22. Воробьев Константин Александрович, к.м.н., врач травматолог-ортопед Клиники «Скандинавия», Санкт-Петербург

23. Гильфанов Сергей Ильсуверович, д.м.н., заведующий травматолого-ортопедическим отделением Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва
24. Голубинская Полина Александровна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории трансляционной биомедицины ФГБУ ФНКЦ ФМБА ФХМ Лопухина, Москва
25. Гончаров Евгений Николаевич, к.м.н., врач-травматолог-ортопед, заведующий отделением травматологии и ортопедии ФГБУЗ ЦКБ РАН, Москва
26. Гузюкина Светлана Анатольевна, Заведующая КДЛ-врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России, Смоленск
27. Гусев Денис Сергеевич, к.м.н., врач-травматолог-ортопед ФНКЦ ФМБА России, Москва
28. Деев Роман Вадимович, к.м.н., Заведующий лабораторией морфологии и патологии опорно-двигательного аппарата Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Государственного научного центра Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»
29. Демещенко Максим Васильевич, к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ ВолгГМУ,
30. Доколин Сергей Юрьевич, д.м.н., старший научный сотрудник «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», Санкт-Петербург
31. Егизарян Карен Альбертович, д.м.н., профессор, Заслуженный изобретатель Российской Федерации, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Института Хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, директор университетской клиники травматологии и ортопедии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва
32. Егорихина Марфа Николаевна, к.б.н., заведующая научной лабораторией клеточных технологий ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород
33. Ельцин Александр Геннадьевич, к.м.н., заведующий 9 травматолого-ортопедическим детским отделением ФГБУ НМИЦ ТО им. Приорова, Москва
34. Еремин Илья Игоревич, к.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского», Москва
35. Ефименко Анастасия Юрьевна, д.м.н., Заведующая лабораторией репарации и регенерации тканей, Института регенеративной медицины, Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва
36. Зоткин Евгений Германович, д.м.н., Первый заместитель директора ФГБУ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва
37. Зубков Дмитрий Сергеевич, к.м.н. заместитель главного врача по КЭР ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», юриконсульт и старший преподаватель кафедры фундаментальной и прикладной медицинской деятельности МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва
38. Калинин Евгений Борисович, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Сеченовского университета, Москва
39. Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., заведующий лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва
40. Кенис Владимир Маркович, д.м.н., профессор, заместитель директора по инновационному развитию и работе с регионами, руководитель отделения патологии стопы, нейроортопедии, системных заболеваний, ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера», Санкт-Петербург
41. Кирилова Ирина Анатольевна, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России, Новосибирск
42. Князева Лариса Александровна, д.м.н., профессор, заведующая отделением инвазивной ревматологии «Медицинский центр №1» г. Курск
43. Ковалев Алексей Вячеславович, к.м.н., профессор Российской академии естествознания, заведующий лабораторией клеточных технологий и медицинской генетики ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» МЗ РФ, Москва
44. Колесов Сергей Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий 7 отделением патологии позвоночника ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава РФ, Москва
45. Колмаков Денис Олегович, к.м.н., врач-травматолог-ортопед ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва
46. Корнилов Николай Николаевич, д.м.н. ведущий научный сотрудник научного отделения патологии колленного сустава, профессор кафедры травматологии и ортопедии, заведующий клиническим отделением № 17 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», Санкт-Петербург
47. Королев Андрей Вадимович, д.м.н., профессор президент Ассоциации спортивных травматологов, артроскопических и ортопедических хирургов, реабилитологов, Доктор медицинских наук, профессор, Главный врач, медицинский директор., Олимп Клиник Марс, Москва
48. Кочиш Александр Юрьевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и учебной работе ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава Российской Федерации, Санкт-Петербург
49. Кузьмина Владислава Игоревна, к.м.н., врач-травматолог-ортопед 16 травматолого-ортопедического отделения НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург
50. Лазишвили Гурам Давидович, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Института Хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Заслуженный врач Российской Федерации, Москва
51. Литвина Елена Алексеевна, д.м.н., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения РФ., врач-травматолог-ортопед ГБУЗ ГКБ им. Ф.И. Иноземцева, ГКБ им. М. П. Кончаловского, Москва

52. Лычагин Алексей Владимирович, д.м.н., профессор, Директор клиники, Заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии катастроф д.м.н., зав. отделением травматологии, ортопедии Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

53. Макаров Максим Анатольевич, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», президент Ассоциации ревмоортопедов, Москва

54. Минасов Булат Шамильевич, д.м.н. профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, Уфа

55. Минасов Тимур Булатович, д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ России, Уфа

56. Муханов Виктор Викторович, Руководитель Центра реабилитации, заведующий травматолого-ортопедическим отделением 2 ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

57. Надеяева Ирина Ивановна, магистр права, научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», начальник отдела исследований и разработок ГНЦ ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва

58. Найда Дарья Александровна, к.м.н., заведующий отделением биологической и хирургической реконструкции крупных суставов Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, Москва

59. Овсянкин Анатолий Васильевич, Главный внештатный специалист травматолог-ортопед МЗ РФ в Центральном федеральном округе, к.м.н., доцент, Главный врач ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации, Смоленск

60. Орлецкий Анатолий Корнеевич, д.м.н., профессор, заведующий 4 травматолого-ортопедическим отделением - спортивной и балетной травмы ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» МЗ РФ, заслуженный врач Российской Федерации, Москва

61. Очкуренко Александр Алексеевич, д.м.н., профессор, начальник отдела организации оказания помощи, анализа и стратегического развития травматолого-ортопедической службы ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» МЗ РФ, Москва

62. Призов Алексей Петрович, д.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, врач травматолог-ортопед ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Москва

63. Римащевский Денис Владимирович, к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии РУДН, Москва

64. Сорокин Евгений Петрович, к.м.н., заведующий клиническим отделением № 15 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», доцент кафедры травматологии и ортопедии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, вице-президент общества стопы России, Санкт-Петербург

65. Тарасов Николай Иванович, к.м.н., заведующий отделением травматологии и ортопедии ГБУ Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова ДЗ города Москвы, врач высшей категории, Москва

66. Таскина Елена Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории остеопороза, отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва

67. Торгашин Александр Николаевич, к.м.н., старший научный сотрудник центра метаболических остеопатий и опухолей костей ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Президент медицинской ассоциации по остеонекрозу, Москва

68. Цискарашвили Арчил Важаевич, к.м.н., заведующий отделением последствий травм опорно-двигательной системы и гнойных осложнений № 5 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

69. Челнокова Наталия Валерьевна, к.м.н., врач-травматолог-ортопед Клинического госпиталя на Яузе, спортивный врач сборной России по эстетической гимнастике, Москва

70. Шигаев Евгений Станиславович, к.м.н., главный внештатный травматолог-ортопед МЗ РБ, заслуженный врач Республики Бурятия, ст. преподаватель кафедры госпитальной хирургии МИ БГУ, Заведующий отделением травматологии и ортопедии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко», Улан Уде

71. Шишкин Алексей Андреевич, к.м.н., ассистент кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры РНИМУ им Н.И. Пирогова, врач лечебной физкультуры и спортивной медицины Клиника Чайка, Москва.

Приложения к консенсусу

Код и таблицы для оценки PRP по новой классификации

Приложение 1. Расшифровка цифр новой системы кодирования PRP

Приложение 2. Краткое описание характеристик исследований PRP in vitro

Приложение 3. Краткое описание характеристик исследований PRP in vivo

Приложение 4. Краткое описание характеристик клинических исследований PRP

Приложение 5: Образец информированного согласия с образцами заполнения

Код и таблицы для оценки PRP по новой классификации

Приложение 1. Расшифровка цифр новой системы кодирования PRP.

Номер 1 (N1)

Базальная концентрация тромбоцитов в крови

0 = 0–100 000 тромбоцитов / мкл

1 = 100 000–200 000 тромбоцитов / мкл

2 = 200 000–300 000 тромбоцитов / мкл

3 = 300 000–400 000 тромбоцитов / мкл

4 = 400 000–500 000 тромбоцитов / мкл

5 = 500 000–600 000 тромбоцитов / мкл

6 = 600 000–700 000 тромбоцитов / мкл

7 = 700 000–800 000 тромбоцитов / мкл

8 = 800...

9 = 900...

10 =....

Номер 2 (N2)

Концентрация тромбоцитов в PRP

0 = 0–100 000 тромбоцитов / мкл

1 = 100 000–200 000 тромбоцитов / мкл

2 = 200 000–300 000 тромбоцитов / мкл

3 = 300 000–400 000 тромбоцитов / мкл

4 = 400 000–500 000 тромбоцитов / мкл

5 = 500 000–600 000 тромбоцитов / мкл

6 = 600 000–700 000 тромбоцитов / мкл

7 = 700 000–800 000 тромбоцитов / мкл

8 = 800...

9 = 900...

10 =....

Цифра 3 (N3)

Красные кровяные тельца (эритроциты) в PRP

0 = нет присутствия / следов ($<1 \times 10^6$ / мкл)

1 = присутствие ($> 1 \times 10^6$ / мкл)

Цифра 4 (N4)

Лейкоциты в PRP

0 = меньше исходного уровня

1 = от 1,01 до 2 х базовый уровень

2 = от 2,01 до 3 х базовый уровень

3 = от 3,01 до 4 х базовый уровень

4 = от 4,01 до 5х базового уровня

5 => 5х базовый уровень

Цифра 5 (N5)

Внешняя активация

0 = Нет (эндогенная)

1 = Да

Число 6 (N6)

Добавление кальция

0 = Нет

1 = Да

Приложение 2. Краткое описание характеристик исследований PRP in vitro.

1. Подготовка к PRP

Начальный объем крови мл.

Тип антикоагулянта

Открытая / закрытая система

Центрифугирование

Да / Нет (подробно в пункте 4)

Количество центрифугирований

1, 2,...

Скорость g

Другие составляющие подготовки...

Конечный объем PRP мл

2. Характеристики PRP

PRP Тип N1N2-N3N4-N5N6

Размер тромбоцитов MPV fL

Концентрация красных кровяных телец

Концентрация белых кровяных телец

Концентрация нейтрофилов

Концентрация лимфоцитов

Концентрация моноцитов

Концентрация эозинофилов

Концентрация базофилов

Способ и время активации (далее подробности в разделе 4)

Фактор роста GF / молекула 1 - концентрация

Фактор роста GF / молекула 2 – концентрация

Фактор роста GF / молекула 3 – концентрация...

3. Характеристики применения

Доза

Прямая / непрямая (трансвелл.)%

Питательная среда

Клеточная линия

4. Другие важные особенности PRP и научного исследования, например дополнительные данные о приготовлении PRP, активация, количественная оценка, применение... сочетание с другими продуктами (в т.ч. анестетики, др.), наличие свежей заморозки

Приложение 3. Краткое описание характеристик исследований PRP in vivo.

1. Подготовка к PRP

Начальный объем крови мл

Тип антикоагулянта

Открытая / закрытая система

Центрифугирование

Да / Нет (подробно в пункте 4)

Количество центрифугирований

1, 2,...

Скорость g

Другие методы подготовки...

Конечный объем PRP мл

2. Характеристики PRP

PRP Тип N1N2-N3N4-N5N6

Размер тромбоцитов MPV fL

Концентрация красных кровяных телец

Концентрация белых кровяных телец
Концентрация нейтрофилов
Концентрация лимфоцитов
Концентрация моноцитов
Концентрация эозинофилов
Концентрация базофилов
Способ и время активации (далее подробности в разделе 4)
Фактор роста GF / молекула 1 - концентрация
Фактор роста GF / молекула 2 – концентрация
Фактор роста GF / молекула 3 – концентрация...

3. Характеристики применения

Тип препарата: жидкость, гель, скафолд...
Маршрут администрирования, включая руководство по изображению
Количество процедур и дозировка
Интервал
Объем мл PRP
Количество введенных тромбоцитов (диапазон)
Ткань, в которую сделана инъекция
Нозологическая форма
Животный объект

4. Другие важные особенности PRP и научного исследования, например дополнительные данные о приготовлении PRP, активация, количественная оценка, применение... сочетание с другими продуктами (в т.ч. анестетики, др.), наличие свежей заморозки

Приложение 4. Краткое описание характеристик клинических исследований PRP.

1. Подготовка к PRP

Начальный объем крови мл
Тип антикоагулянта
Открытая / закрытая система
Центрифугирование
Да / Нет (подробно в пункте 4)
Количество центрифугирований
1, 2,...
Скорость g
Другие методы подготовки...
Конечный объем PRP мл

2. Характеристики PRP

PRP Тип N1N2-N3N4-N5N6
Размер тромбоцитов MPV fL
Концентрация красных кровяных телец
Концентрация белых кровяных телец
Концентрация нейтрофилов
Концентрация лимфоцитов
Концентрация моноцитов
Концентрация эозинофилов
Концентрация базофилов
Способ и время активации (далее подробности в разделе 4)
Фактор роста GF / молекула 1 - концентрация
Фактор роста GF / молекула 2 – концентрация
Фактор роста GF / молекула 3 – концентрация...

3. Характеристики применения

Тип препарата: жидкость, гель, скафолд...
Маршрут администрирования, включая руководство по изображению

ПЛАЗМА, ОБОГАЩЕННАЯ ТРОМБОЦИТАМИ

Количество процедур и дозировка

Интервал

Объем мл PRP

Количество введенных тромбоцитов (диапазон)

Ткань, в которую сделана инъекция

Нозологическая форма

4. Другие важные особенности PRP и научного исследования, например дополнительные данные о приготовлении PRP, активация, количественная оценка, применение... сочетание с другими продуктами (в т.ч. анестетики, др.), наличие свежей заморозки

Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство

Я, _____
(фамилия, имя, отчество (при наличии) гражданина либо законного представителя)

« ____ » _____ г. рождения, зарегистрированный по адресу: _____
(дата рождения гражданина либо законного представителя)

_____ (адрес регистрации гражданина либо законного представителя)

проживающий по адресу: _____
(указывается в случае проживания не по месту регистрации)

в отношении _____
(фамилия, имя, отчество (при наличии) пациента при подписании согласия законным представителем)

« ____ » _____ г. рождения, зарегистрированный по адресу: _____
(дата рождения пациента при подписании законным представителем)

_____ (в случае проживания не по месту жительства законного представителя)
даю информированное добровольное согласие на виды медицинских вмешательств, включенные в Перечень определенных видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача и медицинской организации для получения первичной медико-санитарной помощи, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2012 г. № 390н1 (далее — виды медицинских вмешательств, включенных в Перечень), для получения первичной медико-санитарной помощи/получения первичной медико-санитарной помощи лицом, законным представителем которого я являюсь (ненужное зачеркнуть), в том числе на медицинское вмешательство

_____ (название лекарственного препарата, медицинского изделия, или манипуляции с указанием локализации и техники введения препарата)

в _____
(полное наименование медицинской организации)

Мною правдиво и ответственно сообщена следующая информация о своём здоровье:

	Да	Нет
Наличие аллергических реакций, непереносимости лекарственных препаратов?		
Если да, то на что и в какой форме?		
Имеется ли у Вас кожная или иная инфекция в области, куда планируется инъекция?		
Если да, то какая?		
Имеются ли у Вас перенесенная или настоящая онкопатология, системные ревматические заболевания, заболевания крови?		
Достигли ли Вы возраста 18 лет?		
Пояснения лечащего врача		

Смысл вопросов анкеты и пояснения врача мне понятны. Анкета заполнена мною лично.

Медицинским работником _____
(должность, фамилия, имя, отчество (при наличии) медицинского работника)

ПЛАЗМА, ОБОГАЩЕННАЯ ТРОМБОЦИТАМИ

в доступной для меня форме мне разъяснены цели, методы оказания медицинской помощи, связанный с ними риск, возможные варианты медицинских вмешательств, их последствия, в том числе вероятность развития осложнений, а также предполагаемые результаты оказания медицинской помощи.

Возможные варианты описания:

Цели	Уменьшение боли, снижение воспаления мягких тканей, восстановление объёма движений в суставе, предотвращение рецидивов, др.
Методы оказания медицинской помощи	Лечебная физкультура, снижение веса, физиотерапия; приём лекарственных препаратов или фармаконутрицевтиков; введение в сустав протеза синовиальной жидкости, гиалуронатов, по показаниям - глюкокортикоидов, обогащенной тромбоцитами плазмы, минимально манипулированных продуктов: аутологичной стромально-васкулярной фракции; микронизированной жировой фракции, концентрата медуллярной крови, по показаниям - хирургическое лечение, др.
Возможные риски	• Развитие побочных эффектов и нежелательных явлений приёма лекарственных препаратов в соответствии с инструкциями по их медицинскому применению, • Осложнения хирургических и немедикаментозных методов лечения
Последствия отказа от манипуляций	Разрушение тканей сустава с утратой его подвижности, боль в области сустава, устойчивая деформация сустава, сдавление регионарных нервов и кровеносных сосудов с нарушением их функций и болевым синдромом в конечности, др.
Возможные осложнения	Инъекции могут привести к очень редким побочным реакциям: – боль в месте инъекции, скованность, ощущение жжения, покраснение или отёк колена, местные кожные реакции (сыпь, экзема) и зуд; – у пациентов с воспалительным остеоартритом – усиление воспаления в суставе; – усиление воспалительных реакций: ревматоидный или подагрический артрит. Даже при технически безупречном проведении внутрисуставной инъекции возможны следующие осложнения: – инфекция в месте введения и инфекции общего характера, – кровотечение, в т.ч. внутрисуставное, – повреждение сосудов и нервов в области сустава. Персонал предпримет всё возможное, чтобы избежать возможных осложнений
Предполагаемые результаты помощи	Уменьшение боли и улучшение функции сустава
Описание манипуляции	Инъекция делается в полость сустава, или околосуставно однократно/многократно. Одновременно возможно лечить несколько суставов. При наличии выпота в суставе рекомендуется уменьшить его объём путём пункции (с последующим покоем и обкладыванием льдом). После окончания клинического эффекта инъекция может быть выполнена повторно.
Ожидаемый эффект манипуляции	Ограничением зоны повреждения хряща, улучшение смазочных функций синовиальной жидкости; противовоспалительный эффект, стимуляция ангиогенеза, стимуляция заживления поврежденной ткани
Рекомендации по режиму	Стерильная повязка может быть удалена через 4 часа после её наложения. В течение двух суток после вмешательства следует отказаться от тяжёлой физической нагрузки (например, игра в теннис, пробежки, длительная ходьба, пребывание в положении стоя)

КОНСЕНСУСЫ «ОРТОБИОЛОГИЯ 2024»

Мне разъяснено, что я имею право отказаться от одного или нескольких видов медицинских вмешательств, включенных в Перечень, или потребовать его (их) прекращения, за исключением случаев, предусмотренных частью 9 статьи 20 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Сведения о выбранном (выбранных) мною лице (лицах), которому (которым) в соответствии с пунктом 5 части 5 статьи 19 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» может быть передана информация о состоянии моего здоровья или состоянии лица, законным представителем которого я являюсь (ненужное зачеркнуть), в том числе после смерти:

(фамилия, имя, отчество (при наличии) гражданина, контактный телефон)

(фамилия, имя, отчество (при наличии) гражданина, контактный телефон)

(подпись)

(фамилия, имя, отчество (при наличии) законного представителя)

(подпись)

(фамилия, имя, отчество медицинского работника)

« _____ » _____ 20 ____ г.

Минимально манипулированные клеточные продукты. Консенсус

Консенсус прошел общественное обсуждение на V Конгрессе Ортобиология 2024
«Консенсусы в клинической практике» 19,20 апреля 2024 года

Межрегиональная общественная организация

«Общество регенеративной травматологии и ортопедии» – ОРТО

Общероссийская Общественная Организация «Ассоциация травматологов-ортопедов России» – АТОР

«Медицинская ассоциация специалистов по лечению и изучению остеонекроза» – МАПО

Цель консенсуса

В условиях широкого внедрения минимально манипулированных клеточных продуктов (ММКП) в практику травматологии и ортопедии в Российской Федерации, и, при этом, относительного законодательного дефицита и малого количества исследований высокого уровня доказательности эффективности и безопасности использования мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), согласовать объединяющий документ по технологии ММКП, в котором отразить сведения по определению и характеристике метода, обозначить механизм действия, биологические эффекты, клиническую эффективность и безопасность при различных патологиях, научные и клинические перспективы дальнейшего изучения, обозначить юридические основы для внедрения в клиническую практику.

Актуальность проблемы

Клеточные технологии представляют новый раздел медицины, основанный на использовании различных типов стволовых и иммунокомпетентных клеток в лечении заболеваний и повреждений органов и тканей. [123]

Актуальность клеточной медицины связана с тем, что существующие хирургические и терапевтические методы лечения, не всегда позволяют достичь желаемого эффекта, либо он бывает недолгим. Клеточные технологии могут помочь ускорить регенераторные процессы и заживление повреждений. [120]

Исследования в области регенеративной медицины показали, что применение мезенхимальных стромальных клеток оказывает выраженный терапевтический и регенеративный эффект при лечении различных дегенеративно-дистрофических и воспалительных заболеваний [22,35,62,75,80, 86].

Мезенхимальные клетки способны дифференцироваться в нескольких направлениях, классическими являются остео-, хондро- и адипо- дифференцировки. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) также обладают высокой пластичностью, не ограниченной способностью к самообновлению, а также иммуномодуляторным и противовоспалительным действием. [61]

Несмотря на то, что ММСК различного происхождения имеют различные биологические свойства, такие

как способность к дифференцировке и пролиферативную активность, существуют минимальные критерии, определяющие принадлежность клеток к ММСК. Они разработаны Международным обществом Клеточной Терапии. К минимальным критериям для определения принадлежности клеток к ММСК относятся: адгезия к культуральному пластику, экспрессия маркеров CD105, CD90, CD73, отсутствие экспрессии CD45 и CD34, способность к мультипотентной дифференцировке в остео-, адипо- и хондрогенном направлениях. [126,127]

Факторы роста, цитокины, биоактивные липиды и микровезикулы, которые вырабатываются ММСК, оказывают множественное действие, включая ангиопоэтическое и антиапоптотическое. Исследования также выявили присутствие ММСК и подобных им клеток практически во всех тканях взрослого человека, включая жировую и мышечную ткани, дерму, надкостницу, синовиальную оболочку, синовиальную жидкость и суставной хрящ. По современным представлениям ММСК являются универсальными регуляторами регенерации. [2]

Предложены инновационные методы лечения, от аутологичных биомедицинских клеточных продуктов, применяемых в качестве источников факторов роста и других биоактивных соединений при монотерапии различных патологических состояний, до методов лечения, основанных на комбинированном применении клеточных продуктов в сочетании с различными биоматериалами. [44,94,107]

Исследования в области регенеративной медицины показали, что применение ММСК оказывает выраженный терапевтический и регенеративный эффект при лечении различных дегенеративно-дистрофических заболеваний. Множество работ *in vitro* и доклинических исследований на животных показали высокую безопасность и эффективность ММСК в лечении остеоартрита, посттравматических повреждений суставного хряща и других заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), остеоартрит коленного и тазобедренного суставов занимает 11-е место среди причин инвалидности и характеризуется постепенным ростом заболеваемости. Демографическая тенденция к увеличению среднего возраста населения увеличивает распространенность данной патологии.

Течение остеоартрита и его клиническая картина могут значительно варьировать ввиду мультифакторной природы патофизиологических процессов, лежащих в основе заболевания. Основной причиной нарушения функции сустава является истончение хряща на нагружаемых поверхностях мыщелков бедренной и большеберцовой костей, вплоть до полного его истирания. Существующие способы лечения не позволяют полностью восстановить структуру и функцию сустава и в большей степени являются симптоматическими. С целью уменьшения числа инвазивных вмешательств ортопедическим сообществом все больше внимания уделяется профилактике заболевания, поиску подходов для ранней диагностики и разработке пациент-специфических методов лечения, в том числе - регенеративной медицины.

Особую проблему представляют пациенты с асептическим некрозом головки бедренной кости (АНГБК). Асептический некроз (остеонекроз) головки бедренной кости - прогрессирующее заболевание, являющееся причиной 5-12% оперативных вмешательств по тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава. Патогенез данного заболевания связан с нарушением кровоснабжения костной ткани, приводящим к разрушению остеоцитов, и, при отсутствии лечения, к прогрессирующему некрозу субхондральной кости и развитию вторичного артроза в 80% случаев. 2/3 пациентов составляют молодые люди от 20 до 45 лет, в связи с чем крайне важным представляется поиск эффективных методов лечения. В настоящее время основным методом хирургического лечения асептическим некрозом головки бедренной кости является эндопротезирование тазобедренного сустава, что нежелательно в молодом возрасте, в связи с чем всё активнее развиваются органосохраняющие методы лечения, в том числе различные варианты клеточной и стимуляционной терапии. [126,127]

Методы лечения, основанные на применении хондроцитов имеют ряд недостатков: хондроциты - клетки с низкой скоростью пролиферации, легко де-дифференцируются во время культивирования, их количество весьма ограничено при заборе ткани, а патологические процессы, возникающие в месте забора клеток, приводят к большему вреду, чем ожидаемая польза от лечения. Однако в России разработан и зарегистрирован первый аутологичный биомедицинский клеточный продукт (БМКП) Изитенс®, содержащий трехмерные структуры (3D-сфероиды) на основе хондроцитов, выделенных из хрящевой ткани пациента. При 3D-культивировании хондроциты в виде сфероидов продуцируют характерные для матрикса хрящевой ткани белки (коллаген типа II, аггрекан), приобретая таким образом способность к восстановлению поврежденного хряща. Продemonстрировано статистически значимое улучшение состояния хрящевой ткани коленных суставов через 12 мес. после трансплантации 3D-сфероидов из аутологичных хондроцитов. Широкое внедрение БМКП

Изитенс® в клиническую практику пока ограничено высокой стоимостью продукта, поэтому в медицинском сообществе внимание привлекают ММСК, которые могут быть выделены в составе минимально-манипулированных клеточных продуктов (ММКП) из костного мозга, жировой и синовиальной ткани, а также из крови, и других васкуляризированных тканей. [115]

Минимально манипулированные клеточные продукты актуальны в ортопедии для восстановления поврежденных тканей, например, хрящевой и костной. Это связано с спецификой ортопедии, для которой регенерация тканей — одна из важнейших задач. [120]

Определение

Минимально манипулированные клеточные продукты (ММКП) — клетки, предназначенные для замещения (выполнения) присущих им функций в организме, которые получены (заготовлены) из биологического материала в результате его измельчения, гомогенизации, энзиматической обработки, удаления нежелательных компонентов, селективного отбора клеток, и (или) их обработки с целью удаления консервирующих (пресервирующих) агентов в случае их хранения, и которые не содержат иных субстанций (объектов) за исключением воды, кристаллоидов, стерилизующих, консервирующих и (или) пресервирующих агентов, а также биологический материал для их получения (заготовки).

ММКП — это технология получения и использования клеточных продуктов, исключающая генетическую модификацию, а также изменение фенотипа, меняющего свойства клеток, в том числе культивирование клеток. [118,121,122,124]

Классификация.

ММКП представлены тремя основными типами и вариантами комбинаций:

1. Производные костномозговой ткани
 - Концентрат/фильтрат аспирата костного мозга BMAC (Bone Marrow Aspirate Concentrate)
2. Производные жировой ткани
 - Изолированные клетки жировой ткани:
 1. Стромально-васкулярная фракция, SVF (Stromal Vascular Fraction), полученная путём ферментативной обработки
 2. Стромально-васкулярная фракция, SVF (Stromal Vascular Fraction), полученная путём механической обработки
 - Эмульсифицированный жир или Наножир (Nanofat - NFAT) (вариант SVF)
 - Микрофрагментированная жировая ткань (Microfat - MFAT)
3. Производные крови
 - Плазма, обогащенная тромбоцитами, PRP (Platelet-Rich Plasma)
4. Различные комбинации ММКП между собой и с другими ортобиологическими продуктами

ММКП – это продукт, представляющий собой совокупность различных тканеспецифических субпопуляций клеток и в отдельных случаях фрагментов их тканевого окружения, обладающих регенераторным потенциалом. Наиболее часто для получения ММКП используются костный мозг и жировая ткань из-за относительной простоты забора материала и возможности получения значительных объемов клеточного продукта. Помимо костной и жировой тканей существуют другие источники ММСК с хондрогенным потенциалом, такие как синовиальная оболочка, надкостница и мышцы. Согласно исследованиям, ММСК, полученные из синовиальной оболочки, обладают самым высоким хондрогенным потенциалом среди всех ММСК. Это может быть объяснено общим онтогенезом СХ и синовиальной оболочки из клеток мезодермы в эмбриональном периоде. [6,16,50,91,93,114,125]

Принцип биологического действия и биологические эффекты ММКП.

Несмотря на достаточное большое количество научных публикаций, посвященных ММКП, на сегодняшний день механизм действия ММКП описан недостаточно полно и всё ещё находится в процессе изучения. [42]

Известно, что ММСК в составе ММКП потенциально могут быть прямым источником клеток для восстановления тканей, однако свое терапевтическое действие ММКП оказывают главным образом через паракринный путь, включающий секрецию внеклеточных везикул, транспортирующих белков (факторов роста, цитокинов), нуклеиновых кислот и липидов. Паракринный эффект является результатом секреции ММСК различных биологически активных соединений, действующих как сигналы для окружающих клеток, что приводит к запуску процессов репарации и иммуномодуляции. [42,46,56]

Данные ряда исследований показали, что внеклеточные везикулы, секретируемые ММСК, способны стимулировать регенерацию костной ткани, подавлять клеточный апоптоз и воспалительные процессы, оказывая тем самым модулирующее влияние на патофизиологию ортопедических заболеваний, а также стимулировать ангиогенез, дифференцировку и пролиферацию остеобластов и остеокластов. [29,51]

Везикулы ММСК содержат широкий спектр факторов, включающий тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF- β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-I), гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (GM-CSF), костные морфогенетические белки (BMP-2 и 7) и др. Эти биоактивные соединения обладают анаболическим и противовоспалительным действием, что оказывает положительное влияние на репарацию хрящевой ткани при лечении остеоартроза. В частности, TGF стимулирует выра-

ботку коллагена и протеогликанов, являющихся основными компонентами внеклеточного матрикса хряща, а также образование самих клеток хрящевой ткани, стимулирует митотическую активность фибробластов, подавляет пролиферацию лимфоцитов, активацию лейкоцитов и макрофагов, в то время как PDGF может играть специфическую роль в регенерации хряща и поддержании гомеостаза посредством пролиферации ММСК и ингибирования IL-1 β -индуцированного пути апоптоза/воспаления хондроцитов. [29,32, 44, 59, 68, 69, 112,119]

ММСК также оказывают иммуносупрессивное действие, регулируя активацию естественных клеток-киллеров, дендритных клеток, макрофагов и Т- и В-лимфоцитов. ММСК обладают противовоспалительным и антифиброзным действием, что позволяет максимизировать их терапевтический эффект в месте поражения. [3,26,77,98,102,104]

Кроме того, ММСК играют важную роль в формировании костной ткани, дифференцируясь в остеобласты путем экспрессии факторов транскрипции Runx2 и Osterix. Они также могут секретировать щелочную фосфатазу для синтеза различных компонентов внеклеточного матрикса (коллаген I типа, остеоопонтин (OPN), остеокальцин (OCN)) и дальнейшей минерализации матрикса для формирования костной ткани. [64,96]

В ряде лабораторных и доклинических исследований на животных моделях (коза, кролик, мышь) было продемонстрировано, что ММСК жировой ткани могут оказывать различные эффекты, выделяя различные типы молекул, в зависимости от микроокружения. В модели остеоартрита у кролика стволовые клетки жировой ткани вызвали торможение процессов дегенерации хрящевой ткани, образования остеофитов и воспаления синовиальной оболочки. Кроме того, наблюдалось подавление процессов фиброзного ремоделирования и апоптоза, увеличение рекрутинга и усиление пролиферации эндогенных стволовых клеток, а также супрессия иммунного ответа. [11,36,58,101,109,113]

Характеристика минимально манипулированных клеточных продуктов

Концентрат/фильтрат аспирата костного мозга BMAC (Bone Marrow Aspirate Concentrate)

BMAC получают с помощью пункционной аспирации костного мозга (которую можно выполнять в различных местах, но чаще всего на гребне подвздошной кости) и последующего концентрирования с помощью специальных центрифуг, которые можно транспортировать и использовать непосредственно в операционной.

Забор аспирата костного мозга

Аспират костного мозга получают методом пункционной аспирации из грудины или гребня подвздошной кости.

Для аспирации костного мозга используется троакары (игла) диаметром 11G, длиной 10-15см и шприц

с раствором антикоагулянта. Забор аспирата осуществляется под местной анестезией, или под непродолжительным общим наркозом, сама процедура является малотравматичной и может проводиться как в условиях операционной, так и оборудованном перевязочном кабинете с соблюдением всех правил асептики.

Существуют различные протоколы последующей экстракорпоральной обработки ВМАС, целью которой является концентрирование ММСК, составляющих лишь небольшую часть (0,001%) ядросодержащих клеток костного мозга. Процесс получения ВМАС осуществляется методом центрифугирования с сепарированием аспирата. [18,42,51,61,117]

Стромально-васкулярная (сосудистая) фракция, SVF

Для получения достаточного количества ММСК из жировой ткани в настоящее время используют одну из двух процедур:

- резекция липодермальных лоскутов;
- липосакция — отсасывание жира без иссечения кожных покровов.

В подавляющем большинстве применяется липосакция, т. к. этот метод считается наиболее щадящим для пациента. Существуют различные способы липосакции, которые можно разделить на два основных типа:

1. С предварительным эмульгированием жира.
2. Без эмульгирования жира.

Забор липоаспирата.

Для сбора жировой ткани применяется вакуумная механическая липосакция при отрицательном давлении до $\frac{1}{2}$ атмосферы. При относительно небольшом объеме жировой ткани (до 200 мл) целесообразно использовать шприцевую липосакцию. При необходимости забора более 200 мл жировой ткани целесообразно использовать липоколлектор с системой стерильных шлангов для сокращения времени операции.

Забор липоаспирата может быть выполнен в зонах с достаточным количеством подкожной жировой ткани. Чаще всего для этого используется передняя брюшная стенка, фланковые области, внутренняя и наружная поверхности бедер. В зависимости от объема забираемого липоаспирата могут быть использованы влажная, супервлажная и тумесцентная техники липосакции. Данная процедура может выполняться как под общей, так и под местной анестезией в условиях операционной или в оборудованном перевязочном кабинете с соблюдением всех правил асептики. Операционное поле предварительно обрабатывается раствором антисептика и ограничивается стерильным бельем. Область входных отверстий инфильтрируется местным анестетиком до появления «лимонной корки», после чего скальпелем с лезвием №11 или №15 выполняется точечный разрез длиной и глубиной не превышающим 5 мм. Через одно или несколько входных отверстий с помощью тупоконечной инфильтрационной канюли производится инфильтра-

ция глубокого слоя подкожной клетчатки донорских зон стандартным или модифицированным раствором Кляйна. В раствор Кляйна входят лидокаин (вызывает местный анестезирующий эффект), адреналин (сужает кровеносные сосуды, вследствие чего снижается кровопотеря, уменьшается количество отеков), физиологический раствор (выступает в качестве носителя жира, что позволяет эвакуировать его через канюли) и раствор гидрокарбоната натрия (в качестве буферного агента) в оригинальной пропорции: на 1000 мл физиологического раствора, 25 мл 2% раствора лидокаина, 1 мл 1:1000 раствора адреналина, 12,5 мл 8,4% раствора натрия гидрокарбоната. В случае отсутствия раствора гидрокарбоната натрия, вместо физиологического раствора может быть использован раствор Рингера, так как он уже имеет относительно нейтральный pH - 6,5. Физиологический раствор же довольно кислый pH - 5,0 и требует добавления бикарбоната натрия. Из-за нейтрального значения pH раствора Рингера нет необходимости добавлять бикарбонат натрия, как в случае раствора Кляйна, приготовленного на основе физиологического раствора. В случае использования раствора Рингера для тумесцентной анестезии раствор называется раствором Ханстада и имеет пропорции: 1000 мл раствора Рингера, 25 мл 2% раствора лидокаина, 1 мл 1:1000 раствора адреналина).

Время экспозиции жировой ткани после введения инфильтрационного раствора составляет 15–20 мин, что необходимо для достижения эффекта вазоконстрикции. Рекомендуется, чтобы температура раствора Кляйна была равна или чуть превышала температуру тела. Адреналин следует добавлять в раствор непосредственно перед инфильтрацией, чтобы сократить время воздействия тепла и света, которые разрушают адреналин. Липосакция выполняется с использованием аспирационной тупоконечной канюли. Липоаспират собирается в стерильные зарегистрированные медицинские изделия, после чего обрабатывается согласно конкретной методике получения SVF или NanoFAT. Для получения биоматериалов на основе жировой ткани, применяемых в травматологии, требуется забор небольшого количества жировой ткани (100-200 мл), что является безопасным для пациента с точки зрения возникновения нежелательных явлений.

SVF, полученная ферментативным способом.

Протокол ферментативного получения SVF состоит из нескольких этапов:

- отмыв липоаспирата от примесей крови и физиологического раствора;
- инкубирование жировой ткани с раствором коллагеназы;
- разведение клеточной суспензии с ферментом раствором Рингера в соотношении 1:2 с последующим центрифугированием и фильтрацией через нейлоновые фильтры 100 мкм;
- клеточный осадок ресуспендируется в необходимом объеме раствора для применения.

Такая технология требует специально оборудованной лаборатории, а также специалиста, имеющего необходимую квалификацию. При клиническом использовании необходима организация логистики биоматериала между лабораторией и операционной с соблюдением стерильности, холодовой цепи и правильной маркировки.

С целью упрощения процесса ферментативного выделения были разработаны автоматические и полуавтоматические системы, позволяющие получать SVF, не выходя из операционной.

Считается, что преимуществом SVF, выделенной с помощью ферментативной обработки, является высокая чистота клеточного продукта, но при этом у ферментативных методов есть и ряд недостатков:

- сравнительно долгое время выделения — от 50 минут;
- дороговизна расходных компонентов, в основном фермента коллагеназы;
- необходимость наличия специализированной лаборатории или дорогостоящего автоматического устройства.

Несмотря на указанные недостатки, концентрация жизнеспособных ядродержащих клеток SVF при ферментативном методе существенно превышает таковую в сравнении с механическим методом. SVF, полученная ферментативным методом, не содержит примесей, что позволяет использовать этот биоматериал даже для внутривенного введения. [45,50,88,111,114]

SVF, полученная механическим способом.

Другая методика получения SVF основана на механическом отделении стромальных клеток и части адипоцитов путем механического разрушения адипоцитов и фрагментов жировой ткани в липоаспирате, в результате чего регенеративные клетки в составе SVF суспензируются в виде осадка, пассивно или с помощью центрифугирования. Можно выделить различные варианты механической обработки липоаспираата. Наиболее распространенные из них на сегодняшний день: седиментация, центрифугирование и фильтрация.

На физические и биологические свойства SVF в первую очередь оказывает влияние дисперсность и степень сохранности тканевой структуры (прежде всего адипоцитов и внеклеточного матрикса). По мере уменьшения диаметра отдельных фрагментов жировой ткани в биоматериале снижаются и его объемобразующие свойства, хотя регенераторный потенциал остается сопоставимым за счет сохранности более устойчивых к механическому повреждению стромальных клеток.

Процесс пропускания липоаспираата через режущую сетку, — адинайзер, получил название «адинирование», который означает разрезание биоматериала сверхострыми лезвиями для доведения фрагментов жировой ткани до желаемого размера и отделение стромальных клеток от паренхиматозных клеток и внеклеточного каркаса.

Липоаспират подвергается многократной механической обработке, после чего центрифугируется в растворе Рингера, далее производится забор осадка, содержащего стромальные клетки. При этом содержание жизнеспособных ядродержащих клеток будет меньше, чем при использовании ферментативного метода. В целом механические методы получения SVF имеют как ряд преимуществ:

- минимальная предварительная подготовка;
- минимальное время выделения SVF (порядка 10 мин);
- относительная дешевизна расходных компонентов;
- относительная простота технологии выделения SVF; так и определенные недостатки:
- более низкая жизнеспособность SVF (до 70% при более 90% с использованием фермента);
- конечный продукт содержит большее количество примесей тканевого детрита.

В конечном продукте SVF, полученной после механической обработки, помимо стромальных клеток, может присутствовать клеточный дебрис - эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, эритроциты, лейкоциты, адипоциты и фрагменты внеклеточного матрикса, которые могут выступать в качестве временного каркаса, а также ферменты ремоделирования матрикса.

Особенностью получения SVF механическим путем, без использования ферментативного разрушения межклеточных связей, является сохранение клеточной «ниши», то есть привычного микроокружения клеток, которое определяет поведение резидентных стромальных клеток. В итоге получается концентрированная суспензия тканевых фрагментов с набором факторов, способствующих сохранению жизнеспособности клеток и предупреждению гипоксического некроза. Таким образом полученные мезенхимальные стромальные клетки, находясь в трёхмерном микроокружении в условиях клеточной «ниши» в тканевой строме, сохраняют способность к самообновлению, пролиферации и регуляции взаимодействия с окружающими клетками и тканевой средой. [1,14,114]

Эмульсифицированный жир или Наножир (Nanofat - NFAT) (вариант SVF)

Крайней степенью механического разрушения жировой ткани, позволяющей сохранить жизнеспособные мезенхимальные стромальные клетки, является эмульгация. Биоматериал, полученный в результате эмульгации при помощи переходника с диаметром канала 1,2 мм между двумя шприцами, получил название NFAT и, по сути, является аналогом SVF. В нем практически полностью отсутствуют адипоциты, но при этом сохранены жизнеспособные стромальные клетки размерами от 1 до 100 нанометров, а жидкая гомогенная консистенция позволяет вводить конечный продукт через тонкие иглы (27G). Требуется тщательный отмыв разрушенных адипоцитов и тканевых элементов для предотвращения развития оксидативного стресса. [13,14,17,49,50,78,97,105,114]

Микрофрагментированная жировая ткань (Microfat - MFAT)

Микрофрагментация жировой ткани представляет собой метод обработки жировой ткани с целью получения для ММСК путём промывки и пропускания липоаспирата через фильтр для уменьшения размера фрагментов жира (около 200 мкм - 800 мкм). В отличие от SVF, микрожир сохраняет целостную гистологическую (клеточную и тканевую) структуру жировой ткани.

В сравнении с SVF, MFAT имеет следующие отличительные особенности:

- минимальная обработка жировой ткани, что обеспечивает сохранность микроокружения ММСК и всего клеточного секретома;
- сохранение неповрежденных сосудистых элементов, что обеспечивает более быструю и эффективную васкуляризацию пересаженного MFAT;
- сохранение жизнеспособных адипоцитов эффективно восстанавливает атрофированную жировую ткань и обеспечивает реализацию паракринных и иммуномодуляторных функций СКЖТ;
- процедура приготовления MFAT сравнительно проста в исполнении, за счёт чего сокращается время экстракорпорального ишемического воздействия на жировую ткань, что обеспечивает снижение частоты инфекционных осложнений. [40,50,105]

Обогащенная тромбоцитами плазма (PRP)

Обогащенная тромбоцитами плазма (PRP) – это плазма, концентрация тромбоцитов в которой превышает нормальное физиологическое значение. В норме количество тромбоцитов в крови находится в пределах 150-350 тыс./мкл и в среднем составляет 200 тыс./мкл. На сегодняшний день известно, что клинический эффект PRP может быть достигнут, если концентрация тромбоцитов в ней равна 1000000/мкл. При меньшей концентрации стимулирующее воздействие на регенеративные процессы в тканях не проявляется, в то же время до сих пор не существует убедительных доказательств, что увеличение концентрации тромбоцитов свыше 1000000/мкл обеспечивает дальнейшее ускорение регенерации. Широкое применение PRP в регенеративной медицине объясняется наличием в ней продуктов формирования плазменного сгустка и тромбоцитарных факторов роста, обеспечивающих процессы репарации и гемостаза. PRP содержит не только факторы роста, но и адгезивные молекулы и цитокины, стимулирующие репарационные и анаболические процессы в поврежденных тканях, а также обладающие противовоспалительным эффектом. Доказано, что из альфа-гранул тромбоцитов высвобождаются: тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor – PDGF), трансформирующий фактор роста (transforming growth factor beta - TGF-β), фактор роста эпителия (epithelium growth factor – EGF) и фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF). Входящие в состав PRP адгезивные молекулы (фибрин, фибронектин и витронектин) необхо-

димы для миграции, адгезии клеток и стимуляции синтеза коллагена. Важной отличительной особенностью PRP является то, что факторы роста в её составе находятся в оптимальном соотношении, что отличает PRP от рекомбинантных факторов роста. Образование первичного тромбоцитарного сгустка сопровождается активацией и дегрануляцией тромбоцитов. Применение PRP не вызывает гиперпластических процессов, канцерогенеза или роста опухолей, так как факторы роста влияют на рецепторы, расположенные в клеточной мембране, а не в ядре клетки. Факторы роста не являются мутагенами и не блокируют механизмы обратной связи процессов репарации и регенерации тканей.

Комбинации в использовании ММКП.

Часть методик ВМАС и SVF-терапии предполагает дополнительное обогащение субстрата аутологичной кондиционированной плазмой крови или комбинированное применение клеточных фракций костной и жировой ткани. Такая процедура усиливает эффект от стволовых клеток и обеспечивает более быстрое наступление клинического эффекта.

Имеются данные об успешном клиническом применении сочетания ВМАС и SVF с гиалуроновой кислотой (в том числе со скаффолдами на ее основе), производными коллагена, коллагеновыми мембранами, фибриновым клеем, хитозаном, алло- и ксеноплантами и т.п. [6,33,44,51,52, 55,85,90,116]

Клиническая эффективность и безопасность

На сегодняшний день в литературе отсутствуют стандартизированные протоколы исследований по применению ММСК в лечении пациентов с остеоартритом коленного и других суставов, аваскулярным некрозом головки бедренной кости, хондро- и тендинопатиями, что приводит к большой вариабельности полученных результатов, сложностям их сравнения и воспроизводимости. Однако рамках каждого клеточного продукта существуют исследования, позволяющие говорить об эффективности метода в определённой группе пациентов.

ВМАС в лечении остеоартрита

К моменту подготовки и издания консенсуса опубликовано достаточно много высококачественных научных работ, подтверждающих эффективность производных костномозговой ткани (ВМАС) в лечении пациентов с остеоартритом. ВМАС является безопасным и потенциально эффективным средством для симптоматического лечения остеоартрита, однако превосходство ВМАС над другими ортобиологическими препаратами требует дальнейших исследований. Систематические обзоры и метаанализы, проведенные различными авторами, подтверждают, что ВМАС обеспечивает значительную краткосрочную и среднесрочную положительную динамику симптомов: боль, функция сустава и качество жизни пациентов с ОА. Проведенные исследования демонстрируют значительное снижение у больных показателей WOMAC и IKDC в течение 12

месяцев, а в некоторых работах показано устойчивое улучшение этих показателей в течение 4 лет даже на поздних стадиях (III, IV по Kellgren-Lawrence) ОА коленного сустава. **(уровень доказательности – A1a).** [5,23,41,54,73,74,76]

ВМАС демонстрирует лучшие результаты продолжительности клинической эффективности, чем гиалуроновая кислота и кортикостероиды, а данные эффективности высокого уровня при сравнении с обогащенной тромбоцитами плазмой (PRP) противоречивы. В ряде публикаций предполагается, что ВМАС может обеспечить более длительные клинические результаты благодаря более высокой концентрации ММСК и биоактивных факторов роста, в других крупномасштабных исследованиях показана эквивалентность PRP через 12–24 месяца. [74,76]

Структурно - модифицирующий потенциал воздействия на суставы пациентов с ОА оценен в исследованиях высокого уровня доказательности. Полученные в ряде опубликованных работ данные МРТ свидетельствуют о том, что ВМАС может уменьшать отек костного мозга и модулировать воспаление в суставах, замедляя прогрессирование заболевания. Однако убедительные исследования высокой степени доказательства долгосрочной регенерации хряща остаются ограниченными. **(уровень доказательности – B2a).** [5,23,41,54,73,76]

Имеющиеся клинические данные указывают на то, что внутрисуставная манипуляция аутологичного ВМАС является безопасной процедурой с минимальными, незначительными побочными эффектами, указывается на возможность непродолжительного отека или боли в месте забора трансплантата.

ВМАС наиболее эффективен на ранних и умеренных (II–III степени) стадиях остеоартрита. Значительно более выраженный и продолжительный эффект показывает комбинированное внутрисуставное и субхондральное введение ВМАС особенно у пациентов с верифицированными изменениями субхондральной кости. **(уровень доказательности – B2a).** [5,23,41,54,73,74,76]

Существует ряд сложностей для широкого внедрения ВМАС в клиническую практику. В настоящее время технология ВМАС остается гетерогенной – отсутствуют стандарты в методах подготовки (например, протоколах центрифугирования), в дозировке ММСК, что затрудняет прямое сравнение результатов исследований. непонятно, насколько ВМАС более экономичен по сравнению с более дешевыми ортобиотиками, такими как гиалуронаты или PRP. В этой связи необходимы высококачественные сравнительные исследования с оценкой долгосрочной экономической эффективности ВМАС.

Производные жировой ткани (SVF, MFAT) в лечении остеоартрита

Данные доказательной медицины, полученные в клинических исследованиях и систематических анализах, подтверждают краткосрочную и среднесрочную

эффективность и безопасность производных жировой ткани SVF и MFAT в лечении пациентов с остеоартритом, прежде всего коленного сустава.

SVF в лечении остеоартрита

Результаты рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов показывают значительную положительную динамику болевых ощущений и функции суставов. В ряде работ оценивалась клиническая эффективность инъекций SVF, которые продемонстрировали у пациентов с ОА статистически значимое улучшение показателей по визуальной аналоговой шкале - ВАШ и шкале WOMAC по сравнению с физиологическим раствором или гиалуроновой кислотой. SVF обеспечивает быстрое первоначальное улучшение клинических симптомов ОА благодаря своему разнообразному клеточному составу, с стабильным эффектом продолжительностью 12 месяцев и более. **(уровень доказательности – A1a).** [4,10,31,47,71,87]

Структурно-модифицирующий эффект SVF показан в исследованиях с оценкой по МРТ высокого разрешения (включая T2 картирование и оценку по шкале MOCART), где у ряда пациентов продемонстрирована структурная регенерация хряща и увеличение его толщины в сроке 12–24 недель после лечения. **(уровень доказательности – A1b).** [81]

MFAT в лечении остеоартрита

Исследования показывают, что у пациентов с остеоартритом - MFAT значительно уменьшает боль в суставах в сроке до 12 месяцев, а в ряде клинических работ сообщается об устойчивом улучшении состояния пациентов в течение 2–4 лет. **(уровень доказательности – A1b).**

В сравнительных исследованиях MFAT демонстрирует клиническую эквивалентность обогащенной тромбоцитами плазме (PRP) в сроке 12 месяцев. [9,34,82]

Последние исследования на сравнение потенциала SVF и MFAT демонстрируют разницу в их биологическом и клиническом потенциале. SVF у пациентов с остеоартритом обеспечивает быстрое и качественное облегчение симптомов, особенно на ранних стадиях остеоартрита. MFAT обеспечивает более выраженный каркасный терапевтический эффект, направленный на долгосрочного сохранения хряща и лечение больных с поздними стадиями остеоартрита. Эти результаты, подтвержденные сопоставлением по ряду локальных показателей и комплексным оценкам, подчеркивают потенциал индивидуально подобранных регенеративных методов лечения, и открывают возможности для персонализированного подхода к терапии клеточными продуктами на основе производных жировой ткани. Однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих результатов и оптимизации стратегий лечения. [24,63,71,105,108]

Существующие сложности использования производных жировой ткани связаны с отсутствием стандартизации в экспериментальных и клинических подходах,

высокой вариативностью количества и качества клеток в конечном продукте, множеством методов обработки, что и затрудняет разработку четких клинических рекомендаций. Многие из методов лечения производными жировой ткани находятся на стадии исследования в рамках необходимых клинических испытаний и не допущены регулирующими органами для широкого применения.

Важным является гетерогенность популяции пациентов. Эффективность лечения ряда пациентов с ОА может быть снижена при высоком индексе массы тела (ИМТ) из-за повышенного уровня провоспалительных цитокинов в жировой ткани. [21,27,66,79,92,106]

Также формируется доказательная база эффективности и безопасности использования ММКП из костномозговой и жировой ткани у пациентов с другими локализациями остеоартрита: тазобедренном, голеностопном, плечевом, височно-нижнечелюстном суставах, фасеточных суставах позвоночника. Однако, уровень доказательности исследований остается невысоким и требуются дальнейшие исследования для разработки методологии по этим локализациям. [23,24,57,108]

ВМАС в лечении аваскулярного некроза головки бедренной кости (АНГБК)

Научные публикации показывают, что концентрат аспирата костного мозга (ВМАС), используемый в качестве дополнения к декомпрессии головки бедра, значительно улучшает результаты лечения пациентов с АНГБК на ранних стадиях. В исследованиях демонстрируется значительное снижение показателей визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) после использования ВМАС. В сравнительных исследованиях комбинация декомпрессии и ВМАС обеспечивает большее снижение усредненных показателей ВАШ (с 7,8 до 2,1), чем только одна декомпрессия в качестве монотерапии (с 7,6 до 3,4) через 6 месяцев наблюдения. **(уровень доказательности – B2b).**

Функциональные показатели пациентов с АНГБК, в частности при использовании шкалы Харриса - Harris Hip Score (HHS) для оценки функционального состояния тазобедренного сустава, демонстрируют значительное улучшение. В одном из исследований, длившемся 18 месяцев, наблюдалось увеличение показателя с 67,66 до манипуляции ВМАС до 92,4 после манипуляции. В другом исследовании сообщалось об отличных функциональных результатах (HHS $\geq$ 90) у 69,2% пролеченных пациентов с АНГБК через два года после процедуры. В другом исследовании отличные функциональные результаты были достигнуты в 52% случаев, тогда как в группе только одной декомпрессии этот уровень эффективности лечения был достигнут лишь в 20%. Авторы связывают эффективность ВМАС с богатым набором ММСК и факторов роста, которые способствуют регенерации костной ткани, что является биологическим преимуществом, недоступным при стандартной механической декомпрессии. Так же

в исследованиях продемонстрированы значительные улучшения показателей скованности суставов и физической активности (по шкале WOMAC) после процедуры ВМАС, что свидетельствует об улучшении общего качества жизни. **(уровень доказательности – B2b).** [7,12,48,72]

Эффективность ВМАС в отсрочке тотального эндопротезирования тазобедренного сустава продемонстрирована в ходе долгосрочного 10-летнего наблюдения использования комбинации декомпрессии головки бедра и ВМАС у пациентов с АНГБК. Включение в оперативное вмешательство ВМАС, продемонстрировало значительно более высокие показатели выживаемости таргентного тазобедренного сустава по сравнению с применением только одной декомпрессии. На ранних предколлапсных стадиях (стадии ARCO I и II), ВМАС помогает предотвратить коллапс головки бедренной кости. В ряде исследований было показано, что поражения стадии I регрессируют до стадии 0 через 12 месяцев после проведенной манипуляции ВМАС. В целом, множество исследований показывают, что ВМАС активно способствует заживлению тканей и поддерживает стабильность размера некротического очага, особенно у пациентов моложе 40 лет на ранних стадиях АНГБК. Все исследователи единогласны в том, что ключевыми факторами успеха являются стадия ARCO (до коллапса) и размер очага (менее 30% объема головки). **(уровень доказательности – B2b).** [7,12,48,72]

Производные жировой ткани (SVF, MFAT) в лечении аваскулярного некроза головки бедренной кости

Исследования, посвященные применению SVF и MFAT при аваскулярном некрозе головки бедренной кости (АНГБК), в основном состоят из контролируемых клинических исследований и нескольких систематических обзоров, которые свидетельствуют о том, что данные препараты используют в качестве дополнения к декомпрессии очага АНГБК, что позволяет улучшить клинические результаты и замедлить прогрессирование заболевания.

SVF в лечении аваскулярного некроза головки бедренной кости

Рандомизированное клиническое исследование с участием 34 пациентов продемонстрировало, что SVF значительно улучшили показатели по шкале Харриса - Harris Hip Score (HHS) и микроциркуляцию в головке бедренной кости (оцениваемое с помощью цифровой субтракционной ангиографии) по сравнению с плацебо-терапией.

Другое исследование показало, что инъекция SVF после декомпрессии головки бедра и трансплантации искусственных костных биоимплантатов является безопасным и эффективным методом восстановления у таких пациентов. Объем некроза значительно уменьшился у пациентов с ранней стадией заболевания (стадии

ARCO I и II), а лечение позволило достичь показателя сохранения тазобедренного сустава в 76,5% при среднем периоде наблюдения в 2,5 года.

Продемонстрирован ангиогенный потенциал SVF. Доклинические и клинические данные указывают на то, что субпопуляция CD34+ в составе SVF обладает более высоким потенциалом неоваскуляризации по сравнению с клетками, происходящими из костного мозга, что имеет решающее значение для лечения ишемической природы АНГБК.

Клеточная терапия SVF таким образом, снижает вероятность коллапса головки бедренной кости в 5 раз по сравнению с одной лишь декомпрессией. Так же можно говорить, что SVF значительно превосходит стандартные методы лечения АНГБК в восстановлении микроциркуляции и функции тазобедренного сустава. Долгосрочные наблюдения (до 21 месяца) после инъекций SVF продемонстрировали «почти полное исчезновение» асептического некроза головки бедренной кости на ранних стадиях по данным МРТ. **(уровень доказательности – B2b).** [31,38,110]

MFAT в лечении аваскулярного некроза головки бедренной кости

Большая часть опубликованных данных по клиническому использованию MFAT посвящена остеоартрозу суставов, и в настоящее время говорить о наличии доказательной базы эффективности лечения АНГБК с использованием MFAT пока не приходится. Большая часть имеющихся данных состоит из описаний отдельных клинических случаев и небольших пилотных исследований. В этих публикациях указывается, что MFAT является интересным и потенциальным, но находящимся на стадии разработки методом лечения АНГБК. Эффекты метода связаны с достижением терапевтических результатов: регресса болевых ощущений (по ВАШ) и увеличения амплитуды движений, с устойчивым положительным эффектом до шести месяцев. **(уровень доказательности – C4).** [19,20,60]

ММКП в лечении хондропатий

Использование ММКП для консервативного лечения пациентов с хондральными дефектами рассматривается в контексте этиологических причин их возникновения. Хондропатии сопровождающие остеоартрит, отражают стадию заболевания и разбираются в соответствующем разделе консенсуса. В целом, долгосрочные доказательства «модификации заболевания» при использовании ММКП в лечении пациентов с дегенеративными изменениями в хряще, считаются ограниченными. Доказательства, подтверждающие целесообразность использования ММКП из костной и жировой ткани для восстановления пациентов с рассекающим остеохондритом, имеют низкое или среднее качество клинических исследований. Имеются единичные высококачественные долгосрочные рандомизированных контролируемые исследования, специально посвященные рассекающему остеохондриту. [25,28,53]

ВМАС в лечении хондропатий

В систематическом обзоре 2023 года показано, что ВМАС обеспечивает хорошие клинические результаты, включая улучшение функции и уменьшение боли у взрослых с остеохондральными поражениями таранной кости. Методологическое качество исследований было оценено как слабое. Исследования еще одной группы авторов демонстрируют, что ВМАС, внедренный в скаффолды (каркасы), может приводить к восстановлению гиалиноподобного хряща и полному заполнению дефектов более чем у 80% пациентов с большими хондральными дефектами, что свидетельствует о регенеративном эффекте. Недостаточно убедительных доказательств высокого уровня, чтобы однозначно подтвердить эффективность ВМАС в качестве дополнения к стандартным хирургическим методам лечения отдельных локализаций рассекающего остеохондрита, в частности таранной кости. **(уровень доказательности – B3a).** [8,15,53,57]

SVF в лечении хондропатий

Клинические исследования показывают, что SVF безопасен и значимо влияет на регенерацию хряща у пациентов с дегенеративными хондропатиями и дефектами хряща на ранних стадиях. Систематические обзоры подтверждают эффективность SVF в положительной динамике болевых ощущений и улучшении функции сустава, хотя большинство высококачественных данных сконцентрировано на пациентах с остеоартритом коленного сустава, а не на изолированном рассекающем остеохондрите. **(уровень доказательности – B2a).** [31,81]

MFAT в лечении хондропатий

В лечении пациентов с дегенеративными хондропатиями, MFAT используется в качестве дополнения к артроскопической санации, значительно улучшая функциональные показатели (KOOS, KSS) и результаты МРТ в течение 24 месяцев. В нескольких работах показана эффективность MFAT в лечении ювенильного рассекающего остеохондрита, продемонстрированная в улучшении клинических показателей по шкалам Лисхольма (Lysholm Knee Score) и Тегнера (Tegner Activity Scale). **(уровень доказательности – B2b).** [28,63,99]

ММКП в лечении тендинопатий

Минимально обработанные клеточные продукты показывают значительные возможности в лечении пациентов с тендинопатиями, но высококачественные исследования отсутствуют, а имеющиеся часто сообщают о неоднозначных результатах в отношении клинического превосходства ММКП над стандартными методами лечения.

Клеточная терапия ММКП использовалась при тендинопатии вращательной манжеты плеча, эпикондилитах, тендинопатии ягодичных мышц и области большого вертела, тендинопатии связки надколенника и тендинопатии ахиллова сухожилия. [70,89]

ВМАС в лечении тендинопатий

Тендинопатия вращательной манжеты плеча: в опубликованном метаанализе показано, что применение ВМАС в качестве дополнения при хирургическом однорядном шве вращательной манжеты плеча значительно улучшается целостность сухожилия (снижается показатель частоты повторных разрывов) по сравнению с контрольной группой. Однако клинические функциональные показатели не всегда соответствовали этой тенденции, и в некоторых исследованиях не было выявлено существенной разницы в функциональных результатах через год. **(уровень доказательности – В2a).**

Тендинопатия ягодичных мышц: рандомизированное клиническое исследование показало, что инъекции ВМАС привели к значительному улучшению показателей боли (ВАШ) и индекса Лекена через шесть месяцев по сравнению с инъекциями кортикостероидов. **(уровень доказательности – В2b).**

Тендинопатия ахиллова сухожилия: Опубликованные результаты исследований показывают, что ВМАС обеспечивает хорошие клинические результаты у взрослых пациентов с свежим разрывом ахиллова сухожилия на фоне хронической тендинопатии, но для подтверждения эффективности метода лечения необходимы более крупные рандомизированные контролируемые исследования. **(уровень доказательности – В2c).** [8,30,43,57,67,70,84,100,103]

SVF в лечении тендинопатий

Систематические обзоры показывают, что SVF является очень перспективной технологией, эффективной при острых и хронических тендинопатиях вращательной манжеты плеча, тендинопатии ягодичных мышц, тендинопатии ахиллова сухожилия. Опубликованные результаты свидетельствуют о том, что SVF может оказывать лучшее влияние на снижение боли, чем ВМАС, а функциональные улучшения эквивалентны. **(уровень доказательности – В2a).** [70,89,100,103]

MFAT в лечении тендинопатий

Доказательства эффективности MFAT при тендинопатиях в настоящее время менее убедительны, чем при остеоартрите. MFAT действует как биологический каркас, который помогает восстановлению тканей. Ряд исследований показывает значительное улучшение показателей боли и функциональности через 3–12 месяцев после проведенной инъекции, но убедительных доказательств превосходства MFAT над ВМАС и SVF при тендинопатиях пока не представлено. Получение высококачественных доказательств эффективности ММКП затруднено отсутствием стандартизированных протоколов подготовки, концентрации клеток и методов инъекций, что затрудняет прямое сравнение результатов исследований. Однако все исследователи отмечают высокую безопасность аутологичных препаратов ММКП. Среди распространенных незначительных побочных эффектов отмечаются непродолжительные отек и боль в месте инъекции. **(уровень доказательности – С4).** [37,65,83,89]

Несмотря на многообещающие результаты использования ММКП, исследователи подчеркивают необходимость проведения более масштабных, стандартизированных рандомизированных контролируемых исследований для разработки результативных клинических рекомендаций и определения долгосрочных (более 5 лет) профилей безопасности и эффективности применения ММКП в клинической практике.

Требования к пациенту.

Манипуляция ММКП может быть рекомендована пациентам, имеющим показания. Выбор показаний к ММКП тесно связан с действующим Российским законодательством и методологией, представленной в настоящем консенсусе.

В рамках ортобиологической направленности и в соответствии с действующими Клиническими рекомендациями, одобренными Научно-практическим Советом Минздрава РФ манипуляции ММКП могут быть выполнены пациентам со следующими заболеваниями:

- Гонартроз (остеоартрит коленного сустава). МКБ-10: M17, M17.0, M17.1, M17.2, M17.3, M17.4, M17.5, M17.9, M 24.5;
- Коксартроз (остеоартрит тазобедренного сустава). МКБ-10: M16, M16.0, M16.1, M16.2, M16.3, M16.4, M16.5, M16.6, M16.7, M16.9, M24.6, M24.7.

Взрослым пациентам может быть рекомендовано введение аутологичной стромально-васкулярной фракции в полость сустава и/или аутоклеток красного костного мозга при наличии инициативы со стороны пациента. Пациент должен быть извещен, что в настоящее время нет убедительных доказательств об эффективности введения аутологичной стромально-васкулярной фракции в полость сустава и/или аутоклеток красного костного мозга, как метода лечения гонартроза/коксартроза (юридически означает наличие подписанного со стороны пациента и медицинского персонала – информированного согласия, текст которого соответствует Приложению № 2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2021 г. № 1051н), (Приложение №1))

- Повреждения хряща коленного сустава МКБ-10: S83.3, M23.4, M94.2, M94.8.

В качестве хирургического лечения - трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (МСК).

Консенсус расширяет понятие показаний для ММКП в рамках тех нозологий, по которым в настоящее время не существует клинических рекомендаций в РФ, но мировой опыт и практика создали начальную доказательную базу эффективности и безопасности использования ММКП, отраженную в консенсусе - при наличии регистрационных документов на используемые медицинские изделия, лекарственные препараты по методологии соответствующих ММКП.

- Первичный и вторичный остеонекроз;
- Хондропатии
- Тендинопатии и энтезопатии;

- У детей при остеонекрозе, связанном с серповидно-клеточной анемией и незавершенном остеогенезе.

При ряде патологических состояний использование ММКП носит характер единичных случаев и не имеет методологии клинического применения и доказательной базы. Важно отметить перспективность проведения исследований по клинической эффективности и безопасности ММКП в лечении пациентов со следующими заболеваниями:

- Нарушения регенерации костной ткани: несросшиеся, замедленно-срастающиеся переломы, ложные суставы, рефрактуры, несовершенный остеогенез, стрессовые переломы (особенно в спорте), переломы со сниженным потенциалом сращения (патологические);
- Раневой процесс, острый и хронический, в том числе связанный с нарушением регенерации мягких тканей;
- Раневая инфекция и остеомиелит после хирургической санации очага;
- Огнестрельные повреждения;
- Рубцовые деформации, контрактуры суставов;
- Как дополнение органосберегающих и реконструктивных хирургических операций на конечностях и др.

Дополнительные исследования - рентген, УЗИ, МРТ или КТ должны быть рекомендованы и выполнены до начала курса лечения в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и стандартами лечения.

Перед проведением манипуляции с ММКП рекомендовано проведение стандартного предоперационного обследования пациента.

Противопоказания к процедуре рассматриваются до начала ее проведения.

- Период беременности и грудного вскармливания;
- Онкология любой локализации, в том числе, вне обострения;
- Аутоиммунные заболевания;
- Заболевания кроветворной системы;
- ОРВИ и обострение хронических инфекций;
- Воспалительный процесс в месте забора ткани или в месте предполагаемой инъекции.

Подготовка пациента к манипуляции.

- С пациентом должна быть проведена беседа и ему должны быть предоставлена информация о манипуляции, ее возможных осложнениях и последствиях. Необходимо подписать информированное согласие до начала процедуры разъяснить детали лечения и сформировать реалистичные ожидания у пациента.
- Рекомендации по общей подготовке и питанию пациента, касаются нормализации режима сна и бодрствования, снижения стрессовых нагрузок,

отказа от алкоголя и курения, включения в рацион овощей и фруктов, содержащих витамин С, увеличения потребления жидкости в течение 24 часов, предшествующих процедуре, отсутствии в этот период критических физических нагрузок, длительных авиаперелетов, значительных стрессов.

- За 2-3 недели до процедуры рекомендуется отменить прием кортикостероидных препаратов.
- За 1 неделю до процедуры рекомендуется отменить или значительно ограничить приём нестероидных противовоспалительных препаратов
- В сроки от 5 до 14 дней до процедуры рекомендуется отменить применение антикоагулянтов и/или дезагрегантов. Сроки отмены антикоагулянтов подбираются индивидуально с учетом возможных общих рисков.
- В случаях значительных переживаний, депрессии, накануне процедуры рекомендуется прием антидепрессантов, анальгетиков (исключая НПВС), анксиолитиков, седативных и снотворных средств. Сроки назначения таких препаратов должны быть подобраны пациентам индивидуально.

Паспортизация клеточного продукта и оценка клеточных популяций.

При формировании «Паспорта клеточного продукта» учитываются все этапы от сбора, транспортировки, поступления и выделения до выдачи клеточного продукта. При поступлении биоматериала ему присваивается идентификационный номер. Проводится сверка сопроводительной документации к донорскому биоматериалу (на соответствие их между собой и с маркировкой транспортировочной тары). При выдаче клеточного продукта формируется «Паспорт клеточного продукта».

В «Паспорте клеточного продукта» обязательно указывается:

- Дата поступления биоматериала;
- Дата получения конечного клеточного продукта;
- Ф.И.О. донора;
- Вид материала, из которого получен клеточный продукт;
- Общее количество полученных клеток;
- Общее количество ядросодержащих клеток (ЯСК);
- Жизнеспособность клеток;
- Объем суспензии;
- Количество шприцов;
- Указывается, проводилась ли оценка клеточного состава клеточного продукта.

Для паспортизации клеточного продукта определяется количество (общее число и число ядросодержащих клеток) и жизнеспособность клеток. Определение общего количества клеток и жизнеспособности клеток состоит из нескольких этапов и проводится с помощью автоматического счетчика клеток или гемоцитометра:

- В пробирке Eppendorf смешивается 10 мкл. суспензии с клетками и 10 мкл. трипановой синей краски;

- 10 мкл окрашенной клеточной суспензии переносится непосредственно в счетную камеру слайда счетчика или счетную камеру гемоцитометра под покровное стекло;
- Далее, производится автоматический подсчет клеток в счетчике клеток или подсчет клеток в гемоцитометре под микроскопом, учитывая разведения клеточной суспензии (в среднем составляет $11,2 \times 10^6$ на мл. жировой ткани);
- Определение жизнеспособности – это определение процента неокрашенных клеток от общего количества клеток - автоматически подсчитывается в счетчике клеток или гемоцитометре (в среднем составляет 94%).

При подсчете общего количества ядросодержащих клеток рекомендуется использовать раствор 3%-ной уксусной кислоты с метиленовым синим.

Этапы подсчета ЯСК:

- Приготовление раствора с 10-кратным разведением клеток (в пробирке Eppendorf смешивается 10 мкл. суспензии с клетками и 90 мкл. раствора 3%-ной уксусной кислоты с метиленовым синим);
- После, 10 мкл. окрашенной клеточной суспензии переносится непосредственно в счетную камеру слайда счетчика или счетную камеру гемоцитометра под покровное стекло;
- Далее, производится подсчет окрашенных ядер клеток, учитывая разведения клеточной суспензии (в среднем составляет $0,32 \times 10^6$ на мл жировой ткани).

После выдачи клеточного продукта проводится оценка его клеточного состава на проточном цитометре. На основании полученных данных формируется бланк с результатами, который прикрепляется к досье.

Для оценки клеточного состава берут аликвоту клеточного продукта объемом 100 мкл., содержащую 1×10^6 клеток. Клетки окрашивают набором моноклональных антител, специфичных к маркерам клеточной поверхности: CD31, CD34, CD45, CD73, CD90, CD105 и CD146, витальным красителем 7AAD и ядерным красителем DRAQ5 в течение 15 минут в защищенном от света месте. Лизируют эритроциты, отмывают от не связавшихся антител в фосфатно-солевом буфере (DPBS). Подготовленный таким образом образец собирают и анализируют на проточном цитометре.

В образцах SVF в пределах фракции живых, ядерных CD45neg клеток идентифицируют следующие клеточные фенотипы: эндотелиальные клетки CD31+CD146+CD34+CD73±CD90± CD105± (8,8% от общего количества клеток в среднем), перициты CD146+CD34-CD31-CD73± CD90±CD105± (2,9% от общего количества клеток в среднем), стромальные (супраадвентициальные) клетки CD34+CD31-CD146-CD73+CD90+CD105+ (13,1% от общего количества клеток в среднем), ереходные клетки CD146+CD34+CD31- (0,9% от общего количества клеток в среднем). Также определяется фракция лейкоцитов CD45+ (63,3% от общего количества клеток в среднем). Жизнеспособ-

ность клеток подтверждается окрашиванием 7-AAD и составляет в среднем 92%.

Мероприятия ближайшего постманипуляционного периода.

- Пациенты должны быть инструктированы как вести себя после процедуры, соблюдать меры предосторожности и иметь возможность контакта с врачом в случае наличия жалоб или осложнений.
- Необходимо ограничить физические нагрузки, включая занятия ЛФК, другие виды лечения, в том числе - тепловые воздействия (прием теплых и горячих ванн, посещение бани), а также процедур, усиливающих кровообращение (физиотерапевтические методы, массаж) на срок не менее 48 часов. Увеличение этого срока возможно в случае наличия сохранения выраженного локального болевого синдрома.
- Обратить внимание пациента на целесообразность воздержаться от курения и употребления алкоголя.
- Побочные краткосрочные эффекты имели место в 18,9% случаев и представляли собой отечность (от 8,9% до 15% случаев), в меньшей степени - болезненность сустава (в т.ч. в месте укола) и внутрисуставной выпот.
- Стоит объяснить пациенту, что появление слабо выраженной припухлости и дискомфорта в области манипуляции, или места их локального использования — это нормальная реакция тканей, для купирования которой можно использовать обезболивание, альтернативное НПВС: лед, ментолосодержащие мази, и др.
- Пациенту следует связаться с врачом при значительном усилении болевого синдрома, припухлости или появлении отечности.
- Рекомендуется использовать постманипуляционную иммобилизацию в соответствии с локализацией и задачами терапии.

Мероприятия отдаленного постманипуляционного периода

- Пациенты требуют динамического наблюдения в течение 6–12–18-месяцев после проведения ММКП для контроля над динамикой болевого синдрома, локальным статусом в месте манипуляции, восстановлением утраченной функции, оценкой эффективности проведенного лечения и принятия решения о повторении курсов клеточной терапии.
- С целью обработки клинических данных считается оптимальным проведение обследования оценки эффективности терапии с помощью принятых шкал и опросников для объективизации клинических оценок, и проведение дополнительных инструментальных методов обследования в динамике.
- Решение о повторных курсах ММКП принимается по согласованию врача и пациента на основе полученного функционального результата.

Обеспечение безопасности ММКП:

- Условия применения ММКП - строго аутологичное применение клеточного продукта.
- Соблюдения персоналом универсальных мер асептики и антисептики.
- Асептические условия операционной, манипуляционной и лаборатории, исключающие контаминацию.
- Документированная логистика, исключающая ошибку в виде использования ММКП другому реципиенту.
- Квалификация врачебного персонала (сертификация по травматологии и ортопедии, хирургии), и сестринского персонала, участвующего в манипуляциях.
- Медицинские изделия для получения и последующего введения ММКП должны быть зарегистрированы согласно правилам, действующим на территории РФ.

Юридические основы использования ММКП на территории РФ

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 901н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «травматология и ортопедия».
- Приказ Минздрава РФ №804н от 13.10.2017 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
- Клинические рекомендации. Коксартроз. Год утверждения (частота пересмотра): 2024. Возрастная категория: Взрослые. Год окончания действия: 2026. ID: 870_1. Разработчик клинической рекомендации: Ассоциация ревматологов России. Ассоциация травматологов-ортопедов России, Общероссийская общественная организация Ассоциация реабилитологов России. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ.
- Клинические рекомендации. Гонартроз. Год утверждения (частота пересмотра): 2024. Возрастная категория: Взрослые, Дети. Год окончания действия: 2026. ID: 868_1. Разработчик клинической рекомендации: Ассоциация ревматологов России. Ассоциация травматологов-ортопедов России, Общероссийская общественная организация Ассоциация реабилитологов России. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ.
- Клинические рекомендации. Повреждения хряща коленного сустава. Год утверждения (частота пересмотра): 2024. Возрастная категория: Взрослые, Дети. Год окончания действия: 2026. ID: 863_1. Разработчик клинической рекомендации: Ассоциация травматологов-ортопедов России, Общероссийская общественная организация «Союз реабилитологов России». Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ.
- Федеральный закон от 23 июня 2016 г. N 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах»

- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 (ред. от 30.01.2020) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».
- Приказ Минздрава РФ от 8 августа 2018 года N 512н «Об утверждении Правил надлежащей практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами».
- Приказ Минздрава России от 06.06.2012 N 4н (ред. от 07.07.2020) «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий» (вместе с «Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам», «Номенклатурной классификацией медицинских изделий по классам в зависимости от потенциального риска их применения») (Зарегистрировано в Минюсте России 09.07.2012 N 24852).
- Национальный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 13022-2016 «Продукты медицинские, содержащие жизнеспособные человеческие клетки. Применение менеджмента риска и требований к методикам обработки» (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 1 марта 2016 г. N 102-ст). Стандартинформ, Москва, 2016 г.
- ГОСТ 31508-2012. Межгосударственный стандарт. Изделия медицинские. Классификация в зависимости от потенциального риска применения. Общие требования. Принят Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол N 41-2012 от 24 мая 2012 г. Стандартинформ, Москва.
- Распоряжение Правительства Российской Федерации от 08.10.2020 г. № 2585-р Включение минимально манипулированных клеток человека в перечень объектов трансплантации.
- Приказ Минздрава РФ N 150Н, РАН N 1 от 25.03.2025 «Об утверждении перечня объектов трансплантации».

Комментарий:

Данный перечень документов, принятых на территории Российской Федерации, регламентирует использование ММКП в клинических целях и отвечает на вопросы:

- Профиль специалистов, которым разрешено лечение патологии опорно-двигательного аппарата.
- Манипуляции, при которых возможно использование ММКП и их направленность.
- Клинические заболевания и порядок назначения ММКП при соответствующих нозологиях.
- Вид медицинской деятельности, к которому относится лечение с применением ММКП.
- Требования к медицинским изделиям для производства/приготовления и последующего введения ММКП пациенту.

Перечисленные документы выступают в качестве регулирующих при клиническом использовании

ММКП, однако в Российской Федерации существует значительные ограничения по отношению к ММКП, в связи с тем, что ММКП приравнены и рассматриваются в контексте действующего законодательства, как объект трансплантации в соответствии с Приказом Минздрава РФ N 150Н, РАН N 1 от 25.03.2025 «Об утверждении перечня объектов трансплантации», Распоряжением Правительства Российской Федерации от 08.10.2020 г. № 2585-р. и действовавшим ранее Приказом Минздрава России N 1158Н, РАН N 2 от 27.10.2020 «О внесении изменения в перечень объектов трансплантации, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации и Российской академии наук от 4 июня 2015 г. N 306н/3». Сужение круга «допущенных к трансплантации» минимально-манипулированных клеточных продуктов учреждений до государственных и муниципальных, приводит к фактическому созданию госмонополии на ММКП, сложностям развития ММКП в секторе частной и амбулаторной медицины, негативно сказывается на доступности ММКП для пациентов и на развитии сферы здравоохранения с регенеративной травматологией и ортопедией в целом. Это, по мнению некоторых профессиональных юристов, противоречит Государственному направлению персонализированной медицины (приказ МЗ РФ от 24.04.2018 № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины»), целью которой является обеспечение доступности персонализированной медицинской помощи с целью досимптоматического прогнозирования развития заболеваний, их профилактики, повышения эффективности традиционных методов лечения путем персонализации применения, а также применения в практическом здравоохранении индивидуально производимых персонализированных продуктов (препаратов) для лечения. [39]

Отнесение всех ММКП к объектам трансплантации привело к ситуации, когда часть медицинских работников и лечебных учреждений оказались не защищены от внедрения и широкого использования ММКП, что сдерживает клиническое использование ММКП в повсеместной клинической практике в травматологии и ортопедии, ревматологии, нейрохирургии и других областях медицины. Разнообразие технологий получения ММКП, появление на рынке полуавтоматических и автоматических методов, привело к тому, что в своем большинстве – это простые, не требующие сложного оборудования процедуры, которые легко реализуются на амбулаторной практике, или в рамках дневного стационара и не требуют длительной госпитализации пациента. Большинство BMAC, SVF, MFAT методик получения конечных ММКП продуктов, зарегистрированных в России и за рубежом, просты и легко реализуемы в лабораторных и общехирургических условиях. Подход к получению и использованию минимально манипулированных клеток человека как объектов трансплантации, был оправдан на начальных этапах появления технологии ММКП, когда использовался только ферментативный способ получения ММКП жировой

ткани, требующий специального оборудования и условий, но с развитием регенеративной медицины такой подход фактически становится тормозом использования ММКП в негосударственной медицине, и соответственно снижает доступность аутологичных и малотравматичных методов лечения широким группам населения, накоплению практического опыта. По сути, имеется социальная проблема, потому что в настоящее время в России пациенту с начальными и умеренными стадиями остеоартрита, остеонекроза, дефектами хряща проще выполнить тотальное эндопротезирование, чем органосохраняющую манипуляцию с безопасными клеточными технологиями, пускай еще и не имеющими высокой доказательной базы. Положительным является то, что использование ММКП включено в клинические рекомендации по лечению ряда заболеваний опорно-двигательного аппарата, одобренных Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Медико-социальный аспект использования минимально манипулированных клеток человека – при высокой безопасности лечения за счет аутологичности клеточных продуктов, и использования собственного регенеративного потенциала пациента – отменить, или отсрочить большое оперативное вмешательство – артропластику (эндопротезирование), сохраняя сустав, или другие ткани, и улучшая качество жизни пациента.

Вероятно, разработка и принятие ФЗ «Об обращении тканей и клеток человека», подвергающимся минимальным манипуляциям после изъятия, не нарушающим их функции, или другого регламентирующего документа в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС), могло бы стать решением тех проблем, которые возникли из-за несогласованности и несовершенства законодательства.

В медицинском сообществе существует дискуссия по проведению процедуры липоаспирации, как начального этапа получения ММКП, врачом травматологом-ортопедом. Классическая методика механической тумесцентной липоаспирации (синоним – липосакция) в регенеративной медицине представляет собой забор в большинстве случаев небольшого объема жировой ткани. Методика проста, не требует применения дорогостоящей аппаратуры, проводится под местной анестезией, тонкими канюлями, под невысоким давлением 0,5 бар. Такая липоаспирация, произведенная в амбулаторных условиях, под местной анестезией, отличается от липосакции для эстетической медицины и пластической хирургии. Принципиальным является функциональный подход, при котором, вся технологичность процедуры направлена на сохранение клеточных элементов, поэтому забор носит очень щадящий характер, а объем аспирата редко, когда превышает 150-200 мл. В этой связи, липоаспирация для получения ММКП, не может рассматриваться, как процедура эстетической медицины, или пластической хирургии. Учитывая, что в компетенции врача травматолога-ортопеда входит подготовка субстрата/препарата для последующего использования на опорно-двигательном аппарате, липоа-

спирация в регенеративной медицине – общехирургическая манипуляция, являющаяся этапом реализации технологии ММКП. В настоящее время регламентирующих документов, рассматривающих липоаспирацию для получения ММКП, как общехирургическую манипуляцию, за исключением настоящего консенсуса, в Российской Федерации - нет.

Общий вывод консенсуса.

Вариабельность технологий ММКП, вариантов их использования, разносторонние научные данные с позиции доказательной медицины по эффективности ММКП, требуют от медицинского сообщества консолидации знаний, аналитических подходов для дальнейшего изучения эффективности и безопасности и особенностей клинического использования клеточных технологий на основе ММКП. Активное использование ММКП в травматологии и ортопедии ставит цель своевременного анализа и выработки документов для Российской платформы регенеративной медицины. Консенсус «Минимально манипулированные клеточные продукты» создан для отражения наиболее важной информации по методу в контексте решения сложно-

стей возникающих у специалистов при их использовании, с сравнением способов получения и вариантов клинического использования ВМАС/SVF/MFAT, в котором отражены сведения по определению и характеристике метода, обозначены биологические эффекты, клиническую эффективность и безопасность при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, научные и клинические перспективы дальнейшего изучения, обозначены юридические основы для практического внедрения в клинику. Очень важным является отражение в документе требований к производителям оборудования и разработчикам технологий, для выработки единых подходов и стандартизации протоколов к оценке эффективности и безопасности продуктов на основе ММКП.

Консенсус строится на современном анализе научных данных по минимально-манипулированным клеточным продуктам и является согласительным, прошел общественное обсуждение на V конгрессе ОРТОБИОЛОГИЯ 2024 19-20 апреля 2024 г., редактирование в группе экспертов-разработчиков и рекомендуется к использованию экспертными группами при разработке клинических рекомендаций.

Использованные литературные источники:

1. [www.arthrex.com]
2. A. I. Caplan, "Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine," *Journal of Cellular Physiology*, vol. 213, no. 2, pp. 341–347, 2007.
3. Acharya C., Adesida A., Zajac P. et al. Enhanced chondrocyte proliferation and mesenchymal stromal cells chondrogenesis in coculture pellets mediate improved cartilage formation.//*J. Cell Physiol.*-2012.-Vol.227.-P.88–97.
4. Agarwal N, Mak C, Bojanic C, To K, Khan W. Meta-Analysis of Adipose Tissue Derived Cell-Based Therapy for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Cells*. 2021 Jun 1;10(6):1365. doi: 10.3390/cells10061365. PMID: 34206010; PMCID: PMC8228374.
5. Anz,Adam&Hubbard,Ryan&Rendos,Nicole&Everts, Peter & Andrews, James & Hackel, Joshua. (2020). Bone Marrow Aspirate Concentrate Is Equivalent to Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis at 1 Year: A Prospective, Randomized Trial. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 8. 232596711990095. 10.1177/2325967119900958.
6. B. Di Matteo, F. Vandenbulcke, N. D. Vitale, F. Iacono, K. Ashmore, M. Marcacci, E. Kon, "Minimally Manipulated Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Clinical Evidence", *Stem Cells International*, vol. 2019, Article ID 1735242, 14 pages, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/1735242>
7. Babu GVSR, Ukkisala R. Clinical evaluation of core decompression with bone marrow aspirate concentrate in early-stage avascular necrosis of the hip: a prospective observational study. *Int J Res Orthop* 2026;12:134-8.
8. Bachir RM, Zaia IM, Santos GS, Fonseca LFD, Boni G, Guercia RF, Ferreira GF, Lana JFSD. Bone Marrow Aspirate Concentrate Improves Outcomes in Adults With Osteochondral Dissections of the Talus and Achilles Rupture. *Arthroscopy*. 2023 Mar;39(3):881-886. doi: 10.1016/j.arthro.2022.11.034. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36543662.
9. Baria M, Barker T, Durgam S, Pedroza A, Flanigan D, Jia L, Kaeding C, Magnussen R. Microfragmented Adipose Tissue Is Equivalent to Platelet-Rich Plasma for Knee Osteoarthritis at 12 Months Posttreatment: A Randomized Controlled Trial. *Orthop J Sports Med*. 2024 Mar 18;12(3):23259671241233916. doi: 10.1177/23259671241233916. PMID: 38510323; PMCID: PMC10953019.
10. Boada-Pladellourens A, Avellanet M, Pages-Bolibar E, Veiga A. Stromal vascular fraction therapy for knee osteoarthritis: a systematic review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022 Aug 16;14:1759720X221117879. doi: 10.1177/1759720X221117879. PMID: 35991523; PMCID: PMC9386815.

11. Brindo da Cruz IC, Velosa APP, Carrasco S, dos Santos Filho A, Tomaz de Miranda J, Pompeu E, Fernandes TL, Bueno DF, Fanelli C, Goldenstein-Schainberg C, Fabro AT, Fuller R, Silva PL, Capelozzi VL and Teodoro WR (2021) Post-Adipose-Derived Stem Cells (ADSC) Stimulated by Collagen Type V (Col V) Mitigate the Progression of Osteoarthritic Rabbit Articular Cartilage. *Front. Cell Dev. Biol.* 9:606890. doi: 10.3389/fcell.2021.606890
12. Carvalho T, Souto C, Rodrigues N, Couto R, Mesquita Montes J. Core Decompression With Bone Marrow Aspirate Concentrate for Avascular Necrosis of the Femoral Head. *Cureus.* 2025 Jan 29;17(1):e78187. doi: 10.7759/cureus.78187. PMID: 40027005; PMCID: PMC11869797.
13. Chaput B, Bertheuil N, Escubes M, Grolleau JL, Garrido I, Laloze J, Espagnol N, Casteilla L, Sensebé L, Varin A. Mechanically Isolated Stromal Vascular Fraction Provides a Valid and Useful Collagenase-Free Alternative Technique: A Comparative Study. *Plast Reconstr Surg.* 2016 Oct;138(4):807-819. doi: 10.1097/PRS.0000000000002494. PMID: 27307342.
14. Cohen SR, Hewett S, Ross L, Delaunay F, Goodacre A, Ramos C, Leong T, Saad A. Regenerative Cells For Facial Surgery: Biofilling and Biocontouring. *Aesthet Surg J.* 2017;37(suppl 3):16-32. PMID: 29025218. <https://doi.org/10.1093/asj/sjx078>
15. Cotter EJ, Wang KC, Yanke AB, Chubinskaya S. Bone Marrow Aspirate Concentrate for Cartilage Defects of the Knee: From Bench to Bedside Evidence. *Cartilage.* 2018 Apr;9(2):161-170. doi: 10.1177/1947603517741169. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29126349; PMCID: PMC5871125.
16. Damia E, Chicharro D, Lopez S, Cuervo B, Rubio M, Sopena JJ, Vilar JM, Carrillo JM. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: Are They a Good Therapeutic Strategy for Osteoarthritis? *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 30;19(7):1926. doi: 10.3390/ijms19071926. PMID: 29966351; PMCID: PMC6073660.
17. David A, Katrin S, Ava S. Clarification for the Differences Between Microfat and Nanofat. *Glob J Oto.* 2022; 25 (3): 556164. DOI: 10.19080/GJO.2022.25.556164
18. De Girolamo, E. Kon, G. Filardo et al., "Regenerative approaches for the treatment of early OA," *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, vol. 24, no. 6, pp. 1826–1835, 2016.
19. Deng Z, Zhu X, Su J, Zhang L, Zhang C, Yang S. Autologous Microfragmented Adipose Tissue Injection Combined With Core Decompression for Treatment of Early-Stage Osteonecrosis of the Femoral Head. *Arthrosc Tech.* 2025 Apr 19;14(6):103548. doi: 10.1016/j.eats.2025.103548. PMID: 40656747; PMCID: PMC12255460.
20. Diri D, Alasaad H, Muhammed H, Ibrahim J. Case report: adipose-derived mesenchymal stem cells combined with core decompression in the treatment of early-stage avascular necrosis of the femoral head. *Int J Surg Case Rep.* 2023 Jan;102:107861. doi: 10.1016/j.ijscr.2022.107861. Epub 2022 Dec 31. PMID: 36603496; PMCID: PMC9826853.
21. D'Souza RS, Her YF, Hussain N, Karri J, Schatman ME, Calodney AK, Lam C, Buchheit T, Boettcher BJ, Chang Chien GC, Pritzlaff SG, Centeno C, Shapiro SA, Klasova J, Grider JS, Hubbard R, Ege E, Johnson S, Epstein MH, Kubrova E, Ramadan ME, Moreira AM, Vardhan S, Eshraghi Y, Javed S, Abdullah NM, Christo PJ, Diwan S, Hassett LC, Sayed D, Deer TR. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines on Regenerative Medicine Treatment for Chronic Pain: A Consensus Report from a Multispecialty Working Group. *J Pain Res.* 2024 Sep 11;17:2951-3001. doi: 10.2147/JPR.S480559. PMID: 39282657; PMCID: PMC11402349.
22. E. A. Verbus, J. D. Kenyon, O. Sergeeva et al., "Expression of miR-145-5p during chondrogenesis of mesenchymal stem cells," *Stem Cell & Regenerative Medicine*, vol. 1, no. 3, pp. 1–10, 2017.
23. El-Kadiry AE, Lumbao C, Salame N, Rafei M, Shammaa R. Bone marrow aspirate concentrate versus platelet-rich plasma for treating knee osteoarthritis: a one-year non-randomized retrospective comparative study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022 Jan 3;23(1):23. doi: 10.1186/s12891-021-04910-5. PMID: 34980045; PMCID: PMC8725314.
24. Epanomeritakis IE, Khan WS. Adipose-derived regenerative therapies for the treatment of knee osteoarthritis. *World J Stem Cells.* 2024 Apr 26;16(4):324-333. doi: 10.4252/wjsc.v16.i4.324. PMID: 38690511; PMCID: PMC11056639.
25. Filardo, G., Kon, E., Buda, R. et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 19, 528–535 (2011). <https://doi.org/10.1007/s00167-010-1238-6>
26. Fong E., Chan C., Goodman S. Stem cell homing in musculoskeletal injury. *Biomaterials.* 2011.-Vol.32.-P.395–409.
27. Frazier T, March K, Garza JR, Bunnell BA, Darr KF, Rogers E, Hamel K, Gimble JM. Non-homologous use of adipose-derived cell and tissue therapies: Osteoarthritis as a case study. *Bone Rep.* 2022 Jul 6;17:101601. doi: 10.1016/j.bonr.2022.101601. PMID: 35874168; PMCID: PMC9305321.
28. Fu H, Wang C. Micro-fragmented adipose tissue-An innovative therapeutic approach: A narrative review. *Medicine (Baltimore).* 2025 Feb 28;104(9):e41724. doi: 10.1097/MD.00000000000041724. PMID: 40020111; PMCID: PMC11875617.

29. Gharibi B., Hughes F.J. Effects of medium supplements on proliferation, differentiation potential, and in vitro expansion of mesenchymal stem cells. // *Stem Cells Transl. Med.*-2012.- Vol.1.-P.771–782
30. Goldberg, A.J., Masci, L., O'Donnell, P. et al. Autologous bone marrow derived mesenchymal stem cells are safe for the treatment of Achilles tendinopathy. *Sci Rep* 14, 11421 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61399-3>
31. Goncharov EN, Koval OA, Nikolaevich Bezuglov E, Encarnacion Ramirez MJ, Engelgard M, Igorevich EI, Saporiti A, Valentinovich Kotenko K, Montemurro N. Stromal Vascular Fraction Therapy for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Nov 28;59(12):2090. doi: 10.3390/medicina59122090. PMID: 38138193; PMCID: PMC10744886.
32. Greenwood, V., Clausen, P. & Matuska, A.M. Micro-fragmented adipose tissue cellular composition varies by processing device and analytical method. *Sci Rep* 12, 16107 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20581-1>
33. Hede K., Christensen B., Jensen J. et al. Combined Bone Marrow Aspirate and Platelet-Rich Plasma for Cartilage Repair: Two-Year Clinical Results. // *Cartilage*.-2021.-Vol.13(1).-P.937- 947.
34. Heidari N, Borg TM, Olgiati S, Slevin M, Danovi A, Fish B, Wilson A, Noorani A. Microfragmented Adipose Tissue Injection (MFAT) May Be a Solution to the Rationing of Total Knee Replacement: A Prospective, Gender-Bias Mitigated, Reproducible Analysis at Two Years. *Stem Cells Int*. 2021 Jun 9;2021:9921015. doi: 10.1155/2021/9921015. PMID: 34211557; PMCID: PMC8211497.
35. Heijink, A. H. Gomoll, H. Madry et al., “Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee,” *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, vol. 20, no. 3, pp. 423–435, 2012.
36. Hisanaga M, Tsuchiya T, Watanabe H, Shimoyama K, Iwatake M, Tanoue Y, Maruyama K, Yukawa H, Sato K, Kato Y, Matsumoto K, Miyazaki T, Doi R, Tomoshige K, Nagayasu T. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Attenuate Immune Reactions Against Pig Decellularized Bronchi Engrafted into Rat Tracheal Defects. *Organogenesis*. 2023 Dec 31;19(1):2212582. doi: 10.1080/15476278.2023.2212582. PMID: 37183703; PMCID: PMC10187111.
37. Hogaboom N, Malanga G, Cherian C, Dyson-Hudson T. A pilot study to evaluate micro-fragmented adipose tissue injection under ultrasound guidance for the treatment of refractory rotator cuff disease in wheelchair users with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2021 Nov;44(6):886-895. doi: 10.1080/10790268.2021.1903140. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33830898; PMCID: PMC8725703.
38. Hong Z, Zhang Y, Chen J, Bi Q. Adipose-derived stromal vascular fraction injection following core decompression and biochemistry artificial bone graft implantation in osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop*. 2023 Jun;47(6):1481-1486. doi: 10.1007/s00264-023-05792-z. Epub 2023 Mar 29. PMID: 36991282.
39. <https://kormed.ru/novosti/minimalno-manipulirovannye-kletki-stali-obektom-transplantatsii-ili-novaya-gosmonopoliya/>
40. Huang Z, Xu A. Adipose Extracellular Vesicles in Intercellular and Inter-Organ Crosstalk in Metabolic Health and Diseases. *Front Immunol*. 2021 Feb 25;12:608680. doi: 10.3389/fimmu.2021.608680.
41. Im GI. Bone Marrow Aspiration Concentrate in the Treatment of Osteoarthritis: A Review of its Current Clinical Application. *Tissue Eng Regen Med*. 2025 Feb;22(2):159-166. doi: 10.1007/s13770-024-00693-7. Epub 2025 Jan 22. PMID: 39841351; PMCID: PMC11794912.
42. Imam M., Mahmoud S., Holton J. et al. A systematic review of the concept and clinical applications of Bone Marrow Aspirate Concentrate in Orthopaedics. // *SICOT J.*-2017.- Vol.3(17)
43. Imam MA, Holton J, Horriat S, Negida AS, Grubhofer F, Gupta R, Narvani A, Snow M. A systematic review of the concept and clinical applications of bone marrow aspirate concentrate in tendon pathology. *SICOT J*. 2017;3:58. doi: 10.1051/sicotj/2017039. Epub 2017 Oct 9. PMID: 28990575; PMCID: PMC5632955.
44. IX Научно-практическая конференция с международным участием ПРИОРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ 2021 «ОРТОБИОЛОГИЯ» совместно с конференцией молодых ученых: материалы к конгрессу (Москва, 23—24 апреля 2021 года) / редкол.: М.А.Страхов [и др.]; Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии (НМИЦ ТО) им. Н. Н. Приорова. — Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2022. — 152 с.
45. J. Pak, J. Lee, N. Pak et al., “Cartilage regeneration in humans with adipose tissue-derived stem cells and adipose stromal vascular fraction cells: updated status,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 7, p. 2146, 2018.
46. Jager M., Jelinek E., Wess K. et al. Bone marrow concentrate: A novel strategy for bone defect treatment.//*Curr. Stem Cell Res.*-2009.- Vol.4.-P.34–43.
47. Jeyaraman N, Shrivastava S, Ravi VR, Nallakumarasamy A, Jeyaraman M. Current status of nanofat in the management of knee osteoarthritis: A systematic review. *World J Orthop*. 2025 Jan 18;16(1):99690. doi: 10.5312/wjo.v16.i1.99690. PMID: 39850037; PMCID: PMC11752481.

48. Jhunjhunwala HR, Tawri PS. Avascular necrosis hips: management with core decompression bone graft and bone marrow aspirate concentrate. *Int J Res Orthop* 2023;9:1212-8.
49. Kasamkattil J, Gryadunova A, Martin I, Barbero A, Schären S, Krupkova O, Mehrkens A. Spheroid-Based Tissue Engineering Strategies for Regeneration of the Intervertebral Disc. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 25;23(5):2530. doi: 10.3390/ijms23052530
50. Katz Nathan, Nishit Pancholi, Katz M and Sheinkop M. Autologous Stromal Vascular Fraction and Microfragmented Adipose Tissue for Musculoskeletal Disorders: A Narrative Review. *ExaminesPhyMedRehab.* 5(1). EPMR. 0005602. 2024. DOI: 10.31031/EPMR.2024.05.000602
51. Kim G., Seo S., Park W. et al. Bone Marrow Aspirate Concentrate: Its Uses in Osteoarthritis.// *Int J Mol Sci.*-2020.-Vol.21(9).
52. Kim SJ, Kim E., Song D. Effects of bone marrow aspirate concentrate and platelet-rich plasma on patients with partial tear of the rotator cuff tendon. // *J Orthop Surg Res.*-2018.-Vol.13(1).
53. Klein C, Dahmen J, Emanuel KS, Stufkens S, Kerkhoffs GMMJ. Limited evidence in support of bone marrow aspirate concentrate as an additive to the bone marrow stimulation for osteochondral lesions of the talus: a systematic review and meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2023 Dec;31(12):6088-6103. doi: 10.1007/s00167-023-07651-1. Epub 2023 Nov 14. PMID: 37962614.
54. Lana JF, Purita J, Jeyaraman M, de Souza BF, Rodrigues BL, Huber SC, Caliani C, Santos GS, da Fonseca LF, Dallo I, Navani A, De Andrade MAP, Everts PA. Innovative Approaches in Knee Osteoarthritis Treatment: A Comprehensive Review of Bone Marrow-Derived Products. *Biomedicines.* 2024 Dec 11;12(12):2812. doi: 10.3390/biomedicines12122812. PMID: 39767717; PMCID: PMC11672900.
55. Lana JFSD, da Fonseca LF, Macedo RDR, Mosaner T, Murrell W, Kumar A, Purita J, de Andrade MAP. Platelet-rich plasma vs bone marrow aspirate concentrate: An overview of mechanisms of action and orthobiologic synergistic effects. // *World J Stem Cells.*-2021.-Vol.13(2).-P.155- 167
56. Lee D., Ryu K., Kim J. et al. Bone marrow aspirate concentrate and platelet-rich plasma enhanced bone healing in distraction osteogenesis of the tibia.//*Clin. Orthop. Relat. Res.*-2014.-Vol.472.-P.3789–3797.
57. Lee JS, Gillinov SM, Siddiq BS, Dowley KS, Martin SD. Surgical Applications for Bone Marrow Aspirate Concentrate. *Arthroscopy.* 2024 Sep;40(9):2350-2352. doi: 10.1016/j.arthro.2024.05.002. PMID: 39428140.
58. Levinson D, Uziel A, Furer V, Polachek A, Elkayam O, Gur E, Barnea Y, Solodееv I, Gertel S. Therapeutic Potential of Adipose Mesenchymal Stem Cells for Synovial Regeneration: from In-Vitro Studies to Clinical Applications. *Stem Cell Rev Rep.* 2025 Aug;21(6):1710-1727. doi: 10.1007/s12015-025-10909-5. Epub 2025 Jun 10. PMID: 40493163; PMCID: PMC12356737.
59. Lim R, Banerjee A, Biswas R, Chari AN, Raghavan S. Mechanotransduction through adhesion molecules: Emerging roles in regulating the stem cell niche. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Sep 12;10:966662. doi: 10.3389/fcell.2022.966662.
60. Lu Y, Chen X, Lu X, Sun C, Li M, Chen G, Long Z, Gao Y, Zhang H, Huang M, Ji C, Fan H, Liu D, Hao Y, Wang H, Zhang L, Zhang H, Lu J, Wang Z, Li J. Reconstructing avascular necrotic femoral head through a bioactive β -TCP system: From design to application. *Bioact Mater.* 2023 Jun 26;28:495-510. doi: 10.1016/j.bioactmat.2023.06.008. PMID: 37408798; PMCID: PMC10318430.
61. M. DiMarino, A. I. Caplan, and T. L. Bonfield, “Mesenchymal stem cells in tissue repair,” *Frontiers in Immunology*, vol. 4, p. 201, 2013.
62. M. M. Richards, J. S. Maxwell, L. Weng, M. G. Angelos, and J. Golzarian, “Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine,” *The Physician and Sportsmedicine*, vol. 44, no. 2, pp. 101–108, 2016.
63. Maeda T, Sobajima S, Matsumoto T, Tsubosaka M, Matsushita T, Iwaguro H, Kuroda R. Comparison of short-term clinical outcomes of intra-articular injection of micro-fragmented adipose tissue and stromal vascular fraction cells for knee osteoarthritis treatment: A retrospective single-center cohort study. *Regen Ther.* 2025 Mar 12;29:91-99. doi: 10.1016/j.reth.2025.02.013. PMID: 40129683; PMCID: PMC11932757.
64. Maoxiao Ma, Guofeng Cui, Youwen Liu et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles, osteoimmunology and orthopedic diseases. // *PeerJ.* - 2023.-Vol.11.
65. Marathe A, Song B, Jayaram P. Microfragmented Adipose Tissue With Adjuvant Platelet-Rich Plasma Combination Therapy for Partial-Thickness Supraspinatus Tear. *Cureus.* 2021 Jun 10;13(6):e15583. doi: 10.7759/cureus.15583. PMID: 34277204; PMCID: PMC8270056.
66. Mazini L, Ezzoubi M, Malka G. Overview of current adipose-derived stem cell (ADSCs) processing involved in therapeutic advancements: flow chart and regulation updates before and after COVID-19. *Stem Cell Res Ther.* 2021 Jan 4;12(1):1. doi: 10.1186/s13287-020-02006-w. PMID: 33397467; PMCID: PMC7781178.
67. McKenna R. W. , Riordan N. H. Minimally Invasive Autologous Bone Marrow Concentrate Stem Cells in the Treatment of the Chronically Injured Achilles Tendon: A Case Report. *CellR4* 2014; 2 (4): e1100

68. Mokbel AN, El Tookhy OS, Shamaa AA, Rashed LA, Sabry D, El Sayed AM. Homing and reparative effect of intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in osteoarthritic animal model. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011 Nov 15;12:259. doi: 10.1186/1471-2474-12-259.
69. Molnar V, Pavelić E, Vrdoljak K, Čemerin M, Klarić E, Matišić V, Bjelica R, Brlek P, Kovačić I, Tremolada C, Primorac D. Mesenchymal Stem Cell Mechanisms of Action and Clinical Effects in Osteoarthritis: A Narrative Review. *Genes (Basel).* 2022 May 26;13(6):949. doi: 10.3390/genes13060949. PMID: 35741711; PMCID: PMC9222975
70. Morya VK, Shahid H, Lang J, Kwak MK, Park SH, Noh KC. Advancements in Therapeutic Approaches for Degenerative Tendinopathy: Evaluating Efficacy and Challenges. *Int J Mol Sci.* 2024 Nov 4;25(21):11846. doi: 10.3390/ijms252111846. PMID: 39519397; PMCID: PMC11545934.
71. Nguyen TA, Hogden A, Khanna A, Kuah D. Efficacy of adipose-derived stem cells and stromal vascular fraction for pain relief in Kellgren-Lawrence grade II-III knee osteoarthritis: A systematic review (2019-2024). *J Orthop.* 2025 Mar 21;70:95-106. doi: 10.1016/j.jor.2025.03.029. PMID: 40236276; PMCID: PMC11995014.
72. None, D. V. M., None, D. P. S. S. S., None, D. V. T., None, D. M. K. & None, D. K. M. (2025). Comparative Clinical Outcomes of Core Decompression Alone Versus Core Decompression Augmented with Bone Marrow Aspirate Concentrate in Pre-Collapse Avascular Necrosis of the Femoral Head. *International Journal of Medical and Pharmaceutical Research*, 6(6), 1894-1898.
73. Pabinger, C., Lothaller, H. & Kobinia, G.S. Intra-articular injection of bone marrow aspirate concentrate (mesenchymal stem cells) in KL grade III and IV knee osteoarthritis: 4 year results of 37 knees. *Sci Rep* 14, 2665 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-51410-2>
74. Pabinger C, Kobinia GS, Dammerer D. Injection therapy in knee osteoarthritis: cortisol, hyaluronic acid, PRP, or BMAC (mesenchymal stem cell therapy)? *Front Med (Lausanne).* 2024 Sep 27;11:1463997. doi: 10.3389/fmed.2024.1463997. PMID: 39399118; PMCID: PMC11466841.
75. Pak j., Lee j.H., Park K.S., Park M., Kang L.w., Lee S.H. Current use of autologous adipose tissue-derived stromal vascular fraction cells for orthopedic applications. *J Biomed Sci.* 2017;24(1):9. DOI: 10.1186/s12929-017-0318-z.
76. Park D, Koh HS, Choi YH, Park I. Bone Marrow Aspirate Concentrate (BMAC) for Knee Osteoarthritis: A Narrative Review of Clinical Efficacy and Future Directions. *Medicina (Kaunas).* 2025 May 6;61(5):853. doi: 10.3390/medicina61050853. PMID: 40428811; PMCID: PMC12113016.
77. Pers, Y., Ruiz M., Noël D. et al. Mesenchymal stem cells for the management of inflammation in osteoarthritis: State of the art and perspectives. // *Osteoarthr. Cartil.*-2015.-Vol.23.-P.2027– 2035.
78. Pinto B, Henriques AC, Silva PMA, Bousbaa H. Three-Dimensional Spheroids as In Vitro Preclinical Models for Cancer Research. *Pharmaceutics.* 2020 Dec 6;12(12):1186. doi: 10.3390/pharmaceutics12121186.
79. Primorac D, Molnar V, Tsoukas D, Uzielienė I, Tremolada C, Brlek P, Klarić E, Vidović D, Zekušić M, Pachaleva J, Bernotienė E, Wilson A, Mobasheri A. Tissue engineering and future directions in regenerative medicine for knee cartilage repair: a comprehensive review. *Croat Med J.* 2024 Jun 13;65(3):268-287. doi: 10.3325/cmj.2024.65.268. PMID: 38868973; PMCID: PMC11157252.
80. R. Poole, "What type of cartilage repair are we attempting to attain?" *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*, vol. 85, pp. 40–44, 2003.
81. Ren B, Chang Y, Liu R, Xiao F, Xu J, Li L, Li T, Ruan Z, Bao Y, Lin J, Zhou J, Liao W, Pan Z, Xu H, Tian J, Cai L, Zheng XX. Clinical phase I/II trial of SVF therapy for cartilage regeneration: A cellular therapy with novel 3D MRI imaging for evaluating chondral defect of knee osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Jan 19;11:1106279. doi: 10.3389/fcell.2023.1106279. PMID: 36743417; PMCID: PMC9892457.
82. Richter DL, Harrison JL, Faber L, Schrader S, Zhu Y, Pierce C, Watson L, Shetty AK, Schenck RC Jr. Microfragmented Adipose Tissue Injection Reduced Pain Compared With a Saline Control Among Patients With Symptomatic Osteoarthritis of the Knee During 1-Year Follow-Up: A Randomized Controlled Trial. *Arthroscopy.* 2025 Feb;41(2):248-260. doi: 10.1016/j.arthro.2024.08.037. Epub 2024 Sep 5. PMID: 39243998.
83. Robinson, D.M. & Eng, Christine & Mitchkash, M. & Tenforde, Adam & Borg-Stein, J.. (2020). Outcomes after Micronized Fat Adipose Transfer for Glenohumeral Joint Arthritis and Rotator Cuff Pathology: a Case Series of 18 Shoulders. *Muscle Ligaments and Tendons Journal.* 10. 393. 10.32098/mltj.03.2020.06.
84. Rosário DAV, Faleiro TB, Franco BAFM, Daltro GC, Marchetto R. COMPARISON BETWEEN CONCENTRATED BONE MARROW ASPIRATE AND CORTICOID IN GLUTEAL TENDINOPATHY. *Acta Ortop Bras.* 2021 Jan-Feb;29(1):26-29. doi: 10.1590/1413-785220212901236828. PMID: 33795965; PMCID: PMC7976861.
85. Rubio-Azpeitia E, Andia I. Partnership between platelet-rich plasma and mesenchymal stem cells: in vitro experience. // *Muscles Ligaments Tendons J.*-2014.-Vol.4.-P.52–62

86. Sato M, Uchida K, Nakajima H, Miyazaki T, Guerrero AR, Watanabe S, Roberts S, Baba H. Direct transplantation of mesenchymal stem cells into the knee joints of Hartley strain guinea pigs with spontaneous osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2012 Feb 7;14(1):R31. doi: 10.1186/ar3735. PMID: 22314040; PMCID: PMC3392826.
87. Schwitzguebel A, Ramirez Cadavid DA, Da Silva T, Decavel P, Benaim C. Effectiveness of Stromal Vascular Fraction (SVF) and Platelet-Rich Plasma (PRP) in Patients With Knee Osteoarthritis: Protocol for a Phase 3, Prospective, Randomized, Controlled, Multicenter Study (SPOST Study). *JMIR Res Protoc*. 2025 Apr 8;14:e62659. doi: 10.2196/62659. PMID: 40198111; PMCID: PMC12015334.
88. Senesi L, De Francesco F, Farinelli L, Manzotti S, Gagliardi G, Papalia GF, Riccio M, Gigante A. Mechanical and Enzymatic Procedures to Isolate the Stromal Vascular Fraction From Adipose Tissue: Preliminary Results. *Front Cell Dev Biol*. 2019;7:88. PMID: 31231649; PMCID: PMC6565890. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00088>
89. Senesi L, De Francesco F, Marchesini A, Pangrazi PP, Bertolini M, Riccio V, Riccio M. Efficacy of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells and Stromal Vascular Fraction Alone and Combined to Biomaterials in Tendinopathy or Tendon Injury: Systematic Review of Current Concepts. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jan 31;59(2):273. doi: 10.3390/medicina59020273. PMID: 36837474; PMCID: PMC9963687.
90. Shapiro S., Arthurs J., Heckman M., et al. Quantitative T2 MRI mapping and 12-month follow-up in a randomized, blinded, placebo controlled trial of bone marrow aspiration and concentration for osteoarthritis of the knees. *Cartilage*. 2019. Vol.10(4).-P.432-443.
91. Shariatzadeh M, Song J, Wilson SL. The efficacy of different sources of mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis. *Cell Tissue Res*. 2019 Dec;378(3):399-410. doi: 10.1007/s00441-019-03069-9. Epub 2019 Jul 15. Erratum in: *Cell Tissue Res*. 2019 Dec;378(3):559. doi: 10.1007/s00441-019-03086-8. PMID: 31309317.
92. Skrypyk, M. Current progress and limitations of research regarding the therapeutic use of adipose-derived stem cells: literature review. *J.Umm Al-Qura Univ. Appl. Sci*. 11, 63–75 (2025). <https://doi.org/10.1007/s43994-024-00147-9>
93. Strioga M, Viswanathan S, Darinskas A, Slaby O, Michalek J. Same or not the same? Comparison of adipose tissue-derived versus bone marrow-derived mesenchymal stem and stromal cells. *Stem Cells Dev*. 2012 Sep 20;21(14):2724-52. doi: 10.1089/scd.2011.0722. Epub 2012 May 9. PMID: 22468918.
94. T. Vos, A. D. Flaxman, M. Naghavi et al., “Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010,” *The Lancet*, vol. 380, no. 9859, pp. 2163–2196, 2012.
95. The Miracle of Stem Cells / R.J. Howe et al. – USA: Stemmedia, 2011. - 248 p.
96. Tjempakasari A., Suroto H., Santoso D. Mesenchymal Stem Cell Senescence and Osteogenesis. // *Medicina (Kaunas)*.-2022.-Vol.58(1)
97. Tonnard P, Verpaele A, Peeters G, Hamdi M, Cornelissen M, Declercq H. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(4):1017-1026. PMID: 23783059. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31829fe1b0>
98. Uccelli, A., Pistoia V.; Moretta L. Mesenchymal stem cells: A new strategy for immunosuppression? // *Trends Immunol.*-2007.-Vol.28.-P.219–226.
99. Ulivi M, Meroni V, Viganò M, Colombini A, Lombardo MDM, Rossi N, Orlandini L, Messina C, Sconfienza LM, Peretti GM, Mangiavini L, de Girolamo L. Micro-fragmented adipose tissue (mFAT) associated with arthroscopic debridement provides functional improvement in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2023 Aug;31(8):3079-3090. doi: 10.1007/s00167-022-07101-4. Epub 2022 Aug 30. PMID: 36040510; PMCID: PMC9424810.
100. Viganò M, Ragni E, Marmotti A, de Girolamo L. The effects of orthobiologics in the treatment of tendon pathologies: a systematic review of preclinical evidence. *J Exp Orthop*. 2022 Apr 8;9(1):31. doi: 10.1186/s40634-022-00468-w. PMID: 35394237; PMCID: PMC8994001.
101. Wang J, Su S, Dong C, Fan Q, Sun J, Liang S, Qin Z, Ma C, Jin J, Zhu H, Jiang T, Xu J. Human Adipose-derived Stem Cells Upregulate IGF-1 and Alleviate Osteoarthritis in a Two-stage Rabbit Osteoarthritis Model. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2024;19(11):1472-1483. doi: 10.2174/011574888X274359231122064109. PMID: 38192148.
102. Wang Y., Chen X., Cao W. et al. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: Pathological and therapeutic implications. // *Nat. Immunol.*-2014.-Vol.15
103. Wang Z, Liao Y, Wang C, Tang C, Fang C, Luo J, Liu H, Mo X, Wang Z, Shen L, Wang J, Chen X, Yin Z, Li J, Shen W. Stem cell-based therapeutic strategies for rotator cuff tendinopathy. *J Orthop Translat*. 2023 Aug 23;42:73-81. doi: 10.1016/j.jot.2023.07.006. PMID: 37664079; PMCID: PMC10470406.
104. Wei C., Lin A., Hung S. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine for musculoskeletal diseases: Bench, bedside, and industry. // *Cell Transpl.*-2014.-Vol.23.-P.505–512.

105. Yang Z, Jin S, He Y, Zhang X, Han X, Li F. Comparison of Microfat, Nanofat, and Extracellular Matrix/Stromal Vascular Fraction Gel for Skin Rejuvenation: Basic Research and Clinical Applications. *Aesthet Surg J*. 2021 Oct 15;41(11):NP1557-NP1570. doi: 10.1093/asj/sjab033. PMID: 33507247.
106. Yarak S, Okamoto OK. Human adipose-derived stem cells: current challenges and clinical perspectives. *An Bras Dermatol*. 2010 Sep-Oct;85(5):647-56. doi: 10.1590/s0365-05962010000500008. PMID: 21152789.
107. Yoshimura, T. Shigeura, D. Matsumoto et al., "Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates," *Journal of Cellular Physiology*, vol. 208, no. 1, pp. 64–76, 2006
108. Zhang H, Felthaus O, Prantl L. Adipose Tissue-Derived Therapies for Osteoarthritis: Multifaceted Mechanisms and Clinical Prospects. *Cells*. 2025 May 2;14(9):669. doi: 10.3390/cells14090669. PMID: 40358193; PMCID: PMC12071781.
109. Zhang R, Meng F, Zhang Q, Zou Z, Xiao K, Zhu T, Li H, Zhang W, Ma J, Ma J. Allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells promote the expression of chondrocyte redifferentiation markers and retard the progression of knee osteoarthritis in rabbits. *Am J Transl Res*. 2021 Feb 15;13(2):632-645. PMID: 33594314; PMCID: PMC7868835.
110. Zhang W, Zheng C, Yu T, et al. The therapeutic effect of adipose-derived lipoaspirate cells in femoral head necrosis by improving angiogenesis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022 ;10:1014789. DOI: 10.3389/fcell.2022.1014789. PMID: 36330332; PMCID: PMC9624280.
111. Zuk P.A., Zhu M., Muzino H., Huang J., Futrell J.W., Katz A.J., Benhaim P., Lorenz H.P., Hedrick M.H. Multilineage cells from human adipose tissue: implication for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001; 7(2):211-228.
112. Васильев Вячеслав Сергеевич. Инъекционная аутотрансплантация жировой ткани и ее компонентов в пластической хирургии 3.1.16. Пластическая хирургия АВТОРЕФЕРАТ. диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук. Челябинск – 2022. На правах рукописи.
113. Голубинская П. А., Сарычева М. В., Должиков А. А., Бондарев В. П., Стефанова М. С., Солдатов В. О., Надеждин С. В., Корокин М. В., Покровский М. В., Бурда Ю. Е. ПРИМЕНЕНИЕ СЕКРЕТОМА МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ АДЪЮВАНТНОГО АРТРИТА И КОНТАКТНО-АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА НА ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЯХ // Фармация и фармакология. 2020. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-sekretoma-multipotentnyh-mezenhimalnyh-stvolovyh-kletok-v-lechenii-adyuvantnogo-artrita-i-kontaktno-allergicheskogo>
114. Еремин И.И., Васильев В.С., Гурба М.А., А.Н. Брик, К.В. Котенко. Методы выделения стромально-васкулярной фракции жировой ткани. Литературный обзор. Пластическая хирургия и эстетическая медицина. 2023;(4, вып. 2):68–75. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202304268>
115. Зоричева А.С., Звонова Е.А., Агапова Л.С., Лыкова М.С., Маркова О.А., Леонов В.С. Опыт производства и клинического применения биомедицинского клеточного продукта Изитенс® для восстановления повреждений хрящевой ткани коленного сустава человека. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2024;24(2):172-187. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-2-172-187>
116. Макаревич С., Мазуренко А., Криворот К. и др. Применение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток с целью спондилодеза. // Наука и инновации.-2019.- №.№11.-С.79-84
117. Маланин Д., Сикилинда В., Горбатенко А. и др. Внутрикостное введение аутологичных концентрата костного мозга и обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении остеоартрита коленного сустава. // Травматология и ортопедия России. -2021.-№27(4).- С.69-81.
118. Минимально манипулированный клеточный продукт в пластической хирургии и регенеративной медицине. А. Мелерзанов, Н. Мантурова. Журнал Врач №8, 2015
119. Нимицкий П, Сагарадзе Г, Ефименко А, Макаревич П, Ткачук В. Ниша стволовой клетки. Цитология, 2018; 60(8): 575-586. doi: 10.31116/tsitol.2018.08.01
120. Орлова Ю.М., Устюгов А.Ю., Зорина А.И., Зорин В.Л., Поспелов А.Л., Мантурова Н.Е. Клеточные препараты из жировой ткани. Пластическая хирургия и эстетическая медицина. 2019;(3):62-69. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia201903162>
121. Приказ Минздрава России N 1158н, РАН N 2 от 27.10.2020 «О внесении изменения в перечень объектов трансплантации, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации и Российской академии наук от 4 июня 2015 г. N 306н/3» (Зарегистрировано в Минюсте России 01.12.2020 N 61177)
122. Проект Правил надлежащей практики по работе с клетками, тканями человека и продуктами на их основе // [Электронный ресурс]. – М.: 2014. - Режим доступа: <http://knigi.konflib.ru/8tehnicheskie/82474-1-poyasnitelnaya-zapiska-neobhodimost-primeneniya-mezhdunarodnoy-praktiki-sistem-menedzhmentakachestva-sootvetstviya.php>.
123. Пятигорская, Н.В. Международные подходы к регулированию препаратов клеточной терапии / Н.В. Пятигорская, М.А. Тулина, Ж.И. Аладышева и др. //Вестник РАМН. – 2013. - 8. - С. 4-8.

124. Тулина, Мария Александровна. Разработка методологических основ регулирования качества клеточных продуктов. Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук. 2017, <https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/70e/dissertatsiya-tulina-ma.pdf>
125. Ратушный Ю.А. Иммунофенотип мезенхимальных стромальных клеток при репликативном старении // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. 2023. Т. 165, кн. 2. С. 216–230. doi: 10.26907/2542-064X.2023.2.216-230
126. Смышляев И.А., Гильфанов С.И., Копылов В.А., Гильмутдинов Р.Г., Пулин А.А., Корсаков И.Н., Гильмутдинова И.Р., Петрикина А.П., Еремин П.С., Крючкова О.В., Абельцев В.П., Загородний Н.В., Зорин В.Л., Васильев В.С., Пупынин Д.Ю., Еремин И.И. «Оценка безопасности и эффективности внутрисуставного введения стромально-васкулярной фракции жировой ткани для лечения гонартроза: промежуточные результаты клинического исследования». Травматология и ортопедия России. 2017;23(3): 17-31. DOI:10.21823/2311-2905-2017-23-3-17-31
127. Смышляев, И. А. Применение аутологичных регенеративных клеток жировой ткани для лечения дегенеративных заболеваний коленного сустава: Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.15 / И. А. Смышляев. — Москва, 2018. — 137 с.

Авторский коллектив:

Под руководством президента Межрегиональной общественной организации

«Общество регенеративной травматологии и ортопедии»:

1. Загородний Николай Васильевич - Академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, руководитель клиники эндопротезирования ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Российского университета дружбы народов, Заслуженный врач Российской Федерации, Заслуженный деятель науки РФ.

Группа экспертов - разработчиков:

2. Бичёв Александр Алексеевич - к.м.н., научный консультант «Малти-Системс Текнолоджи», Москва

3. Гончаров Евгений Николаевич, к.м.н., врач-травматолог-ортопед, заведующий отделением травматологии и ортопедии ФГБУЗ ЦКБ РАН, Москва

4. Еремин Илья Игоревич – к.м.н., Заместитель директора «РНИЦХ им. акад. Б.В. Петровского» по научной работе, Москва

5. Маланин Дмитрий Александрович - д.м.н., профессор, заведующий Кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ с курсом травматологии и ортопедии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград

6. Малков Виктор Сергеевич – к.м.н. врач-кибернетик по специальности медицинская кибернетика, врач травматолог-ортопед, директор по науке и инновациям ООО «АРМ»

7. Найда Дарья Александровна – к.м.н., врач травматолог-ортопед, заведующая отделением биологической и хирургической реконструкции крупных суставов, старший научный сотрудник, ассистент кафедры постдипломного образования ФГБУ «ГВКГ им.Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

8. Страхов Максим Алексеевич - к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Института хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; доцент кафедры травматологии и ортопедии АПО ФНКЦ ФМБА России, Москва

Авторы, поддержавшие разработку и обсуждение консенсуса:

9. Котенко Константин Валентинович, Академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», заслуженный врач Российской Федерации, Москва

10. Лиля Александр Михайлович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

11. Назаренко Антон Герасимович, член-корреспондент РАН, д.м.н., главный внештатный специалист травматолог-ортопед Минздрава России, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва

12. Тихилов Рашид Муртузалиевич, член-корреспондент РАН, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», заслуженный врач Российской Федерации, Санкт-Петербург
13. Ярыгин Николай Владимирович, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой Травматологии, ортопедии и медицины катастроф МГМСУ имени А.И. Евдокимова, Москва
14. Аверьянов Андрей Александрович, к.м.н., заведующий отделением травматологии и ортопедии ГАЗ ООКБ им. В.И. Войнова, доцент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург
15. Айрапетов Георгий Александрович, д.м.н., заместитель главного врача по ортопедии и травматологии ГКБ № 31 имени академика Г. М. Савельевой, главный внештатный специалист травматолог-ортопед г.Москвы, профессор кафедры травматологии и ортопедии РУДН., Москва
16. Алексеева Людмила Ивановна, профессор, д.м.н., профессор кафедры ревматологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой МЗ РФ, Москва
17. Архипов Сергей Васильевич, Заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф ПМГМУ им. И. М. Сеченова, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой МЗ РФ, Москва
18. Арьков Владимир Владимирович, д.м.н., профессор РАН, врач реабилитолог, врач спортивной медицины и ЛФК, зав.отделением физиотерапии и лечебной физкультуры ГАЗ МНЦП МРВСМ, Москва
19. Ахпашев Александр Анатольевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Гл. внештатный специалист по травматологии и ортопедии ЦФО ФМБА России, врач-травматолог-ортопед, Москва
20. Басок Юлия Борисовна, д.б.н., зав. отд. Биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
21. Бонарцев Антон Павлович, к.б.н., старший научный сотрудник кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова, Москва
22. Боровкова Наталья Валерьевна, д.м.н., заведующая научным отделением биотехнологий и трансфузиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва
23. Василькин Алексей Константинович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской реабилитации, врач-невролог, врач-физиотерапевт, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», Санкт-Петербург
24. Ветрилэ Марчел Степанович, д.м.н., заместитель директора по науке ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва
25. Воробьев Константин Александрович, к.м.н., врач травматолог-ортопед Клиники «Скандинавия», Санкт-Петербург
26. Гильфанов Сергей Ильдусович, д.м.н., заведующий травматолого-ортопедическим отделением Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва
27. Голубинская Полина Александровна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории трансляционной биомедицины ФГБУ ФНКЦ ФМБА ФХМ Лопухина, Москва
28. Гузюкина Светлана Анатольевна, Заведующая КДЛ-врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России, Смоленск
29. Гусев Денис Сергеевич, к.м.н., врач-травматолог-ортопед ФНКЦ ФМБА России, Москва
30. Деев Роман Вадимович, к.м.н., Заведующий лабораторией морфологии и патологии опорно-двигательного аппарата Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Государственного научного центра Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва
31. Демещенко Максим Васильевич, к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ ВолгГМУ, Волгоград
32. Доколин Сергей Юрьевич, д.м.н., старший научный сотрудник «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», Санкт-Петербург
33. Егиазарян Карен Альбертович, д.м.н., профессор, Заслуженный изобретатель Российской Федерации, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Института Хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, директор университетской клиники травматологии и ортопедии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва
34. Егорихина Марфа Николаевна, к.б.н., заведующая научной лабораторией клеточных технологий ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород
35. Ельцин Александр Геннадьевич, к.м.н., заведующий 9 травматолого-ортопедическим детским отделением ФГБУ НМИЦ ТО им. Приорова, Москва
36. Ефименко Анастасия Юрьевна, д.м.н., Заведующая лабораторией репарации и регенерации тканей, Института регенеративной медицины, Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва
37. Зоткин Евгений Германович, д.м.н., Первый заместитель директора ФГБУ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва
38. Зубков Дмитрий Сергеевич, к.м.н. заместитель главного врача по КЭР ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», юристконсульт и старший преподаватель кафедры фундаментальной и прикладной медицинской деятельности МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

39. Калинин Евгений Борисович, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Сеченовского университета, Москва

40. Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., заведующий лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

41. Кенис Владимир Маркович, д.м.н., профессор, заместитель директора по инновационному развитию и работе с регионами, руководитель отделения патологии стопы, нейроортопедии, системных заболеваний, ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера», Санкт-Петербург

42. Кирилова Ирина Анатольевна, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России, Новосибирск

43. Князева Лариса Александровна, д.м.н., профессор, заведующая отделением инвазивной ревматологии «Медицинский центр №1», Курск

44. Ковалев Алексей Вячеславович, к.м.н., профессор Российской академии естествознания, заведующий лабораторией клеточных технологий и медицинской генетики ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» МЗ РФ, Москва

45. Колесов Сергей Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий 7 отделением патологии позвоночника ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава РФ, Москва

46. Колмаков Денис Олегович, к.м.н., врач-травматолог-ортопед ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва

47. Корнилов Николай Николаевич, д.м.н. ведущий научный сотрудник научного отделения патологии колленного сустава, профессор кафедры травматологии и ортопедии, заведующий клиническим отделением № 17 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», Санкт-Петербург

48. Королев Андрей Вадимович, д.м.н., профессор президент Ассоциации спортивных травматологов, артроскопических и ортопедических хирургов, реабилитологов, Доктор медицинских наук, профессор, Главный врач, медицинский директор., Олимп Клиник Марс, Москва

49. Кочиш Александр Юрьевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и учебной работе ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава Российской Федерации, Санкт-Петербург

50. Кузьмина Владислава Игоревна, к.м.н., врач-травматолог-ортопед 16 травматолого-ортопедического отделения НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

51. Лазишвили Гурам Давидович, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Института Хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Заслуженный врач Российской Федерации, Москва

52. Литвина Елена Алексеевна, д.м.н., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения РФ., врач-травматолог-ортопед ГБУЗ ГКБ им. Ф.И. Иноземцева, ГКБ им. М. П. Кончаловского, Москва

53. Макаров Максим Анатольевич, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией ревмо-ортопедии и реабилитации ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», президент Ассоциации ревмоортопедов, Москва

54. Минасов Булат Шамильевич, д.м.н. профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, Уфа

55. Минасов Тимур Булатович, д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ России, Уфа

56. Муханов Виктор Викторович, Руководитель Центра реабилитации, заведующий травматолого-ортопедическим отделением 2 ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

57. Наделяева Ирина Ивановна, магистр права, научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», начальник отдела исследований и разработок ГНЦ ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва

58. Овсянкин Анатолий Васильевич, Главный внештатный специалист травматолог-ортопед МЗ РФ в Центральном федеральном округе, к.м.н., доцент, Главный врач ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации, Смоленск

59. Орлецкий Анатолий Корнеевич, д.м.н., профессор, заведующий 4 травматолого-ортопедическим отделением - спортивной и балетной травмы ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» МЗ РФ, заслуженный врач Российской Федерации, Москва

60. Очкуренко Александр Алексеевич, д.м.н., профессор, начальник отдела организации оказания помощи, анализа и стратегического развития травматолого-ортопедической службы ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» МЗ РФ, Москва

61. Призов Алексей Петрович, д.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, врач травматолог-ортопед ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Москва

62. Римащевский Денис Владимирович, к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии РУДН, Москва

63. Сорокин Евгений Петрович, к.м.н., заведующий клиническим отделением № 15 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», доцент кафедры травматологии и ортопедии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, вице-президент общества стопы России, Санкт-Петербург

64. Тарасов Николай Иванович, к.м.н., заведующий отделением травматологии и ортопедии ГБУ Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова ДЗ города Москвы, врач высшей категории, Москва

65. Таскина Елена Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории остеоартроза, отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва

66. Торгашин Александр Николаевич, к.м.н., старший научный сотрудник центра метаболических остеопатий и опухолей костей ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Президент медицинской ассоциации по остеонекрозу, Москва

67. Цискашвили Арчил Важаевич, к.м.н., заведующий отделением последствий травм опорно-двигательной системы и гнойных осложнений № 5 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

68. Челнокова Наталия Валерьевна, к.м.н., врач-травматолог-ортопед Клинического госпиталя на Яузе, спортивный врач сборной России по эстетической гимнастике, Москва

69. Шигаев Евгений Станиславович, к.м.н., главный внештатный травматолог-ортопед МЗ РБ, заслуженный врач Республики Бурятия, ст. преподаватель кафедры госпитальной хирургии МИ БГУ, Заведующий отделением травматологии и ортопедии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко», Улан Уде

70. Шишкин Алексей Андреевич, к.м.н., ассистент кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры РНИМУ им Н.И. Пирогова, врач лечебной физкультуры и спортивной медицины Клиника Чайка, Москва.

Приложения к консенсусу

Приложение 1. Образец информированного согласия с образцами заполнения

МИНИМАЛЬНО МАНИПУЛИРОВАННЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ

Приложение № 2
к приказу Министерства
здравоохранения Российской Федерации
от 12 ноября 2021 г. № 1051н

Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство

Я, _____
(фамилия, имя, отчество (при наличии) гражданина либо законного представителя)

« ____ » _____ г. рождения, зарегистрированный по адресу: _____
(дата рождения гражданина либо законного представителя)

_____ (адрес регистрации гражданина либо законного представителя)

проживающий по адресу: _____
(указывается в случае проживания не по месту регистрации)

в отношении _____
(фамилия, имя, отчество (при наличии) пациента при подписании согласия законным представителем)

« ____ » _____ г. рождения, зарегистрированный по адресу: _____
(дата рождения пациента при подписании законным представителем)

_____ (в случае проживания не по месту жительства законного представителя)
даю информированное добровольное согласие на виды медицинских вмешательств, включенные в Перечень определенных видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача и медицинской организации для получения первичной медико-санитарной помощи, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2012 г. № 390н1 (далее — виды медицинских вмешательств, включенных в Перечень), для получения первичной медико-санитарной помощи/получения первичной медико-санитарной помощи лицом, законным представителем которого я являюсь (ненужное зачеркнуть), в том числе на медицинское вмешательство

_____ (название лекарственного препарата, медицинского изделия, или манипуляции с указанием локализации и техники введения препарата)

в _____
(полное наименование медицинской организации)

Мною правдиво и ответственно сообщена следующая информация о своём здоровье:

	Да	Нет
Наличие аллергических реакций, непереносимости лекарственных препаратов?		
Если да, то на что и в какой форме?		
Имеется ли у Вас кожная или иная инфекция в области, куда планируется инъекция?		
Если да, то какая?		
Имеются ли у Вас перенесенная или настоящая онкопатология, системные ревматические заболевания, заболевания крови?		
Достигли ли Вы возраста 18 лет?		
Пояснения лечащего врача		

Смысл вопросов анкеты и пояснения врача мне понятны. Анкета заполнена мною лично.

Медицинским работником _____
(должность, фамилия, имя, отчество (при наличии) медицинского работника)

в доступной для меня форме мне разъяснены цели, методы оказания медицинской помощи, связанный с ними риск, возможные варианты медицинских вмешательств, их последствия, в том числе вероятность развития осложнений, а также предполагаемые результаты оказания медицинской помощи.

Возможные варианты описания:

Цели	Уменьшение боли, снижение воспаления мягких тканей, восстановление объёма движений в суставе, предотвращение рецидивов, др.
Методы оказания медицинской помощи	Лечебная физкультура, снижение веса, физиотерапия; приём лекарственных препаратов или фармаконутрицевтиков; введение в сустав протеза синовиальной жидкости, гиалуронатов, по показаниям - глюкокортикоидов, обогащенной тромбоцитами плазмы, минимально манипулированных продуктов: аутологичной стромально-васкулярной фракции; микронизированной жировой фракции, концентрата медуллярной крови, по показаниям - хирургическое лечение, др.
Возможные риски	• Развитие побочных эффектов и нежелательных явлений приёма лекарственных препаратов в соответствии с инструкциями по их медицинскому применению, • Осложнения хирургических и немедикаментозных методов лечения
Последствия отказа от манипуляций	Разрушение тканей сустава с утратой его подвижности, боль в области сустава, устойчивая деформация сустава, сдавление регионарных нервов и кровеносных сосудов с нарушением их функций и болевым синдромом в конечности, др.
Возможные осложнения	Инъекции могут привести к очень редким побочным реакциям: – боль в месте инъекции, скованность, ощущение жжения, покраснение или отёк колена, местные кожные реакции (сыпь, экзема) и зуд; – у пациентов с остеоартритом – усиление воспаления в суставе; – усиление воспалительных реакций: ревматоидный или подагрический артрит. Даже при технически безупречном проведении внутрисуставной инъекции возможны следующие осложнения: – инфекция в месте введения и инфекции общего характера, – кровотечение, в т.ч. внутрисуставное, – повреждение сосудов и нервов в области сустава. Персонал предпримет всё возможное, чтобы избежать возможных осложнений
Предполагаемые результаты помощи	Уменьшение боли и улучшение функции сустава
Описание манипуляции	Манипуляция делается в полость сустава, или околосуставно однократно/многократно. Одновременно возможно лечить несколько суставов. При наличии выпота в суставе рекомендуется уменьшить его объём путём пункции (с последующим покоем и обкладыванием льдом). После окончания клинического эффекта манипуляция может быть выполнена повторно.
Ожидаемый эффект манипуляции	Ограничением зоны повреждения хряща, улучшение смазочных функций синовиальной жидкости; противовоспалительный эффект, стимуляция ангиогенеза, стимуляция заживления поврежденной ткани
Рекомендации по режиму	Стерильная повязка может быть удалена через 4 часа после её наложения. В течение двух суток после вмешательства следует отказаться от тяжёлой физической нагрузки (например, игра в теннис, пробежки, длительная ходьба, пребывание в положении стоя)

МИНИМАЛЬНО МАНИПУЛИРОВАННЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ

Мне разъяснено, что я имею право отказаться от одного или нескольких видов медицинских вмешательств, включенных в Перечень, или потребовать его (их) прекращения, за исключением случаев, предусмотренных частью 9 статьи 20 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Сведения о выбранном (выбранных) мною лице (лицах), которому (которым) в соответствии с пунктом 5 части 5 статьи 19 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» может быть передана информация о состоянии моего здоровья или состоянии лица, законным представителем которого я являюсь (ненужное зачеркнуть), в том числе после смерти:

(фамилия, имя, отчество (при наличии) гражданина, контактный телефон)

(фамилия, имя, отчество (при наличии) гражданина, контактный телефон)

(подпись)

(фамилия, имя, отчество (при наличии) законного представителя)

(подпись)

(фамилия, имя, отчество медицинского работника)

« _____ » _____ 20 ____ г.

Тканевые банки: Аллогенные ткани и тканевые компоненты. Консенсус

Консенсус прошел общественное обсуждение на V Конгрессе Ортобиология 2024
«Консенсусы в клинической практике» 19,20 апреля 2024 года

Межрегиональная общественная организация
«Общество регенеративной травматологии и ортопедии» – ОРТО

Общероссийская Общественная Организация «Ассоциация травматологов-ортопедов России» – АТОР

Межрегиональная общественная организация «Общество трансплантологов» –
МОО «Общество трансплантологов»

«Медицинская ассоциация специалистов по лечению и изучению остеонекроза» – МАПО

Цель консенсуса. В условиях небольшого количества данных, представленных в отечественных научных источниках, по исследованию эффективности использования биологических тканей и тканевых компонентов с целью реконструкции дефектов собственных утраченных или поврежденных тканей организма, отсутствия единого стандарта способов и методов их заготовки и клинического использования, единой законодательной базы, регламентирующей данные процессы и отсутствия единого терминологического стандарта в области тканевого донорства и банкирования тканей согласовать объединяющий документ по данному направлению медицинской деятельности. В данном документе объединить и сформулировать единый терминологический стандарт в области тканевого донорства и банкирования тканей, отразить сведения о биологических эффектах и безопасности биологических тканей и тканевых компонентов при различных способах и методах заготовки и клинического использования, научные и клинические перспективы дальнейшего изучения и обозначить юридические основы для выделения в качестве самостоятельного направления медицинской деятельности тканевое донорство и банкирование тканей с внедрением его в клиническую практику в рамках реконструктивно-пластической хирургии.

Считаем целесообразным и необходимым формирование возможности использования биологических тканей (исключая органы) и тканевых компонентов для оказания высокотехнологичной медицинской помощи в рамках профильных хирургических специальностей, в том числе **комбустиологии, офтальмологии, травматологии и ортопедии, сердечно-сосудистой хирургии и т.д.**

Актуальность проблемы. В настоящее время, несмотря на возрастающую потребность использования биологических тканей, тканевых компонентов и медицинских изделий на их основе с целью восстановления целостности поврежденных или утраченных собственных тканей организма хирургическим способом, сохраняется неопределенность правового статуса деятельности медицинских организаций по изъятию и заготовке аллогенных биологических тканей и тканевых компонентов, что в значительной степени ограничивает использование данного биоматериала в клинических целях и соз-

дание медицинских изделий на его основе. Профильные учреждения, в своей деятельности по обозначенным вопросам как правило, пользуются Федеральными Законами и Приказами Минздрава России, ориентированными исключительно на регулирование медицинской деятельности в части органного донорства. Работа с биологическими тканями и их компонентами в основном регулируется внутренними инструкциями медицинских организаций, разработанными и утвержденными с учетом существующих правовых норм по различным направлениям. Создание единой государственной законодательной базы — правил, стандартов, инструкций, клинических рекомендаций по работе с биологическими тканями, их компонентами, а так же медицинскими изделиями и лекарственными средствами на их основе является обязательной составляющей соблюдения гарантий граждан РФ по реализации права на получение качественной медицинской помощи вне зависимости от места их проживания ФЗ-323. Это позволит сформировать единый подход к разработке критериев контроля качества медицинской деятельности по направлению тканевого донорства, заготовки и использования биологических тканей и тканевых компонентов как научно-исследовательских так и в клинических целях для разработки новых реконструктивно-пластических материалов и методов лечения с их использованием.

Правовое регулирование работы «тканевых» банков

Согласно Федеральному закону от 01.05.2022 г. N 129-ФЗ «О внесении изменений в Закон Российской Федерации «О трансплантации органов и (или) тканей человека» и Федеральному закону от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 25.12.2023)

«Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», трансплантация органов и(или) тканей человека является средством спасения жизни и восстановления здоровья граждан и может осуществляться на основе соблюдения законодательства Российской Федерации и прав человека в соответствии с гуманными принципами, провозглашенными международным сообществом, при этом интересы человека должны превалировать над интересами общества или

науки [1]. При этом трансплантация органов и(или) тканей от живого донора или трупа применяется только в случае, если другие медицинские средства не могут гарантировать сохранение жизни больного (реципиента) либо восстановление его здоровья; изъятие органов и(или) тканей у живого донора допустимо только в случае, если его здоровью по заключению консилиума врачей-специалистов не будет причинен значительный вред, и может иметь место исключительно с согласия живого донора; органы и(или) ткани человека не могут быть предметом купли-продажи; купля-продажа таких органов и(или) тканей, а также реклама этих действий влекут уголовную ответственность.

Согласно ст. 2 Федерального закона № 323-ФЗ «**медицинская деятельность**» - это профессиональная деятельность по оказанию медицинской помощи, в том числе связанной с трансплантацией (пересадкой) органов и(или) тканей в медицинских целях, которая подлежит обязательному лицензированию, согласно ст. 12 Федерального закона от 04.05.2011 № 99-ФЗ и Постановлению Правительства РФ от 01.06.2021 г. № 852 «О лицензировании медицинской деятельности» [2, 3, 4]. Помимо лицензии на указанный вид медицинской деятельности для реализации мероприятий по изъятию, заготовке, хранению и трансплантации тканей человека на базе государственных/муниципальных медицинских учреждений обязательным является внесение учреждения здравоохранения в перечень организаций осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и (или) тканей человека, утвержденный Минздравом России совместно с РАН [5]. Четкое следование требованиям условий лицензирования данных видов медицинской деятельности для монопрофильных медицинских организаций и федеральных центров сопряжено с целым рядом сложностей, например, значительными ресурсными затратами, целесообразность которых не является очевидной.

В соответствии со ст. 2 Закона РФ «О трансплантации органов и(или) тканей человека» Приказом Минздрава России и РАН от 04.06.2015г. №306н/3 утвержден «Перечень органов и(или) тканей человека – объектов трансплантации» - далее «Перечень» [6, 7]. Действующий Перечень содержит 25 пунктов-наименований органов и(или) тканей человека [7, 8]. Семь из которых представляют собой отдельные органы или органокомплексы, 1 – костный мозг и гемопоэтические стволовые клетки, 17 видов тканей, которые могут быть не только трансплантированы, но и использованы для изготовления тканевых компонентов и медицинских изделий на их основе с последующим применением в реконструктивно-пластической хирургии, травматологии и ортопедии, стоматологии, офтальмологии и т.д. Именно «тканевая часть» действующего Перечня является предметом постоянных дискуссий специалистов смежных специальностей, так как регламентация всех видов работ с тканями человека, количество изымаемых тканей в зависимости от технологии их получения, методы их обработки и заготовки, и клиническое применение в настоящее время не имеют единого законодательно закреплённого правового статуса.

Ткани человека, не представленные в Перечне, вынесены за рамки правового регулирования для клинического применения, например, кости, хрящи, связки, фасции, сухожилия, мышцы, кожа, твердая мозговая оболочка, перикард и др. Спорными являются формулировки пп. 4 и 12 – «верхняя конечность и ее фрагменты» и «нижняя конечность и фрагменты», поскольку пересадка верхней и нижней конечностей, как единого тканевого комплекса не является осуществимой. С целью устранения данных несовершенств необходим пересмотр существующего Перечня объектов трансплантации с возвращением ранее удаленных из него тканей человека для целей реконструктивно-пластической хирургии и с возможным учетом данных классификатора Комитета Совета Европы по трансплантации органов (CD-P-TO) [9].

Медицинскую деятельность связанную с донорством органов и(или) тканей человека для трансплантации и с трансплантацией органов регулирует Приказ Минздрава России от 31.10.2012 N 567н (ред. от 12.12.2018) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)» (зарегистрировано в Минюсте России 21.12.2012 N 26306) — далее «Порядок», который ориентирован исключительно на кадаверное донорство и органную трансплантологию [10, 11], и не является действенным и целесообразным для осуществления обозначенных видов медицинской деятельности в части работ с тканями человека, особенно в условиях монопрофильных медицинских учреждений и, в частности, в при заготовке тканей (утильных) полученных от живых пациентов в процессе их хирургического лечения. Исходя из этого указанный Порядок нуждается в пересмотре и актуализации в части тканевого донорства и трансплантологии [12].

При этом имеет место мнение директора Департамента организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела Минздрава России Е.В. Каракулиной и главного внештатного специалиста-трансплантолога Минздрава России, академика РАН С.В. Готье, опубликованное в научном профильном журнале в 2022 году: «Действие Порядка не распространяется [13]:

- на медицинскую помощь по трансплантации фрагментов глазного яблока (роговица, склера, хрусталик, сетчатка, конъюнктивы), которая оказывается в соответствии с порядком оказания медицинской помощи по профилю «офтальмология» в медицинских организациях, имеющих лицензию на осуществление медицинской деятельности, включая работы (услуги) по офтальмологии;

- на медицинскую помощь по трансплантации фрагментов опорно-двигательного аппарата (кости, хрящи, связки, фасции, сухожилия, мышцы, кожа), которая оказывается в соответствии с порядком оказания медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия», в медицинских организациях, имеющих лицензию на осуществление медицинской деятельности, включая работы (услуги) по травматологии и ортопедии;

– на медицинскую помощь с применением медицинских изделий, для приготовления которых были использованы тканевые компоненты;

– на медицинскую деятельность, связанную с заготовкой трупных тканей человека в условиях танатологических отделений бюро судебно-медицинской экспертизы и патологоанатомических отделений медицинских организаций;

– на медицинскую деятельность, связанную с заготовкой трупных тканей человека в целях приготовления медицинских изделий». Однако изложенное может трактоваться лишь как субъективное мнение и носит информационный характер, так как не закреплено действующими нормативно-правовыми документами по данному направлению медицинской деятельности.

По мнению академика РАН, главного внештатного специалиста-трансплантолога Минздрава России С.В. Готье, важным является актуализация нормативно-правовой базы по ряду вопросов регулирования донорства и трансплантации органов и(или) тканей человека на уровне субъекта РФ [14]. Однако, в настоящее время данный вопрос остается не решенным в подавляющем большинстве субъектов РФ, а представленный в качестве примера системного нормативно-правового акта субъекта РФ Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 19.10.2017 г. № 737 «Об организации медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека и оказанием медицинской помощи по профилю «хирургия» (трансплантация органов и тканей человека) в городе Москве», посвящен исключительно организационным вопросам органного донорства и содержит пробелы в части тканевого донорства и трансплантации, и нуждается в актуализации.

Перенос части нормативно-правового регулирования медицинской деятельности в части реализации вопросов донорства и трансплантации органов и(или) тканей человека на региональный уровень может обусловить формирование межрегиональных различий в системе регулирования и контроля качества обозначенных видов медицинской деятельности и формирует определенное противоречие с закрепленным в ФЗ-323 правом всех граждан РФ на получение качественной медицинской помощи вне зависимости от места их проживания, а так же исключает возможность создания и регистрации медицинских изделий на основе тканей человека и тканевых компонентов для использования в клинических целях.

На основании проведенного в 2016г. анализа законодательства РФ относительно правовых норм, регулирующих донорство и трансплантацию тканей, обращений, поступивших к главному внештатному специалисту-трансплантологу Минздрава России по данным вопросам был сделан вывод о том, что «Пробелы и коллизии в правовом регулировании донорства и трансплантации тканей в РФ имеют место, являются существенными и должны быть устранены. Это является одним из базовых условий для дальнейшего развития тканевой трансплантологии в РФ» [15]. В качестве приоритетных задач

совершенствования нормативно-правовой базы были сформулированы следующие задачи:

1. Устранить правовую коллизию «лицензирование – перечни» в Постановлении Правительства РФ от 16 апреля 2012 года № 291 (см. пункт 4, подпункт 3, абзац 2),

2. Уточнить перечень лицензируемых работ и услуг по профилю «трансплантация» в соответствии с объектом (видом) трансплантации. Проработать вопрос государственного надзора за производством и оборотом медицинских изделий с использованием тканей человека (часть 5 ст. 38 в 323ФЗ),

3. Разработать и утвердить Положение по заготовке донорских тканей, включая требования к стандарту оснащения и штату специалистов медицинских организаций для осуществления данной деятельности.

Разъяснить правовой режим деятельности по заготовке донорских тканей (ст. 47 или ст. 68 в 323-ФЗ),

4. Разработать и утвердить Положения о деятельности тканевых банков, внести соответствующие изменения в Порядок оказания медицинской помощи по профилю «офтальмология» (глазные банки), в Порядок оказания медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия» (костные банки),

5. Уточнить правовой статус деятельности по изготовлению тканевых костных трансплантатов из головок бедренной кости после операций тотального эндопротезирования тазобедренного сустава,

6. Разработать и утвердить отдельные учетные и отчетные формы для донорства и трансплантации тканей человека, внести соответствующие изменения в приказ Минздрава России от 08.06.2016г. № 355н.,

7. Разработать методические рекомендации по заготовке донорских тканей, по работе тканевых банков,

8. Дополнить государственную программу РФ «Развитие здравоохранения» мероприятиями по тканевой трансплантологии, включая деятельность бюро судебно-медицинской экспертизы по заготовке донорских тканей и деятельность тканевых банков.

Данные задачи остаются актуальными и сегодня. Помимо этого, так же открытыми для обсуждения и утверждения норм правового регулирования остаются вопросы заготовки и использования биологических тканей и их фрагментов, полученных в нестерильных условиях — кадаверные ткани, и полученные от пациентов при осуществлении их хирургического лечения по поводу травм и повреждений различного этиопатогенеза, подвергающиеся многоэтапной обработке с последующей стерилизацией.

По своей сути данный биоматериал является утильными тканями и подлежит утилизации в качестве медицинских отходов, так как, согласно действующему законодательству РФ, медицинские отходы включают в себя **анатомические отходы**, образующиеся в процессе осуществления медицинской деятельности. Для медицинских организаций, особенно являющихся монопрофильными хирургическими клиниками, использование данных видов тканей для оказания высокотехнологичной медицинской помощи пациентам, нуждающимся

в реконструктивно-пластическом лечении, является весьма актуальным. По мнению главного специалиста-трансплантолога Минздрава России, применение действующего законодательства РФ о трансплантации органов и тканей человека к данному биоматериалу не является целесообразным, поскольку в этом случае не идет речь о осуществлении операции эксплантации ткани у донора и ее трансплантации реципиенту. При этом действующее законодательство, предусматривает изъятие и передачу тканей для использования в научных, учебных и лечебных целях. Однако, эти цели являются разными по своей сути.

В настоящее время в России нет единых руководящих указаний, регламентирующих работу с данным биоматериалом - нет четкого определения, классифицирующего этот биоматериал, а ст. 49 действующего ФЗ-323 не предусматривает возможности переработки и использования анатомических медицинских отходов, в том числе в виде биологических тканей, тканевых компонентов и/или медицинских изделий на их основе.

В этой связи профильные учреждения, как правило, пользуются внутренними инструкциями, разработанными и утвержденными с учетом существующих правовых норм.

Примером могут служить данные опубликованные в профильных научных периодических изданиях и методические рекомендации [16, 17].

Так методические рекомендации Департамента здравоохранения г.Москвы полностью описывают процессы и подходы, используемые в «тканевых банках» Российской Федерации [17]. Эти рекомендации опираются на различные нормативные документы, не сформированные в единую систему, но обеспечивающие максимальную безопасность и эффективность как самого процесса заготовки и обработки аллогенных тканей, так и клинического использования аллогенных трансплантатов, тканевых компонентов и/или медицинских изделий на их основе. При этом часть этих нормативных актов относится к законодательству регулирующему вопросы донорства и трансплантации органов и(или) тканей, а часть – к регистрации медицинских изделий. Необходимо учитывать, что «сырьем» для медицинских изделий в данном случае являются не искусственные материалы, которые могут быть унифицированы и стандартизованы по одинаковым критериям, а фрагменты тканей человека с наличием допустимых индивидуальных морфологических особенностей и возможным формированием патологических изменений. Это исключает возможность стандартизации и медицинских изделий на основе биологических тканей человека и тканевых компонентов и ее контроля, в частности, по типу-размерным характеристикам.

Разработка и стандартизация единых критериев отбора используемого «сырья» для медицинских изделий возможна только в отношении критериев выбора источника самого «сырья» — исследование биологического материала на гемотрансмиссивные инфекции (ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис), структурной целостности (ма-

кроскопические характеристики) тканей, результаты гистологического исследования тканей, а так же этапов технологического процесса обработки и модификации тканей, включая этап заключительной стерилизации.

Подводя итог выше изложенному, следует, что в настоящее время нормативно-правовая база регулирующая медицинскую деятельность в области донорства органов и(или) тканей человека для трансплантации и трансплантации органов и(или) тканей человека нуждается в актуализации на Федеральном законодательном уровне именно по разделу регулирования вопросов тканевого донорства и трансплантации тканей, начиная с формирования единой терминологической основы всех этапов обозначенных процессов, правил лицензирования данных видов медицинской деятельности и, заканчивая правилами использования тканей человека и тканевых компонентов в клинических и научных целях, и для создания медицинских изделий, с учетом возможности использования «утильных» тканей. Для эффективной актуализации нормативной базы и стандартизации правил, регламентирующих реализацию разных этапов данных видов медицинской деятельности необходимо комплексное межпрофессиональное взаимодействие специалистов смежных областей медицины [16, 17]. Успешное осуществление этих мероприятий позволит более эффективно и в равной степени реализовать права всех граждан РФ, согласно ФЗ-323, на получение качественной медицинской высокотехнологичной хирургической помощи, вне зависимости от места их проживания, а так же могло бы способствовать устранению дефицита биологических тканей, тканевых компонентов и медицинских изделий на их основе, и развитию тканевой инженерии для целей реконструктивно-пластической хирургии и разработок новых методов лечения, что актуально ввиду увеличения потребности в реконструктивно-пластических материалах для медицинских организаций, осуществляющих хирургическое восстановление целостности тканей при заболеваниях и повреждениях, в том числе в результате боевых травм.

Клиническая эффективность

Использование аллотрансплантатов из тканей человека в клинических целях является актуальным ввиду ограничения возможности использования аутоотрансплантатов.

Подтверждением эффективности клинического использования аллогенных тканей и тканевых компонентов могут являться результаты сравнительных исследований клинического использования, представленные в профильных периодических научных изданиях.

Эффективность трансплантации костной ткани

Преимуществами использования костных аллотрансплантатов являются отсутствие осложнений со стороны донорского участка, неограниченное использование материала и возможность выбора с необходимыми формо-размерными характеристиками. Однако, недостатком костных аллотрансплантатов является ос-

лабление механических свойств и элиминация живых остеогенных клеток в процессе модификации, стерилизации и хранения. Эти процессы приводят к снижению и/или утрате остеогенной и остеоиндуктивной функции, по сравнению с аутогенным трансплантатом. Поэтому костные аллотрансплантаты в основном используются для обеспечения остеопроводимости и механической поддержки [18].

В исследовании Kubosch E. J. et al, 2016г. проводилось сравнение эффективности применения аллогенной губчатой кости, и ксеногенных трансплантатов при лечении различных дефектов скелета. В исследовании «случай-контроль» были включены 232 пациента, пролеченные за 10 лет (по 116 пациентов в группах с использованием аллокости и ксенотрансплантата).

Из 116 пациентов в группе с использованием аллотрансплантата количество женщин составило 62 (53,4%), мужчин – 54 (46,6%). У 45 пациентов проводилось хирургическое лечение по поводу перелома сопровождающегося утратой костного фрагмента. У 72 пациентов формирование костного дефекта было обусловлено опухолевым процессом или формированием костных кист, требующих хирургического лечения. Консолидация дефекта была у 104 пациентов. У 6 пациентов отмечали отсутствие положительного эффекта от проведенного хирургического лечения. Шесть пациентов были исключены из исследования.

Среднее продолжительность послеоперационного периода до консолидации составила $3,93 \pm 2,45$ месяца, при среднем размере дефекта $20,21 \text{ см}^2$.

Из 116 пациентов с использованием ксеногенных трансплантатов количество мужчин составило 55, женщин — 61. Из них 48 (41,4 %) пациентам была выполнена пластика костных дефектов с использованием костнозамещающего материала Bio Oss® (Geistlich, Вольхузен, Швейцария). Консолидация костей наблюдали у 107 пациентов. У 2 пациентов — положительный эффект от проведенного хирургического лечения выявлен не был, а данные о состоянии регенерации костного дефекта у 7 пациентов остались неизвестными. Средняя продолжительность послеоперационного периода до консолидации составила $3,16 \pm 3,31$ месяца при средних размерах дефекта $5,75 \text{ см}^2$. У 52 пациентов формирование дефицита костной ткани было обусловлено переломами, у 64 пациентов – другими причинами. Средняя продолжительность периода госпитализации составила 14,22 дня.

Выявленные различия в группах исследования: по возрасту и размеру дефекта.

Значимых отличий между показателями параметров исследования сравниваемых групп выявлено не было. На эффективность трансплантации влияли локализация и размер костного дефекта [19].

Отмечается увеличение количества ревизий после эндопротезирования тазобедренного сустава, в том числе у пациентов молодого возраста. В ходе ревизий часто требуется импакционная костная пластика с использованием измельченного костного аллотрансплантата, что обусловлено развитием остеолита вертлужной

впадины и потерей костной ткани. Импакционная костная пластика была внедрена более 40 лет назад в сочетании с цементными чашками, а также используется с бесцементными чашками.

В большинстве исследований в настоящее время сообщалось об удовлетворительных средне- и долгосрочных результатах [20 - 23]. С появлением высокопористых чашек показания к применению расширились, что повысило потенциал импакционной костной пластики, при которой первичная стабильность чашки относительно реципиентной кости является важнейшим условием успеха процедуры [24].

Массивные костные аллотрансплантаты используются для сохранения конечностей у пациентов, перенесших резекцию костных опухолей, в качестве альтернативы эндопротезированию. В ряде исследований, посвященных массивным реконструкциям с использованием аллотрансплантатов при опухолях костей, сообщалось, что большинство осложнений возникает в течение первых 3 лет после операции. Использование массивных аллотрансплантатов при доброкачественных опухолях или саркомах низкой и высокой степени злокачественности показало, что риск удаления аллотрансплантата, замены сустава или ампутации составил 36% через 5 лет (95% ДИ, 30–43), 40% через 10 лет (95% ДИ, 33–47) и 44% через 20 лет. (95% ДИ, 37–51). Наиболее частым осложнением являлись инфекционные поражения костей, что являлось причиной удаления аллотрансплантата в первые 2–3 года после реконструкции. Частота удаления трансплантата была выше у пациентов с костно-суставными аллотрансплантатами проксимального отдела большеберцовой кости, что обусловило использование этого типа реконструкции только у пациентов детского возраста в течение последних 15 лет (уровень доказательности: III) [25].

Реконструкция менисков

Проанализированы результаты лечения 2977 пациентов (3157 аллотрансплантатов). 70% - мужчины, 30% - женщины. Средняя общая приживаемость составила 80,9%. Частота осложнений была сопоставима со стандартной операцией на мениске. На 1760 проанализированных рентгенологических снимках наблюдалось прогрессирование дегенеративного остеоартрита.

Общий по исследованиям средний возраст 33 года. Самому молодому зарегистрированному пациенту был один год, самому старшему - 73 года.

Проведено 1594 латеральных трансплантации мениска, 1451 медиальная трансплантация мениска, 59 комбинированных и у 53 - не уточнялось. Среднее время наблюдения варьировалось от полугода до 15 лет, при этом общее среднее время наблюдения составило 5,4 года. Самое короткое время наблюдения составило два месяца, а самое продолжительное - 25 лет.

Степень хондромалиции зафиксирована у 1059 пациентов. У 56% был остеоартрит, у 42% - минимальные явления остеоартрита и у 2% не было повреждения хрящей (по данным Claes et al.). Оценка проводилась по шкалам Coleman (CMS и MCMS). Среднее значение

CMS составляет 61,8 (диапазон 2580) и среднее значение MCMS составляет 52,7 (диапазон 24-69).

Критерии включения: молодой возраст с болью после менискэктомии, не поддающейся консервативному лечению, с нормальным осевым положением, стабильным коленным суставом и дегенерацией хряща менее 4 степени в пораженном отделе.

Критерии исключения: банальное воспаление суставов, поражения суставов на фоне инфекционных процессов и морбидное ожирение.

Большинству пациентов была проведена комбинированная операция, включающая трансплантацию мениска и широкий спектр сопутствующих процедур (включая реконструкцию передней крестообразной связки, остеотомию и восстановление хряща). Только 38,8% пациентов перенесли изолированную аллотрансплантацию. Большинство трансплантаций аллотрансплантата мениска были выполнены с использованием артроскопических методик.

Предпочтительным методом консервирования в большинстве случаев была свежемороженая или криоконсервированная продукция. От лиофилизации отказались из-за деформации тканей.

Что касается методов фиксации аллотрансплантата, то в большинстве исследований (37,1%) использовалась фиксация костным блоком для достижения лучшей биомеханики удержания напряжения. В 9,1% случаев техника фиксации не была подробно описана. Не удалось обнаружить никакой корреляции между техникой хирургической фиксации и исходом.

Выводы: аллотрансплантация мениска является эффективной для молодых пациентов с хронической болью в коленном суставе после менискэктомии. В качестве нежелательных явлений отмечаются послеоперационная боль, синовит, гранулемы, гемартроз, которые не влияют на уровень эффективности восстановления мениска. В большинстве случаев аллотрансплантат хорошо приживается, но его нельзя рассматривать как окончательное решение проблемы боли после менискэктомии [26].

Остеохондральные поражения коленных и голеностопных суставов

Эффективность экстрацеллюлярного матрикса хряща и костно-хрящевого трансплантата в отношении регенерации хряща подтверждена как в лабораторных, так и в клинических исследованиях (уровень доказательности – IV). Однако доступные исследования содержали ограниченные данные со значительными искажающими факторами. Таким образом, неясно, будет ли эффективность этих новых биологических препаратов выше, чем эффективность только стимуляции костного мозга при восстановлении хрящей коленного и голеностопного суставов [27].

Аллотрансплантации хряща голеностопного сустава

Доказательное обоснование аллотрансплантации хряща голеностопного сустава: систематический обзор клинических результатов

Доказательства сочетания объективных данных и клинических результатов для всех трех типов замены аллотрансплантата (остеохондрального, униполярного и биполярного) отсутствуют. Существует множество методов реконструкции хряща голеностопного сустава. Результаты настоящего систематического обзора опубликованных исследований кажутся многообещающими; однако отсутствие статистики и противоречивая документация затрудняли определение преимуществ одного вмешательства по сравнению с другим для лечения артрита голеностопного сустава [28].

Трансплантация свежего остеохондрального аллотрансплантата при остеохондральных поражениях таранной кости: систематический обзор

Целью данного исследования было проведение систематического обзора клинических исходов после трансплантации свежих костно-хрящевых аллотрансплантатов таранной кости.

Основываясь на этих результатах, трансплантация костно-хрящевого аллотрансплантата для OLT приводит к положительным результатам с высокими показателями выживаемости трансплантата и удовлетворенности пациентов при промежуточном наблюдении [29].

Нестабильность плечевого сустава при потере кости гленоида

Реконструкция дефекта гленоида аллотрансплантатом при нестабильности плечевого сустава: систематический обзор

Целью данного исследования было оценить клинические и радиологические результаты после реконструкции костно-хрящевым аллотрансплантатом при потере кости гленоида.

Выводы. Текущие данные уровня IV позволяют предположить, что реконструкция аллотрансплантатом при потере гленоидной кости обеспечивает отличные клинические результаты, низкий уровень рецидивирующей нестабильности и высокие показатели приживления костной ткани без признаков резорбции трансплантата [30].

Уровень доказательности: уровень IV, систематический обзор исследований уровня IV.

Остеохондральные поражения таранной кости

Обзор механических, технологических и иммунологических факторов, связанных с исходами трансплантации свежего остеохондрального аллотрансплантата таранной кости

Остеохондральные поражения таранной кости становятся все более серьезной причиной боли и нестабильности голеностопного сустава.

В современной литературе, посвященной неудаче остеохондральной аллотрансплантации (ОСА), основное внимание уделяется трем факторам: влиянию условий хранения трансплантата на жизнеспособность хондроцитов, размер трансплантата/поражения и технику операции.

Несколько доклинических исследований продемонстрировали способность костной и хрящевой ткани вызывать иммунный ответ, а ограниченное количество

между группами не обнаружено. В большинстве отобранных исследований были небольшие объемы выборок – не более 50 пациентов, что снижает статистическую значимость. Кроме того, в исследования были включены как взрослые разных возрастных групп, так и дети, что также затрудняет получение надежных результатов, так как у молодых пациентов более высокий уровень активности фибробластов, ускорен процесс выработки коллагена и значительно раньше происходит формирование грануляционной ткани, чем у пациентов пожилого возраста.

Исследований, сравнивающих аллотрансплантаты с другими заменителями кожи, недостаточно для создания стандартизированного протокола лечения пациентов с ожогами. Выбор материала для закрытия дефектов кожи при ожогах, по-прежнему, основывается на личном опыте каждого хирурга, зависит от расходов, доступности и опыта применения. Кроме того, основываясь на имеющихся данных, неясно, почему аллотрансплантаты считаются «золотым стандартом», так как другие заменители кожи обладают теми же свойствами и эффективностью [37].

Kua E.H.J. et al. изучили эффективность криоконсервированной и консервированной в глицероле кожи в лечении ожогов и сравнили ее по двум параметрам: уровню смертности и длительности госпитализации. Исследование показало, что результаты, полученные с криоконсервированной кожей, были лучше [38].

В исследовании Gomez M. et al. показано, что аллотрансплантат, как временная замена кожи, может снизить уровень смертности у пациентов с обширными ожогами [39].

В мета-анализ Paggiaro A.O. включены и такие исследования, в которых проводилось сравнение аллотрансплантатов с повязками на основе гидроколлоида, сульфадиазина серебра, и с ведением ран на воздухе при ожогах второй степени. Даже небольшой перевес в уровне эффективности аллотрансплантатов, который был получен в ходе анализа данных, поставил под сомнение целесообразность использования дорогостоящих заменителей кожи, однако это касается только ожогов второй степени.

Более экономичные варианты повязок – биосинтетические повязки на основе серебра или силикона, которые также обеспечивают желаемые результаты [40].

В части исследований проводилось сравнение процентного соотношения приживления трансплантата. Сравнение проводили с сетчатым ксенотрансплантатом [41] и Dermagraft® [42]. Выявлена низкая вероятность различий в стимуляции роста ткани у перечисленных трансплантатов.

Оценка конечного качества сформированного рубца с использованием шкалы оценки рубцов, такой как Vancouver Burn Scar Score. [43] описана только в одном исследовании [44]. Однако результаты также не могут быть статистически значимыми, так как только у 2 (5%) пациентов из 40 (100%) была выполнена аллогенная трансплантация.

Несмотря на неудовлетворительные результаты отдельных исследований, наблюдается увеличение число публикаций на эту тему, что демонстрирует важность проблемы. Перспективным является поиск новых эффективных и безопасных заменителей кожи для улучшения качества и внешнего вида рубцов, особенно на руках [45].

Твердая мозговая оболочка

В исследовании 2002 года был проведен ретроспективный анализ лечения 97 пациентов, которым выполнена крестцовая кольпопексия с использованием твердой мозговой оболочки. Внимание было уделено рассмотрению осложнений, связанных с трансплантатом, и рецидивов, характерных для конкретного места. Средний возраст составил $58,2 \pm 11,2$ года. 44% получали заместительную гормональную терапию. Среднее время наблюдения составило 19 месяцев, при этом 52% наблюдались не менее 1 года, а 32% – 2 года и более. При последующем наблюдении у 86 (90%) пациентов рецидивов пролапса не было, либо наблюдался пролапс менее 1 степени, у 5 (5%) был рецидивирующий пролапс свода, у 5 (5%) отмечено цистоцеле, у 1 – ректоцеле, и у 6 (6%) развилось недержание мочи *de novo*. Выявлено 7 интраоперационных осложнений: 2- потребовалась цистостомия, 4- колостомия, в одном случае оперативное вмешательство осложнилось ретропубикальное кровотечением. 25 послеоперационных осложнений выявлены у 20 (21%) пациентов, однако только у 10 пациентов они были связаны непосредственно с трансплантацией аллогraftа. Осложнений, связанных с самим трансплантатом, не наблюдалось ни в одном случае. Сакрокольпопексия с использованием трансплантата твердой мозговой оболочки предлагает еще один вариант выполнения этой операции без ограничений, связанных с синтетической сеткой [46].

В исследовании Носовой М.А. и др. использовали образцы аллогенной лиофилизированной стерильной твердой мозговой оболочки (ТМО) размером 20 x 30 x 0,6 мм. Процесс создания биоимплантатов из твердой мозговой оболочки по технологии «Леопласт»® включает специальную ультразвуковую очистку от антигенных структур, первичную стерилизацию материала и вирусную инактивацию. После первичной обработки биоимплантаты лиофилизируют, а затем герметично упакованный материал стерилизуют радиационным методом. Применение химических факторов при изготовлении минимально (только в качестве жидких сред и растворителей) для снижения аллергических реакций и послеоперационных осложнений. Подготовка пластического материала ТМО включала измерение необходимых размеров имплантата, моделирование ножницами, перфорацию ТМО пародонтальным зондом или иглой шприца, регидратацию собранной с первого разреза шприцем без иглы капиллярной кровью пациента в течение 1-2 минут до полного пропитывания. Фиксация пластического материала ТМО к поверхности корней зубов в области зоны создания необходимого объема прикрепленной десны выполнялась одиночными

узловыми швами в основании анатомических сосочков резорбируемым материалом 6/0 («Ультрасорб»). Всего оперированы 87 зубов на верхней челюсти и 66 зубов на нижней челюсти. Во всех случаях получен сопоставимый клинический результат. Реакция на материал ТМО и послеоперационные осложнения не выявлены ни у одного пациента. Повторное образование рецессий десны не выявлено ни у одного оперированного зуба.

Применение ТМО перед установкой несъемных конструкций у ортодонтических пациентов оправдано при наличии рецессий, и риске их образования в процессе и после ортодонтического лечения. Использование ТМО позволяет не выделять еще одно операционное поле для забора аутотрансплантата [47].

Принимая во внимание изложенные несовершенства нормативно-правовой базы регулирования деятельности в области оказания медицинских услуг связанных с заготовкой и использованием биологических тканей, тканевых компонентов и медицинских изделий на их основе, и эффективность их использования при лечении пациентов в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи с целью восстановления структурной целостности тканей при травмах и повреждениях различного этиопатогенеза сформирован междисциплинарный консенсус экспертов по банкингованию тканей. Проведен анализ и систематизация части терминов и определений, используемых в работе «тканевых банков» и специалистами смежных специальностей, представленных в федеральных законах и приказах Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению медицинской деятельности в области донорства тканей и их клинического использования [48].

В настоящее время реализовано в четыре этапа решения задач формулировки единого межэкспертного соглашения:

1-й – формирование реестра ведущих специалистов, имеющих публикации и опыт организации или реализации технологического процесса банкингования тканей;

2-й – составление списка основных терминологических дефиниций с их переводом и транслитерацией с последующей рассылкой экспертам для ознакомления и формулировки предложений;

3-й – очное открытое обсуждение предложенных формулировок терминов;

4-й – подготовка проекта с последующей публикацией в научном печатном периодическом издании.

Первый этап подготовки консенсуса. Группой ведущих высококвалифицированных специалистов в области заготовки и пересадки тканей, а также смежных областей медицины ведущих медицинских организаций Российской Федерации было принято решение о необходимости формулировки единого межэкспертного соглашения по вопросам разработки и принятия единой терминологической базы по направлению до-

норства и использования тканей человека в медицине. Были проанализированы термины, представленные в федеральных законах и иной нормативно-правовой и научной литературе, регулирующие деятельность в области донорства и пересадки органов и/или тканей, которые могут быть использованы применительно к донорству тканей и для клинических целей, научноисследовательской работы, обучающего процесса, создания тканевых компонентов, лекарственных средств и медицинских изделий.

Второй этап подготовки консенсуса. Установлено, что на страницах одного и того же профильного издания один и тот же термин может иметь значительные смысловые различия при его использовании. Например, такие термины, как «имплантат», «имплантация» и «трансплантат», «трансплантация» в оксфордском большом толковом медицинском словаре имеют следующие трактовки [49]:

- *Имплантат* (Implant, graft): 1) лекарственное вещество, протез или источник радиоактивного вещества, которые вводятся в тело; 2) в стоматологии – дентальный имплантат – жесткая структура, которая крепится к кости, в кость или под надкостницу вместо зубов для фиксации коронки, моста или протеза.
- *Имплантация* (лат. im – в, внутрь; plantatio – сажание): 1) прикрепление эмбриона к стенке матки; 2) введение какого-либо вещества (например, лекарственного) или предмета (например, водителя ритма) внутрь ткани; 3) хирургическое восстановление или замещение больной ткани здоровой (то есть трансплантация).

Получается, что термин «имплантация» более широкий и включает в себя в том числе и трансплантацию. Или трансплантация представляет собой один из видов имплантации, связанный с хирургическим замещением больной ткани здоровой.

- *Трансплантат* (transplant, graft) – любой орган, ткань или часть тела, используемые для пересадки с целью замены поврежденной части тела.
- *Трансплантация* (лат. trans – переи plantatio – сажание) – пересадка органа или ткани.

Третий этап подготовки консенсуса. Задачей третьего этапа была дифференцировка значительных смысловых различий данных терминов. Сформированы понятия, разделяющие термины «имплантат» и «трансплантат» и др.

- *Имплантат* – внедренные или пересаженные внутрь (имплантируемые) изделия искусственного происхождения, а также биоматериалы, подверженные обработке и/или стерилизации, и изделия медицинского назначения. Таким образом, в данное понятие попали все внедряемые в организм человека медицинские изделия (металлоконструкции, стенты, водители ритма, нейростимуляторы и др.) и биоматериалы в части материалов ксеногенного происхождения. Соответственно первому термину изменено понятие имплантации.

- *Имплантация* – хирургическое восстановление или замещение больной или утраченной здоровой ткани с применением изделий искусственного происхождения, а также биоматериалов, подверженных обработке и/или стерилизации, и изделий медицинского назначения.
- *Трансплантат* – любой орган, ткань или часть тела, используемые для пересадки с целью замены поврежденной части тела. Для трансплантации используют лишь органы и ткани, не относящиеся к процессу воспроизводства человека и не включающие в себя репродуктивные ткани, в частности яйцеклетки, сперму, яичники и эмбрионы [50].
- *Трансплантация* – пересадка органов или тканей. Таким образом, трансплантировать можно орган или ткань (тканевый компонент). При этом содержание клеток и/или антигенов не является принципиальным, а жизнеспособность клеток не имеет значения. Связано это с тем, что фрагменты клеток и цитоплазма нежизнеспособных клеток, по сути, являются биологически активными веществами, оказывающими регуляторный эффект на ткани и клетки в зоне пересадки.

Помимо этого, важным является принятие единой понятийной трактовки такого термина, как «ткань». В настоящее время единство понимания части терминов в области тканевого донорства обусловлено морфологическими и физиологическими характеристиками объекта.

- *Ткань* (лат. *textus*, греч. *Ιστός*) – совокупность клеток и межклеточного вещества, объединенных общим происхождением, строением и выполняемыми функциями (например, эпителиальная, соединительная, мышечная, нервная).
- *Тканевый компонент* (компонент ткани) – составная часть ткани. Если мы лишаем ткань какого-либо составного компонента, то мы можем говорить не о ткани, а о тканевом компоненте, например, о тканевом компоненте кости, глаза и т. д.

Говоря об имплантируемых материалах или пересаживаемых тканях и/или тканевых компонентах нельзя упустить из вида такие понятия, как биоинертность и биоактивность. Тип связи материалов с окружающими тканями, характер регенерации и устойчивость их в ложе зависят от физикохимических свойств материала, определяющих его биоинертность или биоактивность [51–54].

- *Биоинертность* – способность материала в течение длительного времени сохранять постоянство своего состава и структуры благодаря отсутствию локального и системного взаимодействия с организмом либо его минимально выраженному химическому, электрохимическому и поверхностно-каталитическому проявлению. Биоинертный материал замещает утраченную ткань или ее фрагмент, выполняя определенную функцию. Например, эндопротез тазобедренного сустава выполняет опорную функцию, в течение длительного времени сохраняет постоянство своего состава и

структуры благодаря отсутствию локального и системного взаимодействия с организмом.

- *Биоактивные материалы* – материалы, являющиеся матрицей для образования ткани на их поверхности, оказывают действие на клетки и ткани организма реципиента.

Термин «биосовместимость» наиболее емко отражен в справочнике международных терминов, применяемых в биомедицине [55].

- *Биосовместимость* — способность материала встраиваться в организм хозяина, не вызывая побочных клинических проявлений, и индуцировать клеточный или тканевый ответ, необходимый для достижения оптимального терапевтического эффекта.

Возвращаясь к рассмотрению нормативно-правовой документации Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации, регулирующей медицинскую деятельность в области трансплантации органов и/или тканей, следует обратиться к ряду документов с установленной терминологией. В Федеральном законе от 23.06.2016 г. № 180ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» [56], в которых приведен ряд терминов для общего использования в сфере оказания высокотехнологичной медицинской помощи в специализированных медицинских учреждениях на территории России и осуществления медицинской деятельности по профилю «хирургия (трансплантация органов и/или тканей) человека».

Так, биологический материал (биоматериал) определен как биологические жидкости, ткани, клетки, секреты и продукты жизнедеятельности человека, физиологические и патологические выделения, мазки, соскобы, смывы, биопсийный материал.

В контексте понятийного аппарата деятельности по банкированию тканей определения выглядят так:

- *Биоматериал* – это ткани и/или клетки, а также продукты жизнедеятельности после отделения от человеческого тела. Основным и принципиальным является то, что это материал биологического происхождения. Не является правомочным употребление термина «биокерамика» только потому, что эта керамика является сырьем для производства имплантируемых человеку медицинских изделий. Оправдано будет говорить о керамике, обладающей биоинертностью или биоактивностью, поскольку в таком случае мы будем описывать влияние керамики на организм человека.
- *Донор биологического материала* (далее также – донор) – человек, который при жизни предоставил биологический материал, или человек, у которого биологический материал получен после его смерти, констатированной в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.
- *Донорство биологического материала* – процесс посмертного предоставления биологического материала (далее – посмертное донорство) или прижизненного предоставления биологического материала (далее – прижизненное донорство).

В Федеральном законе от 20.07.2012 г. № 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов» приведены более точные терминологические формулировки, адаптированные для процесса донорства, заготовки, хранения и транспортировки крови и ее компонентов [57]. Нами осуществлена замена слова «кровь» на слово «ткань», хотя мы понимаем, что кровь – это тоже ткань. Но на законодательном уровне все, что связано с донорством крови и ее компонентов, регулируется отдельно от остальных тканей, хотя все принципы, применяемые к крови, могут быть применены и для тканей.

- *Донор ткани и/или тканей (далее – донор)* – лицо, добровольно прошедшее медицинское обследование и добровольно сдающее ткань и/или ткани.
- *Донорская ткань* – ткань, взятая от донора и предназначенная для клинического использования в качестве биоматериала, а также для использования в научно-исследовательских и образовательных целях.
- *Донорство ткани и/или тканей* – добровольная сдача ткани и/или тканей донорами, а также мероприятия, направленные на организацию и обеспечение безопасности заготовки ткани и/или тканей.
- *Заготовка донорской ткани и/или ее компонентов* – совокупность мероприятий, включающих в себя подбор донора и изъятие тканей, процедуры исследования пригодности и инфекционной безопасности, консервации или обработки донорских тканей и/или ее компонентов [58].
- *Реципиент* – физическое лицо, которому по медицинским показаниям требуется или произведена пересадка донорской ткани и/или ее компонентов.

Следующий ниже термин сформулирован в методических рекомендациях [17], но уточнен в процессе обсуждения экспертной группой.

- *Утильный биоматериал (утильные ткани)* – ткани, иссечение которых планируется или проведено у дееспособного человека в рамках лечения по основному заболеванию и не подлежащие реплантации (фрагменты конечностей, костной ткани, лоскуты кожи и т.д.).

Утильные ткани могут быть использованы для производства тканевых компонентов при отсутствии противопоказаний, для научно-исследовательской работы и/или образовательного процесса, либо утилизированы как медицинские отходы.

По результатам четвертого этапа обсуждения предложенных формулировок новых терминологических дефиниций был так же подготовлен адаптированный список терминов.

Базовыми для понимания подходов в работе с тканями и их компонентами являются следующие термины [59].

- *Аутотрансплантат* (греч. autos – свой + transplantatio – пересадка) или аутологичный трансплантат (аутографт) – трансплантат, заготавливаемый путем отделения от тела (изъятия) и пересаживаемый в пределах одного организма.

При этом один организм является как донором, так и реципиентом.

- *Аутотрансплантация* – пересадка части органа, ткани или отдельных белков со сменой локализации в пределах одного и того же организма [60].
- *Аутологичный* (греч. autos – сам + logos – разум, слово, мысль) – прилагательное, идентифицирующее разные объекты: клетки, ткани, органы, происходящие из одного и того же организма [61], в том числе используемые для соответствующей трансплантации [62]. Более простое и понятное определение термина – собственный [63].
- *Аутопластика* (от греч. Autos — сам + plastike – ваяние, пластика) – восстановление/замещение отсутствующих, утраченных или поврежденных в результате врожденных уродств, болезни, травмы или операции формы или функции органов или частей тела собственными тканями, органами или их фрагментами [64].
- *Аллотрансплантат* или *аллогенный трансплантат* (греч. allos – другой + греч. genos – род, происхождение; аналог до 1971 г. «гомотрансплантат») – трансплантат, полученный от донора, относящегося к тому же виду, что и реципиент [65].
- *Аллотрансплантация* (греч. allos – другой + transplantatio – пересадка; синоним – гомотрансплантация, от греч. homos – одинаковый + transplantatio – пересадка) – пересадка органов и тканей от одной к другой особи того же биологического вида (в клинической медицине – от одного человека другому) [60].

В научной литературе изолированное использование слова «аллогенный» используется для идентификации органа, ткани, донора или реципиента, относящихся к генетически различным организмам одного вида.

- *Аллопластика* (греч. allos – другой + plastike – ваяние, пластика; alloplastica) – замещение дефектов или исправление деформаций с использованием тканей другого человека [66].

Термин также используется как замещение устаревшего понятия «гомопластика», подразумевая метод хирургического замещения дефектов, поврежденных тканей или органов человека деталями из искусственного вещества либо тканями и органами другого человека [64]. В рамках указанной трактовки «детали из искусственного вещества» рассматриваются как чужеродные по происхождению, но не имеющие видовой принадлежности, то есть не относятся к биологическим видам. На наш взгляд, данная трактовка не вполне корректна и запутывает тех, кто только знакомится с данным направлением. С изменением классификационной терминологии в 1971 г. с «гомопластики» на «аллопластику» смысл понятия остался прежним.

Отдельный интерес представляют термины «алловитальный» и «аллостатический трансплантат» [66, 67].

- *Алловитальный трансплантат* – трансплантат, в котором сохранены жизнеспособные клетки, за счет которых он приживается (например, кожа, островковые клетки поджелудочной железы, костный мозг).
- *Аллостатический трансплантат* – трансплантат, в котором отсутствуют клеточные структуры, способные к поддержанию обмена веществ и пролиферации. Термин, по сути, является вариантом тканевого компонента, поскольку из тканей удалены клеточные структуры [63]. Пример: лиофилизированный кровеносный сосуд.
- *Ксеногенный* (греч. Xenos – чужой + genesis – происхождение; синоним – гетерогенный (от греч. heteros – другой) – полученный от представителя иного, чем реципиент, биологического вида [60].
- *Ксенотрансплантат* или *ксеногенный трансплантат* (греч. xenos – чужой + трансплантат; гетеротрансплантат в классификации до 1971 г.) – органы или ткани, полученные от донора и предназначенные для трансплантации реципиенту, относящихся к разным биологическим видам (например, от свиньи человеку) [60].
- *Ксенотрансплантация* (греч. xenos – чужой + transplantatio – пересадка; синонимы – гетеротрансплантация, межвидовая трансплантация) – трансплантация органов, тканей и/или клеток от донора реципиенту, принадлежащих к разным отрядам или классам, например, от птицы млекопитающему [60].

Ксеногенные ткани, полученные от животных, служат источником материала для механически функциональных тканевых компонентов, таких как тканевые компоненты сердечных клапанов, сухожилий, хрящей и костей.

NB! При использовании в клинических целях трансплантатов с большим числом клеток, за исключением аутоотрансплантатов, невозможно полностью исключить риск осложнений, связанных с иммуногенностью и несовместимостью алло-/ксенотрансплантатов и/или тканевых компонентов. Для предотвращения иммунной реакции отторжения алло-/ксеногенного трансплантата и/или тканевого компонента из ткани необходимо удаление антигенов.

Данный раздел не является сферой интересов и компетенций работников тканевых банков и авторского коллектива данного консенсуса и подлежит отдельному анализу.

Таким образом, современное понимание рассмотренных выше вопросов трансплантации лаконично можно обобщить следующей выдержкой:

«Биологические материалы для восстановления дефектов ткани по происхождению делятся на аутогенные (донором является сам пациент), аллогенные (донором является другой человек), ксеногенные (донором является животное)» [60].

Важными терминами, влияющими на понимание механизмов репаративной регенерации при использовании тканей и/или тканевых компонентов, являются также «индуктивность», «кондуктивность», «генность».

- *Индуктивность* – способность ткани или тканевого компонента индуцировать пролиферацию и дифференцировку резидентных мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток окружающих тканей реципиента с образованием прогениторных клеток и развитием тканеспецифичных клеток. Данное свойство было обнаружено у факторов роста.
- *Кондуктивность* – способность к образованию биологической связи между пересаживаемым материалом и/или тканевым компонентом и реципиентным ложем путем адгезии и стимулирования миграции клеток, неоваскулогенеза и поддержания процесса пролиферации разного вида клеток окружающих тканей. Кондуктивными свойствами обладают многие компоненты межклеточного матрикса тканей трансплантатов: коллаген, витронектин, ламинин и т. д.
- *Генность* – способность инициировать рост ткани за счет особых жизнеспособных клеток. В качестве частных примеров можно привести следующие термины:

1. *Остеогенность* – способность инициировать рост костной ткани за счет жизнеспособных остеогенных (порождающих кость) клеток (аутокость);

2. *Гистогенез* (от греч. στή δς – ткань и γένεσις – образование, развитие): 1) развитие тканей, совокупность закономерного протекающих процессов возникновения, существования и восстановления тканей животных организмов с их специфическими в разных органах свойствами; частными формами гистогенеза являются остеогенез (образование костной ткани), хондрогенез (образование и развитие хряща), фиброгенез (образование и распространение соединительной ткани – коллагеновых волокон); 2) совокупность процессов образования и восстановления тканей в ходе индивидуального развития (онтогенеза).

Общие термины иллюстрируют примеры материалов для замещения дефектов костной ткани.

- *Остеоиндуктивные материалы* – материалы, содержащие биологически активные вещества, индуцирующие клетки ложа реципиента (недифференцированные стволовые клетки мезенхимального происхождения или клетки-предшественники остеобластов) дифференцироваться в остеобласты.
- *Остеокондуктивные материалы* – материалы, играющие роль матрицы, на которой формируется кость благодаря прикреплению, пролиферации и дифференцировке недифференцированных клеток в остеобласты с последующим аппозиционным формированием кости на их поверхности.
- *Остеогенные материалы* – материалы, содержащие «живые» клетки «хозяина», способные дифференцироваться в остеобласты и синтезировать основное вещество костной ткани. К остеогенным материалам относят аутокость или тканевые компоненты аллогенного/ксеногенного происхожде-

ния, обогащенные аутогенными костными клетками. При этом понятие «генный» подразумевает «образующий кость», а не «происходящий» из нее.

Весь процесс работы с донорскими тканями можно разделить на 3 основных этапа:

1.1.1) донорство, или донорский этап;

1.1.2) хранение, обработка и стерилизация тканей, или тканевый этап;

1.1.3) клиническое применение, или клинический этап.

Каждый из этих этапов находится в зоне ответственности специалистов разных медицинских профессиональных сообществ и нормативно-правовых регламентов [68, 69].

Донорский этап – этап, направленный на получение донорских тканей, включающий в себя освидетельствование и обследование донора и изъятие тканей [70].

- *Освидетельствование донора* – часть донорского этапа, включающая в себя изучение имеющихся данных (история болезни - анамнез, диагноз, причина и время смерти, данные лабораторной диагностики и т.д.) и визуальный осмотр с целью определения показаний и противопоказаний для возможности донорства тканей.
- *Обследование донора* – лабораторные исследования на наличие/отсутствие таких гемотрансмиссивных инфекций, как вирусный гепатит В, С, вирус иммунодефицита человека, сифилис методами ПЦР и ИФА (за основу взяты нормативные акты по обследованию доноров крови) [66].
- *Изъятие тканей* – процесс получения ткани путем отделения ее от тела донора без ухудшения характеристик, осуществляющийся в соответствии с государственными актами, регулирующими обращение тканей человека, и соответствующими этическими нормами [67].

Тканевый этап – комплекс мероприятий, включающий в себя все процедуры работы с тканями донора с момента транспортировки и карантинизации биоматериала, его модификации, а также консервации и стерилизации тканей или тканевых компонентов с последующим хранением до их использования или утилизации [71].

Тканевый этап подразумевает выполнение всех шагов технологического процесса в лабораторных условиях или с привлечением при необходимости сторонних организаций, например, для радиационной стерилизации.

- *Карантинизация тканей* – мероприятие, включающее в себя хранение тканей и/или тканевых компонентов с запретом выхода на следующие этапы технологического процесса до получения отрицательных результатов обследования на гемотрансмиссивные инфекции и/или бактериологическую контаминацию, направленное на определение возможности дальнейшего использования тканей для изготовления трансплантатов, тканевых компонентов и медицинских изделий.

Метод карантинизации является действенным и надежным способом борьбы с передачей через биоматериал таких гемотрансмиссивных инфекций, как вирусные гепатиты В и С, вируса иммунодефицита человека, сифилиса, а также обеспечения контроля стерильности.

- *Транспортировка донорской ткани и/или ее компонентов* – деятельность, связанная с доставкой ткани и/или ее компонентов от субъектов обращения донорской ткани и/или ее компонентов в медицинские, научные и образовательные организации, а также в организации, осуществляющие производство лекарственных средств и медицинских изделий.

- *Хранение* – содержание биоматериалов в определенных условиях окружающей среды (рН, ионный состав, вязкость и прочие свойства растворов/сред хранения, определенной температуры и др.) и в течение определенного времени с целью дальнейшего распространения и/или применения (постоянное, окончательное хранение) либо в процессе перевозки между различными организациями по заготовке/обработке/хранению биоматериалов [68].

- *Хранение образцов (тканей)* – содержание образцов тканей в определенных условиях окружающей среды. Хранение ткани может быть как кратковременным (на промежуточных стадиях работы, начиная от взятия образца у донора), так и длительным (перед клиническим применением). Методы хранения выбирают в зависимости от того, какие свойства (жизнеспособность, сохранение формы, клеточного состава и т.д.) требуются для конкретного клинического применения. Все эпизоды хранения ткани должны контролироваться и регистрироваться для гарантии сохранения необходимых свойств биоматериалов во время хранения и во избежание перекрестного заражения или потери прослеживаемости [72].

Обобщить приведенные варианты можно следующим образом.

- *Хранение донорской ткани и/или ее компонентов* – деятельность, связанная с обеспечением целостности ткани и ее компонентов, доступности и защиты донорской ткани и/или ее компонентов в целях сохранения их биологических свойств.
- *Модификация биоматериала* – совокупность работ, направленных на придание заготовкам биоматериала целевых характеристик, связанных с обработкой и хранением [68].
- *Консервация* – процесс использования химических веществ, изменения условий окружающей среды и/или других средств во время обработки для предотвращения или замедления биологического или физического разрушения тканей и/или их компонентов [57]. Консервация осуществляется термическим, химическим, радиационным, фильтрационным и/или другими методами с под-

твержденной эффективностью. Примерами способа консервации может служить криоконсервация – консервация с использованием сверхнизких температур для увеличения сроков хранения биоматериала с его предварительной обработкой с помощью добавления криопротекторов [57].

- *Стерилизация* – полное уничтожение микроорганизмов (включая бактерии, грибы, вирусы и прионы) и их спор на различных изделиях, поверхностях и препаратах.
- *Обращение донорской ткани и/или ее компонентов* – деятельность по заготовке, хранению, транспортировке и клиническому использованию донорской ткани и/или ее компонентов, а также по безвозмездной передаче для производства лекарственных средств и/или медицинских изделий, научно-исследовательской работы, образовательного процесса и утилизации.
- *Субъекты обращения донорской ткани и/или ее компонентов* – организации, осуществляющие деятельность в сфере обращения донорской ткани и/или ее компонентов.

Клинический этап – комплекс мероприятий, включающий в себя все виды медицинской деятельности, связанные с пересадкой донорской ткани и/или ее компонентов реципиенту в лечебных целях.

- *Клиническое использование донорской ткани и/или ее компонентов* – медицинская деятельность, связанная с пересадкой донорской ткани и/или ее компонентов реципиенту в лечебных целях [68].

Общий вывод консенсуса.

Представлен межпрофессиональный консенсус специалистов по систематизации и дополнению терминов и определений, используемых в области тканевого донорства и банкирования тканей. Консенсус восполняет дефицит и устраняет противоречия в части применения тканевых трансплантатов и/или тканевых компонентов в реконструктивной хирургии. Унифицирована терминология по происхождению, оценке свойств, основным этапам работы с донорскими тканями, или донорского этапа; хранения, карантинизации, транспортировки, модификации, консервации и стерилизации тканей и/или тканевых компонентов, или тканевого этапа, а также этапа клинического использования.

Учитывая непрерывность накопления информации и актуальность вопросов регулирования деятельности, данный этап работ можно рассматривать, как промежуточный, но крайне важный для регламентации и стандартизации всех этапов работы с тканями доноров, а также создающий платформу для нормативно-правового сопровождения заготовки и использования биологических тканей и/или тканевых компонентов в медицинских целях, в частности в реконструктивной хирургии. Формирование возможности использования биологических тканей (исключая органы) и тканевых компонентов для оказания высокотехнологичной медицинской помощи в рамках профильных хирургических специальностей, в том числе **комбустиологии, офтальмологии, траматологии и ортопедии, сердечно-сосудистой хирургии и т. д.** считаем не только целесообразным, но и необходимым.

Использованные литературные источники:

1. Каракулина ЕВ, Хомяков СМ, Александрова ОА, Лысков ИВ, Шеденко СВ, Готье СВ. Пути совершенствования нормативно-правового регулирования вопросов организации трансплантации (пересадки) органов и(или) тканей человека в Российской Федерации. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2022; 24 (2): 108–118.
2. Закон Российской Федерации от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ».
3. Закон Российской Федерации от 04.05.2011 N 99-ФЗ (ред. от 23.05.2025) «О лицензировании отдельных видов деятельности».
4. Постановление Правительства РФ от 01.06.2021 г. № 852 «О лицензировании медицинской деятельности».
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 738н/3 «Об утверждении перечня учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и(или) тканей человека» от 10.11.2022 г.
6. Закон Российской Федерации от 22.12.1992 г. № 4180 «О трансплантации органов и(или) тканей человека».
7. Готье С.В., Хомяков С.М. Альтернативный подход к формированию перечня учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и тканей человека. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021; 23 (S): 8–9.
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №306н/3 «Перечень органов и(или) тканей человека – объектов трансплантации» от 04.06.2015 г.

9. Готье С.В., Хомяков С.М. Актуализация перечня объектов трансплантации, его унификация с зарубежными классификаторами. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021; 23 (S): 10.
10. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «хирургия трансплантации органов и(или) тканей человека», утвержденный приказом Минздрава России от 31.10. 2012 г. № 567н.
11. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия», утвержденный приказом Минздрава России от 31.10. 2012 г. № 901н.
12. Кирилова И.А. Правовое регулирование работы «костных» банков в Российской Федерации// Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2024. Т. 26. № 1. С. 160-170.
13. Готье С.В., Каракулина Е.В., Хомяков С.М. Предмет порядка оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)». Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2022; 24 (S): 6.
14. Готье СВ, Хомяков СМ. Совершенствование нормативно-правовой базы в области донорства и трансплантации органов и тканей человека на уровне субъекта Российской Федерации. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017; 19 (S):8–9.
15. Готье СВ, Хомяков СМ. Пробелы и коллизии в правовом регулировании донорства и трансплантации тканей в Российской Федерации. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017; 19(S): 16–17.
16. Воробьев КА, Денисов АВ, Головкин КП, Комаров АВ, Хоминцев ВВ, Котлов БН. К вопросу о статусе тканевых трансплантатов и регулировании работы с донорскими тканями в Российской Федерации. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2022; 24 (S): 32.
17. Обеспечение безопасности и контроль качества аллогенных трансплантатов тканей человека // сост. Н.В. Боровкова, И.Н. Пономарев, М.С. Макаров, А.С. Миронов – М.: ГБУЗ «НИИ СП им.Н.В.Склифосовского ДЗМ», – 2022. – 33 с.
18. Sohn HS, Oh JK. Review of bone graft and bone substitutes with an emphasis on fracture surgeries. Biomater Res. 2019 Mar 14;23:9. doi: 10.1186/s40824-019-0157-y.
19. Kubosch EJ, Bernstein A, Wolf L, Fretwurst T, Nelson K, Schmal H. Clinical trial and in-vitro study comparing the efficacy of treating bony lesions with allografts versus synthetic or highly-processed xenogeneic bone grafts. BMC Musculoskelet Disord. 2016 Feb 13;17:77. doi: 10.1186/s12891-016-0930-1.
20. Гольник В.Н., Иванюк А.М., Джухаев Д.А., Золоткина А.Г., Кореньяк Н.А., Батрак Ю.М., Пелеганчук В.А., Павлов В.В. Среднесрочные результаты ревизионного и первичного сложного эндопротезирования тазобедренного сустава с применением импакционной костной пластики дефектов вертлужной впадины. Травматология и ортопедия России. 2025;31(3):20-34. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17701>
21. Torre-Escuredo B., Gómez-García E., Álvarez-Villar S., Bujan J., Ortega M.A. Bone impaction grafting with trabecular metal augments in large defects in young patients: Unravelling a new perspective in surgical technique. BMC Musculoskelet Disord. 2020;21:1-8. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-3017-y>.
22. Rohe S., Dörr N., Böhle S., Matziolis G., Brodt S., Röhner E. Mid-term results in revision hip arthroplasty with impaction bone grafted cup reconstruction for acetabular defects. Sci Rep. 2022;12(1):13322. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17526-z>
23. Xiong L., Li H., Huang X., Jie S., Zhu W., Pan J. et al. Both Acetabular and Femoral Reconstructions with Impaction Bone Grafting in Revision Total Hip Arthroplasty: Case Series and Literature Review. Arthroplast Today. 2023;24:101160. <https://doi.org/10.1016/j.artd.2023.101160>
24. D’Apolito R., Zagra L. Uncemented Cups and Impaction Bone Grafting for Acetabular Bone Loss in Revision Hip Arthroplasty: A Review of Rationale, Indications, and Outcomes. Materials (Basel). 2022;15(10):3728. <https://doi.org/10.3390/ma15103728>.
25. Luis A Aponte-Tinao , Miguel A Ayerza , Jose I Albergo , German L Farfalli Do Massive Allograft Reconstructions for Tumors of the Femur and Tibia Survive 10 or More Years after Implantation? // Clin. Orthop. Relat. Res. - 2020 – 478(3) — P.517-524, DOI: 10.1097/CORR.0000000000000806.
26. De Bruycker M, Verdonk PCM, Verdonk RC. Meniscal allograft transplantation: a meta-analysis. SICOT J. 2017;3:33. doi: 10.1051/sicotj/2017016/
27. Dexter Seow , Youichi Yasui , Eoghan T Hurley , Andrew W Ross , Christopher D Murawski , Yoshiharu Shimozono , John G Kennedy Extracellular Matrix Cartilage Allograft and Particulate Cartilage Allograft for Osteochondral Lesions of the Knee and Ankle Joints: A Systematic Review// Am J Sports Med. 2018 Jun;46(7):1758-1766. DOI: 10.1177/036354651771749
28. Pierce Johnson 1, Daniel K Lee 2 Evidence-Based Rationale for Ankle Cartilage Allograft Replacement: A Systematic Review of Clinical Outcomes // J Foot Ankle Surg. 2015 Sep-Oct;54(5):940-3. doi: 10.1053/j.jfas.2014.12.008. Epub 2015 May 28.

29. Greg F Pereira 1, John R Steele 2, Amanda N Fletcher 2, Ryan D Clement 3, Miguel A Arasa 4, Samuel B Adams 5 Fresh Osteochondral Allograft Transplantation for Osteochondral Lesions of the Talus: A Systematic Review// J Foot Ankle Surg. 2021 May-Jun;60(3):585-591. doi: 10.1053/j.jfas.2021.02.001.
30. Eli T Sayegh 1, Randy Mascarenhas 2, Peter N Chalmers 2, Brian J Cole 2, Nikhil N Verma 2, Anthony A Romeo 2 Allograft reconstruction for glenoid bone loss in glenohumeral instability: a systematic review// Arthroscopy. 2014 Dec;30(12):1642-9. doi: 10.1016/j.arthro.2014.05.007.
31. Chikezie N Okeagu 1, Erin A Baker 1, Nicholas A Barreras 1, Zachary M Vaupel 2, Paul T Fortin 2, Kevin C Baker 1 Review of Mechanical, Processing, and Immunologic Factors Associated With Outcomes of Fresh Osteochondral Allograft Transplantation of the Talus// Foot Ankle Int. 2017 Jul;38(7):808-819. DOI: 10.1177/1071100717697649
32. Goetz G, de Villiers C, Sadoghi P, Geiger-Gritsch S. Allograft for Anterior Cruciate Ligament Reconstruction (ACLR): A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term Comparative Effectiveness and Safety. Results of a Health Technology Assessment. Arthrosc Sports Med Rehabil. 2020 Nov 13;2(6):e873-e891. doi: 10.1016/j.asmr.2020.07.003
33. Troy A. Roberson, Jeffrey T. Abildgaard, Douglas J. Wyland, Paul C. Siffri, Stephen P. Geary, Richard J. Hawkins, John M. Tokish Proprietary Processed” Allografts: Clinical Outcomes and Biomechanical Properties in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction// The American Journal of Sports Medicine— 2017— 45(2)— 036354651668754, DOI:10.1177/0363546516687540
34. Chao Zeng, Shu-guang Gao, Hui Li, Tuo Yang, Wei Luo, Yu-sheng Li, Guang-hua Lei Autograft Versus Allograft in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials and Systematic Review of Overlapping Systematic Reviews // Arthroscopy - 2016 — 32(1) — P. 153-163.e18, DOI: 10.1016/j.arthro.2015.07.027.
35. Shuai Yi Wang, Chi Zhang, You Zhi Cai, Xiang Jin Lin Autograft or Allograft? Irradiated or Not? A Contrast Between Autograft and Allograft in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Meta-analysis // Arthroscopy - 2018 — 34(12) — P. 3258-3265, DOI: 10.1016/j.arthro.2018.06.053.
36. Filippo Migliorini, Andrea Pintore, Francesco Oliva, Jörg Eschweiler, Andreas Bell, Nicola Maffulli Allografts as alternative to autografts in primary posterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and metaanalysis // Knee Surgery, Sports Traumatology, 2023 Jul;31(7):2852-2860. doi: 10.1007/s00167-022-07258-y.
37. Paggiaro AO, Bastianelli R, Carvalho VF, Isaac C, Gempelli R. Is allograft skin, the gold-standard for burn skin substitute? A systematic literature review and meta-analysis. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2019 Aug;72(8):1245-1253. doi: 10.1016/j.bjps.2019.04.013.
38. Kua EHJ, Goh CQ, Ting Y, Chua A, Song C. Comparing the use of glycerol preserved and cryopreserved allogenic skin for the treatment of severe burns: differences in clinical outcomes and in vitro tissue viability. Cell Tissue Bank 2012;13(2):269–79.
39. Gomez M, Cartotto R, Knighton J, Smith K, Fish JS. Improved survival following thermal injury in adult patients treated at a regional burn center. J Burn Care Res 2008;29(1):130–7.
40. Wasiak J, Cleland H, Campbell F, Spinks A. Dressings for superficial and partial thickness burns. Cochrane Database Syst Rev 2013(3):CD002106.
41. Liu B, Liu W, Jiang R, Yang J, Li G, Zou P. Application of combination of xenoskin with delayed microsin in extensively burned patients. J Cent South Uni 2016;41(11):1202–7, c StrataGraft® [Centanni JM, Straseski JA, Wicks A, et al. StrataGraft skin substitute is well-tolerated and is not acutely immunogenic in patients with traumatic wounds: results from a prospective, randomized, controlled dose escalation trial. Ann Surg 2011;253(4):672–83.
42. Hansbrough JF, Mazingo DW, Patrick Kealey G, Davis M, Gidner A, Gentzkow GD. Clinical trials of a biosynthetic temporary skin replacement, dermagraft-transitional covering, compared with cryopreserved human cadaver skin for temporary coverage of excised burn wounds. J Burn Care Rehabil 1997;18(1 pt 1):43–51.
43. Sullivan T, Smith J, Kermode J, McIver E, Courtemanche DJ. Rating the burn scar. J Burn Care Rehabil 1990;11(3):256–60.
44. Waymack P, Duff RG, Sabolinski M. The effect of a tissue engineered bilayered living skin analog, over meshed split-thickness autografts on the healing of excised burn wounds. The Apligraf Burn Study Group. Burns 2000;26(7):609–19/
45. Ellis C V, Kulber DA. Acellular dermal matrices in hand reconstruction. Plast Rec.
46. Medina Carlos A., Pietro Paul A., Whitted R. Wayne, Penalver Manuel MD. The Use of Dura Mater Allografts For Abdominal Sacral Colpopexy: The University of Miami Experience. Journal of Pelvic Surgery 8(5):p 247-251, September 2002.
47. Носова МА, Березина ДД, Волова ЛТ, Шаров АН, Трунин ДА, Постников МА. Эффективность применения аллогенной dura mater для превентивного хирургического лечения образования одиночных и множественных рецессий десны перед ортодонтическим лечением несъемной ортодонтической техникой: клиническое исследование// Пародонтология. 2021;26(4):317-326. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-4-317-326>

48. Кирилова И.А., Алейник Д.Я., Басанкин И.В., Божкова С.А., Боровкова Н.В., Воробьев К.А., Гилевич И.В., Дугинова М.В., Козловских О.В., Макаров М.С., Мушкин А.Ю., Николаев Н.С., Овсянкин А.В., Овчинников Е.Н., Пелеганчук В.А., Пономарев И.Н., Рябых С.О., Смоленцев Д.В., Шангина О.Р., Черданцева Л.А., Корыткин А.А. Терминология и понятийный аппарат тканевого донорства и банкирования тканей: междисциплинарный консенсус экспертов (часть 1) // Хирургия позвоночника. 2023. Т. 20. № 4. С. 92–98. DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2023.4.92-98>.
49. Островский А.В. Остеопластические материалы в современной пародонтологии и имплантологии // Новое в стоматологии. 1999. № 6. С. 39–52.
50. Сергеев Ю.Д., Поспелова С.И. Современное состояние и проблемы правового регулирования донорства и трансплантации органов и тканей человека // Медицинское право. 2013. № 1. С. 3–9.
51. Кирилова И.А. Анатомо-функциональные свойства кости как основа создания костно-пластических материалов для травматологии и ортопедии. М., 2019.
52. Корж Н.А., Кладченко Л.А., Малышкина С.В., Тимченко И.Б. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль биологической фиксации и остеоинтеграции в реконструкции кости // Ортопедия, травматология и протезирование. 2005. № 4. С. 118–127.
53. Корж Н.А., Радченко В.А., Кладченко Л.А., Малышкина С.В. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль индукции и кондукции в остеогенезе // Ортопедия, травматология и протезирование. 2003. № 2. С. 150–157.
54. Биосовместимые материалы: учебное пособие / под ред. В.И. Севастьянова, М.П. Кирпичникова. М., 2011.
55. Справочник международных терминов, применяемых в биомедицине / под ред. акад. В.А. Ткачука. М., 2019.
56. Федеральный закон Российской Федерации от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» [Electronic resource]. URL: <https://base.garant.ru/71427992/?ysclid=lps4rlt7ib178337383> (дата обращения: 30.10.2023).
57. Федеральный закон Российской Федерации от 20.07.2012 г. № 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов» [Electronic resource]. URL: <https://base.garant.ru/70204234/?ysclid=lps4u4a6bj447876953> (дата обращения: 30.10.2023).
58. Правовое регулирование трансплантации в Российской Федерации: научно-практическое пособие / отв. ред. Н.В. Путило. М., 2019.
59. Кирилова И.А., Алейник Д.Я., Басанкин И.В., Божкова С.А., Боровкова Н.В., Бурцев А.В., Виссарионов С.В., Воробьев К.А., Гилевич И.В., Гузюкина С.А., Козловских О.В., Кулакова К.В., Макаров М.С., Мушкин А.Ю., Назаренко А.Г., Николаев Н.С., Овсянкин А.В., Овчинников Е.Н., Пелеганчук В.А., Пономарев И.Н., Рябых С.О., Смоленцев Д.В., Тихилов Р.М., Шангина О.Р., Черданцева Л.А., Корыткин А.А. Терминология и понятийный аппарат тканевого донорства и банкирования тканей: междисциплинарный консенсус экспертов (часть 2) // Хирургия позвоночника. 2024. Т. 21. № 1. С. 1–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2024.1.1-8>.
60. Кирилова И.А., Анастасиева Е.А., Губина Е.В., Черданцева Л.А. Замещение аллокостью дефектов костной ткани при доброкачественных опухолях и опухолеподобных заболеваниях: Новосибирск, 2021.
61. Тарантул В.З. Толковый биотехнологический словарь: русскоанглийский. М., 2009.
62. American Association of Tissue Banks. Standards for Tissue Banking, 14th Edition. Revision on January 31, 2020. [Electronic resource]. Available at: <https://a498c38321542e3afc7a6340203f328f3cd60aa87439c450317d.ssl.cf2.rackcdn.com>
63. Манько В.М., Девришов Д.А. Ветеринарная иммунология. Фундаментальные основы: М., 2011.
64. Большая медицинская энциклопедия / глав. ред. акад. Б.В. Петровский. Изд. 3-е. М., 1975. Т. 2. С. 12.
65. Кирилова И.А., Фомичев Н.Г. Вопросы репаративной регенерации в вертебрологии: исторический обзор работ учеников профессора Я.Л. Цивьяна // Хирургия позвоночника. 2020. Т. 17. № 4. С. 102–112.
66. Консервирование и трансплантация тканей и органов / под ред. проф. Г. Крыстинова. София, 1975.
67. Регенеративная медицина Alloplant® / под ред. Э.Р. Мулдашева. Уфа, 2014.
68. Миронов А.С., Боровкова Н.В., Макаров М.С., Пономарев И.Н., Андреев Ю.В. Банки тканей. Мировой опыт. История развития и современные подходы // Трансплантология. 2021. Т. 13. № 1. С. 49–62.
69. Воробьев К.А., Шангина О.Р., Загородний Н.В., Смоленцев Д.В. Проблемы организации донорства, трансплантации и банкирования тканей в Российской Федерации // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020. Т. 22. № 5. С. 21–22.
70. Савельев В.И., Корнилов Н.В., Калинин А.В. Актуальные проблемы трансплантации тканей. СПб., 2001.
71. Обеспечение безопасности и контроль качества аллогенных трансплантатов тканей человека / сост. Н.В. Боровкова, И.Н. Пономарев, М.С. Макаров, А.С. Миронов. М., 2022.
72. Акопян Ж.А., Габбасова Л.А., Сурина Е.Р. Справочник международных терминов, применяемых в биомедицине. М., 2019.

Авторский коллектив:

Под руководством Президента Межрегиональной общественной организации «Общество регенеративной травматологии и ортопедии»:

1. Загородний Николай Васильевич, Академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, руководитель клиники эндопротезирования ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Российского университета дружбы народов, Заслуженный врач Российской Федерации, Заслуженный деятель науки РФ.

Группа экспертов — разработчиков:

2. Ирина Анатольевна Кирилова, д-р мед. наук, доцент, заместитель директора, Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, Россия, 630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17, ORCID: 0000-0003-1911-9741, IKirilova@niito.ru;

3. Алейник Диана Яковлевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник научной лаборатории клеточных технологий, НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий, Приволжский исследовательский медицинский университет, Россия, 603081, Нижний Новгород, ул. Медицинская, 1, ORCID: 0000-0003-1482-4281, daleynik@yandex.ru;

4. Божкова Светлана Анатольевна, д-р мед. наук, руководитель научного отделения, заведующая отделением клинической фармакологии, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Россия, 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8, ORCID: 0000-0002-2083-2424, clinpharm-rniito@yandex.ru;

5. Боровкова Наталья Валерьевна, д-р мед. наук, заведующая научным отделением биотехнологий и трансфузиологии, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Россия, 129090, Москва, Большая Сухареvская пл., 3; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, ORCID: 0000-0002-8897-7523, borovkovanv@yandex.ru;

6. Бурцев Александр Владимирович, д-р мед. наук, директор, Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г. И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия, 640014, Курганская обл., Курган, ул. Ульяновой, 6, ORCID: 0000-0003-4235-5048, office@rncvto.ru;

7. Воробьев Константин Александрович, канд. мед. наук, научный сотрудник научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, ORCID: 0000-0001-5757-2841, vorobyov_doc@mail.ru;

8. Гилевич Ирина Валерьевна, канд. мед. наук, заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского, Россия, Краснодар, ORCID: 0000-0002-9766-1811, giliv@list.ru;

9. Гузюкина Светлана Анатольевна, заведующая клинко-диагностической лабораторией, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Смоленск, Россия, 214031, г. Смоленск, пр. Строителей, 29, ORCID: 0000-0001-6753-278X, sguzykina@yandex.ru;

10. Егорихина Марфа Николаевна - канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лабораторией регенеративной медицины НИИ ЭОиБМТ (НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий), ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Нижний Новгород, egorihina.marfa@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-8815-965>;

11. Козловских Ольга Владимировна, врач-трансфузиолог, заведующая кабинетом трансфузиологии, координатор госпитального костного банка, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Россия, 656045, Барнаул, ул. Ляпидевского 1/3, ORCID: 0009-002-2834-385X, olya_242@mail.ru;

12. Кулакова Ксения Владимировна, канд. биол. наук, научный сотрудник группы консервации тканей, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, ORCID: 0000-0001-8529-1326, kulakova-k@yandex.ru;

13. Макаров Максим Сергеевич, канд. биол. наук, старший научный сотрудник отделения биотехнологий и трансфузиологии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Россия, 129090, Москва, Большая Сухареvская пл., 3, ORCID: 0000-0002-2184-2982, mcsimmc@yandex.ru;

14. Мушкин Александр Юрьевич, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, руководитель центра патологии позвоночника, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Россия, 194064, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 32, ORCID: 0000-0002-1342-3278, aymushkin@mail.ru;

15. Николаев Николай Станиславович, д-р мед. наук, проф., главный врач, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Россия, 428020, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 33, ORCID: 0000-0002-1560-470X, nikolaevns@mail.ru;

16. Овчинников Евгений Николаевич, канд. биол. наук, заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова, Россия, 640014, Курган, ул. М. Ульяновой, 6, ORCID: 0000 0002 5595 1706, omu00@list.ru;

17. Пономарев Иван Николаевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения биотехнологий и трансфузиологии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., 3, ORCID: 0000-0002-2523-6939, PonomarevIN@sklif.mos.ru;

18. Рябых Сергей Олегович, д-р мед. наук, проф., руководитель отдела травматологии и ортопедии, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2, ORCID: 0000-0002-8293-0521, rso@mail.ru;

19. Смоленцев Дмитрий Владимирович, научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10, ORCID: 00000001-5386-1929, smolentsevdv@cito-priorov.ru;

20. Хоминец Владимир Васильевич, д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН полковник медицинской службы, начальник кафедры (начальник клиники) военной травматологии и ортопедии — главный травматолог МО РФ, Россия, Санкт-Петербург, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9391-3316>, E-mail: khominets_62@mail.ru;

21. Хубутия Могели Шалвович, академик РАН, проф., д-р мед. наук, президент ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Россия, Москва, ORCID: 000-0002-0746-1884, khubutiyams@sklif.mos.ru;

22. Черданцева Лилия Александровна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией заготовки и консервации биотканей, Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, Россия, 630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17, ORCID: 0000-0002-4729-3694, cherdanceff@yandex.ru;

23. Шангина Ольга Ратмировна, д-р мед. наук, проф., заместитель генерального директора, Всероссийский центр глазной и пластической хирургии, Россия, 450075, Уфа, ул. Зорге 67/1, ORCID: 0000-0003-1686-1254, aloolga@mail.ru.

Авторы, поддерживавшие разработку и обсуждение, и рецензирование консенсуса:

24. Виссарионов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, проф., член-корреспондент РАН, директор, Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера, Россия, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0003-4235-5048, www.rosturner.ru;

25. Котенко Константин Валентинович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», заслуженный врач Российской Федерации, Москва, nrcs@med.ru;

26. Назаренко Антон Герасимович, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, директор, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Россия, Москва, ORCID: 000-0003-1314-2887, nazarenkoag@cito-priorov.ru;

27. Тихилов Рашид Муртузалиевич, д-р мед. наук, проф., член-корреспондент РАН, вице-президент Ассоциации травматологов-ортопедов России, директор, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена, Россия, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0003-0733-2414; info@rnii.ru.

28. Басанкин Игорь Вадимович, д-р мед. наук, доцент, заведующий нейрохирургическим (вертебрологическим) отделением № 3, Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Россия, Краснодар, ORCID: 00000003-3549-0794, basankin@rambler.ru;

29. Басок Юлия Борисовна, д.б.н., зав. отд. Биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, priemtranspl@yandex.ru;

30. Деев Роман Вадимович, к.м.н., заведующий лабораторией морфологии и патологии опорно-двигательного аппарата Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Государственного научного центра Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, romdey@gmail.com;

31. Еремин Илья Игоревич, к.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского», Москва, eremin.ii@med.ru;

32. Корыткин Андрей Александрович, канд. мед. наук, директор, Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, Россия, Новосибирск, ORCID: 0000-0001-9231-5891, andrey.korytkin@gmail.com;

33. Овсянкин Анатолий Васильевич, канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии с военно-полевой хирургией, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Россия, Смоленск, ORCID: 0000-0002-0779-091X, contacts@orthosmolensk.ru;

34. Пелеганчук Владимир Алексеевич, д-р мед. наук, проф., главный врач, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Россия, Барнаул, ORCID: 0000-0002-2386-4421, pva-barnaul@yandex.ru;

35. Страхов Максим Алексеевич, к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Института хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; доцент кафедры травматологии и ортопедии АПО ФНКЦ ФМБА России, Москва, kt8@inbox.ru;

Профилактическая и патогенетическая хирургия. Консенсус

Консенсус прошел общественное обсуждение на V Конгрессе Ортобиология 2024
«Консенсусы в клинической практике» 19,20 апреля 2024 года

Межрегиональная общественная организация
«Общество регенеративной травматологии и ортопедии» – ОРТО

Общероссийская Общественная Организация «Ассоциация травматологов-ортопедов России» – АТОР
«Медицинская ассоциация специалистов по лечению и изучению остеонекроза» – МАПО

Цель консенсуса

Дать понятийное определение новому направлению в хирургии остеоартрита (ОА) – «Профилактической и патогенетической хирургии» (ППГХ). Обозначить основные критерии отнесения хирургического метода к данному направлению. Сформировать классификацию методов профилактической и патогенетической хирургии. При обсуждении результатов применения методов ППГХ отразить сведения по определению и характеристике методов, обозначить механизм действия, биологические эффекты. Согласовать объединяющий документ по методам ППГХ, в котором привести данные о клинической эффективности и безопасности ППГХ, особенностях предоперационной подготовки, тактике оперативного вмешательства, послеоперационной реабилитации, научных и клинических перспективах дальнейшего изучения. Отрастить показания и противопоказания к применению хирургических методов ППГХ, обозначить юридические основы для широкого внедрения ППГХ в клиническую практику.

Актуальность проблемы:

Остеоартрит — самое частое хроническое прогрессирующее заболевание суставов, представляющее собой серьезную общемедицинскую и социальную проблему, приводящее к огромным экономическим затратам в связи с высокой распространенностью и тяжестью поражения опорно-двигательного аппарата [1].

В России распространенность ОА достигает 13% и наблюдается дальнейший ее рост. Долгое время ОА рассматривался как неизбежный процесс, связанный только с возрастом, или как болезнь изнашивания гиалинового хряща, т.е. дегенеративное, а не воспалительное заболевание. В последнее время стало понятно, что воспаление играет существенную роль и в инициации ОА и в его прогрессии. Клетки всех тканей сустава (хондроциты, синовиоциты и пр.) продуцируют широкий спектр провоспалительных цитокинов, вызывая и поддерживая субклиническое воспаление [2,3,4,5,6,7].

Расширение знаний о патогенезе болезни привело к созданию нового определения: «Остеоартрит – заболевание суставов, при котором возникают клеточный стресс и деградация экстрацеллюлярного матрикса при макро- и/или микро- повреждениях, активирующих ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая, провоспалительные пути иммунной си-

стемы». Однако первоначально изменения происходят на молекулярном уровне вследствие ненормального метаболизма в тканях сустава с последующими анатомическими и физиологическими нарушениями, захватывающими все ткани сустава: деградация хряща, ремоделирование кости, образование остеофитов, воспаление, потеря нормальной функции сустава, приводящими к развитию заболевания [8,9,10,14].

Крупные суставы нижних конечностей в значительной степени определяют функцию опоры и перемещения, биомеханику походки и ходьбы. Патология любого из этих суставов неизбежно приводит к нарушению функции смежных суставов. Состояние коленного сустава влияет на функцию голеностопного и тазобедренных суставов, а патология последнего сказывается на ходьбе и определяет механические условия основной стойки.

По современным данным заболевания суставов приводят к ухудшению вискозуплементации суставных хрящей, усилению негативных свободнорадикальных реакций, накоплению провоспалительных цитокинов в суставных тканях. Выявлены также неблагоприятные изменения в субхондральной кости, значительное повышение внутрикостного давления в образующих пораженный сустав костях [11].

Патогенетические механизмы хондромалиции при ОА можно свести к основному фактору - хронической перегрузке хряща на фоне нарушенного его диффузного питания. При этом возникает локальное повреждение поверхностного хряща, его стирание и обнажение субхондрального слоя кости на участках гиперпрессии. В зонах гиперпрессии образуются очаги кистевидной перестройки и реактивного склероза. Метаболиты распада клеточных элементов хряща обуславливают реактивный синовит. Кроме того, важная роль в развитии и прогрессировании ОА суставов нижних конечностей принадлежит биомеханическим нарушениям равновесия нагрузки на суставные поверхности головки бедра, мыщелков бедренной, большеберцовой костей и надколенника. [12].

Показаниями к эндопротезированию являются тяжелые формы одно- и двусторонней патологии суставов с утратой двигательной и опорной функции суставов на фоне выраженного болевого синдрома. Однако, на сегодняшний день исходы эндопротезирования

не всегда удовлетворяет как пациентов, так и оперирующих врачей травматологов-ортопедов. За последние годы отмечается рост ревизионных, повторных операций по имплантации суставов, в связи с развитием болевого синдрома и нестабильности компонентов протезов. По данным исследователей частота неудовлетворительных результатов и умеренно выраженной боли после первичного эндопротезирования коленного сустава составляет примерно 13% через 1 год и до 20, 5% к семи годам после операции. [12,13].

Актуальным становится - как можно дольше сохранить собственный сустав при условии обеспечения его безболезненного функционирования. Все чаще ортопеды возвращаются к оправдавшему себя рутинным классическим ортобиологическим методам лечения ОА, таким, как микрофрактурирование (туннелизация) субхондральной кости и высокие околосоуставные остеотомии. Из новых ортобиологических методик широко применяется аутологичная мозаичная хондропластика, хондропластика индуцированный матрицей с применением биоматериалов и факторов роста, гибридная костно-хрящевая аутопластика дефектов хряща, культивирование клеток, тканевая инженерия, и др. [12,13].

В течение последних десятилетий в России и в мире появились новые хирургические решения, направленные на профилактику прогрессирования ОА, купирование болевого синдрома, отсрочку эндопротезирования. Многие из этих хирургических методов имеют российские корни, и появление их связано с российскими историческими разработками, научной работой, экспериментами, клиническим опытом. Экспертная группа считает, целесообразным объединение этих хирургических методов в единую группу «Профилактической и патогенетической хирургии» опорно-двигательного аппарата.

Определение

«Профилактическая и патогенетическая хирургия» опорно-двигательного аппарата –хирургические технологии, направленные на вмешательство в патогенез остеоартрита крупных суставов, с целью уменьшения влияния на пациента этиопатогенетических факторов, замедление прогрессирования ОА, улучшение клинической картины заболевания (купирование болевого синдрома и восстановление биомеханики движений конечности), и улучшение качества жизни пациентов.

Общее понятие о профилактической и патогенетической хирургии

Технологии ППГХ имеют ортобиологическую направленность на активацию внутренних резервов пациента, в том числе клеточные и тканевые механизмы биорегуляции, стимуляцию регенерации и замедление катаболизма в тканях, поэтому являются объектом регенеративной травматологии и ортопедии – Ортобиологии.

Предполагается, что ППГХ методы могут в той, или иной степени могут влиять на следующие звенья патогенеза ОА

- Устранение факторов риска возникновения ОА
- Уменьшение или купирование воспаления, реактивного синовита
- Уменьшение клеточного стресса и деградации экстрацеллюлярного матрикса, хряща, субхондральной кости
- Устранение метаболических нарушений в хондроцитах, синовиоцитах, остеоцитах; сдерживание апоптоза хондроцитов
- Улучшение ремоделирования кости, замедление образования остеофитов
- Восстановление нормальной биомеханики суставов, устранение дисбаланса механических напряжений суставной поверхности
- Восстановление виско-supplementации, амортизирующих способностей хряща и синовиальной жидкости
- Устранение локальной гипоксии, микроциркуляторного стаза, венозной гипертензии
- Замедление формирования зон структурного поражения субхондральной кости и хряща
- Уменьшение потери минерального компонента сустава: гидроксиапатита, и других минералов
- Сдерживание формирования деформации суставных поверхностей, снижение высоты хряща, хондромализий

Предполагается, что ППГХ методы могут в той, или иной степени могут улучшать следующие клинические и диагностические показатели

- Уменьшать или купировать болевой синдром
- Улучшать биомеханику (функцию) пораженной конечности
- Снижать количество рецидивов (усиление болевого синдрома, синовита) в течение срока не менее 12 месяцев с момента использования хирургического метода
- Отсрочка операции тотального эндопротезирования, без создания сложностей выполнения последней, в случае принятия решения о проведении эндопротезирования
- Объективно улучшать качество жизни пациента
- Замедлять скорость сужения суставной щели и сохранять структуру сустава при верификации лучевыми методами диагностики

Лечебные эффекты от применения ППГХ методов направлены всегда на один конкретный сустав, но с позиции комплексной биомеханики могут способствовать восстановлению здоровья и функции всей конечности и/или позвоночника. Системного эффекта на весь организм пациента ППГХ методы не демонстрируют. В связи с этим, можно говорить о локальном клиническом эффекте конкретного метода ППГХ, который может значительно влиять на качество жизни пациента.

Классификация и направления профилактической и патогенетической хирургии

Рассмотрение некоторых оперативных вмешательств в контексте ППГХ поможет оптимизировать

алгоритмы хирургического лечения пациентов на ранних стадиях ОА, и обратить внимание медицинского сообщества на малораспространенные операции, имеющие начальную доказательную базу эффективности и безопасности, а также оптимизировать хирургическую технику.

Потенциальными методами ППГХ могут быть хорошо зарекомендовавшие хирургические вмешательства. В качестве методов ППГХ могут потенциально рассматриваться:

- Микрофрактурирование (туннелизация) субхондральной кости
- Селективная эмболизация ветвей подколенной артерии
- Корригирующие бедренные и тибialные остеотомии
- Периацетабулярная остеотомия при диспластическом ОА
- Аутологичная мозаичная хондропластика
- Хондропластика индуцированный матрицей (скаффолд) с применением биоматериалов и факторов роста
- Гибридная костно-хрящевая аутопластика дефектов хряща
- Тканеинженерная хондропластика с использованием культивированных клеток (сфероидов)
- Реконструктивные операции на крупных суставах с восстановлением функциональной целостности внутрисуставных образований
- Реконструктивные операции на тазобедренном суставе при фемороацетабулярном импиджменте

Каждый из перечисленных хирургических методов лечения может быть в будущем объектом общего консенсуса по ППГХ, либо быть представленным самостоятельным консенсусом.

В настоящий консенсус по методам ППГХ включены виды 3 хирургических вмешательств:

- Метод электростимуляции остеорепаляции
- Разгрузочная остеотомия малоберцовой кости
- Артро-медулярное шунтирование

Метод электростимуляции остеорепаляции

Определение:

Хирургическое вмешательство, в ходе которого выполняется туннелизация субхондральной кости и имплантируется электростимулятор остеорепаляции, может быть выполнено в любой травматолого-ортопедической клинике, оснащенной электронно-оптическим преобразователем. Хирургическое вмешательство является простым, безопасным, малоинвазивным, с минимальными рисками осложнений. Эта операция направлена на купирование болевого синдрома, увеличение объема движений в пораженном суставе, торможение прогрессирования остеоартрита и улучшение качества жизни. Применение этого хирургического метода может не только сократить затраты

на лечение заболевания, но и сделать его возможным для групп пациентов, которым по различным причинам невозможно выполнить эндопротезирование тазобедренного сустава. Предлагаемый способ лечения с применением стабилизированных носителей электрического заряда создаёт возможность «доставить» электрическое поле непосредственно в зону воспалительных и дегенеративно-дистрофических изменений на длительный срок без обременения пациента и врача, свойственных для токовых и импульсных электростимуляторов.

Имплантат электростимулятор остеорепаляции (имплантат ЭСО) представляет собой цилиндрический стержень из тантала, имплантируемый в эпифиз кости пораженного сустава.

Имплантат ЭСО имеет рабочую часть (часть стержня без резьбы) и головку с резьбой. На торце головки имплантата ЭСО расположено углубление под шестигранную отвертку (паз). На поверхности имплантата ЭСО сформирован анодный оксид (АО) тантала в электростатическом состоянии.

Электростатическая разность потенциалов ($U_э$) между внешней поверхностью АО и танталом в любой точке поверхности закругленного торца Имплантата ЭСО и на расстоянии до 5 мм от него составляет не менее 45 ± 2 В (значение $U_{эmax}$) и далее может снижаться по направлению к резьбе. Это значение $U_{эmax}$ создает отрицательный заряд внешней поверхности АО с плотностью (σ) не менее $(3,6 \pm 0,2) \cdot 10^{-2}$ Кл/м².

Классификация:

Разработана линейка имплантатов электростимуляции остеорепаляции.

Имплантаты отличаются по длине и диаметру:

15, 17, 20мм – 2мм;

27, 32, 37, 42, 47, 52мм – 3мм;

60, 70, 80, 90, 100, 110, 120мм – 4мм).

Имплантат ЭСО выбирается в зависимости от размера сустава и расстояния от поверхности сустава до очага воспалительных и дегенеративно-дистрофических изменений с учетом инструкции по предоперационному планированию.

В результате исследования стимуляторы остеорепаляции были признаны экспертизой Росздравнадзора эффективными и безопасными и зарегистрированы в установленном порядке.

Принцип биологического действия:

Электрическое поле у поверхности электрета поляризует ближайшие к поверхности электрета слои клеток и полярные молекулы среды организма, это прежде всего молекулы воды, обладающие большим дипольным моментом, а также смещает гидратированные ионы среды (например, Na^+ , K^+ , Cl^- и другие). Полярные молекулы межклеточной среды, ориентированные полем электрета, и смещенные ионы формируют отрицательный заряд у поверхности клеток со стороны электрета. Поле этого заряда также воз-

действует на клетку. За счет ориентации полярных молекул такое поляризованное состояние среды может распространяться на значительные расстояния, оказывая поляризующее действие на удаленные клетки. Поляризованные электрическим полем клетки, входящие в структуру различных тканей организма, связаны биохимически, биоэлектрически и механически с другими клетками, входящими в структуру этих тканей, а также соседних тканей и систем, связанных функционально. Под действием электрического поля изменяется функциональное состояние клеток организма. Нейрогуморальные и рефлекторные регуляторные механизмы приводят к функциональным изменениям в соответствующих тканях и органах, что является основой лечебного эффекта, обусловленного комплексным улучшением обменных процессов в организме.[15]

Авторы описывают биоэлектrogenез, как часть сложной сигнальной системы, поддерживающий нормальное реструктурирование кости. Воздействие электростатического поля электрета при остеоартрите - патогенетически обосновано и связано с компенсацией клеточного электретного состояния и поддержкой клеточного метаболизма, активацией процессов репаративного хондро- и остеогенеза. Для осмысления механизма положительного действия электрического поля электрета при дегенеративных поражениях суставов необходимо проведение дополнительных исследований для установления показаний к применению, выявлению возможных осложнений, составлению оптимального протокола лечения данного метода.[16]

В работе исследовали способность мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК) костного мозга больного остеоартрозом дифференцироваться в остеогенном и хондрогенном направлениях под воздействием электрического поля электрета, созданного на основе анодного оксида тантала. Показано, что в присутствии образцов с анодным оксидом в электретном состоянии в ММСК костного мозга интенсифицируются процессы синтеза белковых маркеров дифференцировки. Проведено сравнение воздействия электретов с равномерным и линейным распределением заряда по поверхности. В процессе остеогенной дифференцировки ММСК значительно усиливали экспрессию остеокальцина и коллагена I типа. В процессе хондрогенной дифференцировки обнаружено усиление экспрессии агрекана и коллагена II типа. Наиболее ярко эти признаки были выражены при воздействии на клетки образцов электрета с распределением заряда по поверхности, близким к линейному. [17,18]

Электрическое поле электрета на основе анодного оксида тантала с отрицательным зарядом внешней поверхности ускоряет процессы остеорепаляции и снижает активность туберкулезного воспаления при хирургическом лечении экспериментального туберкулезного остита.[19]

Проведен аналитический обзор публикаций по стимуляции остеогенеза при лечении некоторых ортопедотравматологических патологий. Согласно фундаментальным исследованиям, стимулирующий эффект постоянного тока состоит в стимуляции дифференцировки и пролиферации остеобластов, в стимуляции дифференцировки стволовых клеток, в основном — мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и жировой ткани в остеогенном направлении. Клинический опыт показывает, что технология прямого воздействия постоянным током на кость наиболее эффективна для стимуляции остеорепаляции. Безопасность технологии может быть достигнута, если в качестве электрода использовать имплантируемые по медицинским показаниям металлические изделия и имплантаты. Делается заключение о перспективности метода, требующего уточнения по показаниям и режимам применения.[20]

Описание установки электретного стимулятора остеорепаляции:

Требования к медучреждению.

- Условия стационара, или дневного стационара
- Наличие лицензии у ЛПУ по «травматологии и ортопедии» и «анестезиология-реаниматология»
- Наличие оборудования и персонала для проведения анестезии
- Наличие операционной для проведения хирургических вмешательств, оснащенной электронно-оптическим преобразователем, или другим рентгенологическим оборудованием и средствами защиты персонала
- Наличие хирургического набора инструментов для установки имплантата ЭСО
- Набор имплантатов ЭСО, отличных по длине и диаметру
- Экономически обоснованная возможность оперативного вмешательства (средства ОМС, ДМС, платные услуги)

Показания к использованию электретного стимулятора остеорепаляции:

В соответствии с инструкцией имплантат ЭСО может использоваться в лечении:

- Псориатические артропатии
- Генерализованные формы остеоартрита
- Остеоартрит коленного сустава
- Остеоартрит тазобедренного сустава
- Остеоартрит первого запястно-пястного сустава
- Остеоартрит других локализаций
- Хондромалиция надколенника
- Идиопатический асептический некроз кости
- Вторичный остеонекроз
- Юношеский остеохондроз (остеохондропатия) головки бедренной кости [Легга-Кальве-Пертеса]
- Врожденный вывих бедра односторонний и двусторонний
- Врожденная деформация коленного сустава
- Симптоматическое лечение болевого синдрома и нарушений функции сустава [21]

Противопоказания к установке электростимулятора остеорепаляции:

- Злокачественные новообразования в области хирургического вмешательства;
- Гнойно-воспалительные процессы в области хирургического вмешательства;
- Угрожающие жизни состояния пациента в остром периоде.[21]

Предоперационное планирование.

Предоперационное планирование необходимо для определения размера стимулятора остеорепаляции, ориентиров необходимых для правильной установки имплантата, подготовки оборудования и инструментов. Предоперационная разметка положения имплантата позволяет хирургу во время операции проконтролировать точность выполнения своих действий.

При планировании операции необходимо иметь обзорную рентгенограмму обоих суставов с определенным увеличением, которое определяется расстоянием от трубки рентген-аппарата до снимаемого объекта с помощью маркеров.

На рентгенограммах пораженного сустава выполняются построения и измерения в следующем порядке:

- определить проекционное изображение путем измерения маркера (маркер расположить на коже на уровне пораженного сустава)
- наложить шаблон имплантата на изображение сустава, чтобы он максимально перекрывал очаг поражения, а головка с резьбой входила в кортикальный слой кости
- отметить контур подходящего исполнения имплантата на рентгенограмме
- фиксировать размеры подходящего исполнения имплантата

Хирургическая техника.

Установка имплантата ЭСО осуществляется с помощью специального комплекта инструментов с интраоперационным применением электронно-оптического преобразователя, что идеально для минимально-инвазивной техники хирургического вмешательства.

Положение больного на ортопедическом столе определяется локализацией пораженного сустава. В случае тазобедренного и коленного сустава на спине. Ортопедическая укладка конечности не является обязательной. После обработки операционного поля под контролем электронно-оптического преобразователя (в прямой и аксиальной проекциях) в соответствии с предоперационным планированием перкутанно через эпиметафизарную зону вводят направляющую спицу до субхондрального слоя к очагу воспалительных и дегенеративных изменений.

Канюлированным сверлом, соответствующего диаметру рабочей части имплантата, по направляющей спице формируют канал для стимулятора остеорепаляции. Измерителем длины винта определяют глубину сформированного канала для окончательного выбора

размера имплантата. Через сформированный канал при необходимости санируют очаг деструкции полым сверлом или другим способом.

С помощью метчика формируют резьбу в кортикальном и прилежащем слое канала для головки имплантата. Имплантат за резьбовую часть вынимают из стерилизационного пакета, вводят в сформированный канал и с помощью шестигранной отвертки ввинчивают заподлицо в кость.

Послеоперационный уход.

При правильно выполненной операции допускаются движения в оперированном суставе и нагрузка на оперированную конечность в день операции. Ограничением могут служить послеоперационный болевой синдром или страх у пациента. В день операции необходимо посадить больного в постели, дать ему почувствовать возможность активных и пассивных движений в суставах и осевую нагрузку. На следующий день режим активности расширяется, и пациент должен свободно ходить с полной нагрузкой на оперированную конечность.

Возможные осложнения:

В опыте применения электростимуляторов остеорепаляции при лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата случаи осложнений не фиксировались. Известные потенциальные риски установки электростимулятора остеорепаляции соответствуют стандартным рискам малоинвазивного хирургического вмешательства (послеоперационные тромбозы глубоких вен голени, краевой некроз, заживление раны вторичным натяжением).

Для профилактики тромбоэмболических осложнений применяются низкомолекулярные гепарины по стандартной схеме в течение 6 недель, а также эластичное бинтование нижних конечностей до нижней трети бедра. Для профилактики инфекционных осложнений используется внутримышечное введение цефалоспоринов 3-го поколения интраоперационно и в первые сутки после операции. В послеоперационном периоде: холод местно, обезболивающие по показаниям.

Клиническая эффективность

Одноцентровое несравнительное клиническое испытание имплантата ЭСО по конечным точкам прошли 33 пациента в возрасте от 35 до 79 лет с **остеоартритом коленного (25) и тазобедренного (8) суставов**. Проведенное клиническое исследование продемонстрировало эффективность и безопасность метода установки имплантата ЭСО при лечении артрозов крупных суставов. Отмечено, что выраженность положительного действия нарастает на протяжении всего периода исследования и достигает максимума к концу 6-го мес. после операции. Положительный эффект воздействия электрического поля электрета на увеличение амплитуды движений в пораженном суставе связан с выраженным уменьшением интенсивности болевого син-

дрома. Преимущества использования электретов при остеoarтрозе убедительно показали результаты рентгенологических, МРТ- и КТ-исследований, что связано с положительным влиянием электрического поля на репаративные процессы в костной и хрящевой тканях. Предложенный метод можно рассматривать как возможный вариант хирургического лечения пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями крупных суставов. Это хирургическое вмешательство является простым, безопасным, малотравматичным, с минимальным риском осложнений и дает хорошую возможность пациентам с остеoarтрозом, особенно I–II стадиями заболевания, избавиться от болевого синдрома, увеличить объем движений в пораженном суставе, приостановить прогрессирование дегенеративных изменений в суставе и тем самым улучшить качество жизни. Необходимо отметить отсутствие в процессе дальнейшей жизнедеятельности пациентов каких-либо ограничений, связанных с имплантацией ЭСО. **(уровень доказательности – C4) [22]**

Рассматриваются результаты использования танталовых электретов в хирургическом лечении ранних стадий **остеоартрита коленного сустава**. 1-ю группу составили 36 больных со II стадией заболевания, 2-ю группу – с III стадией по Kellgren–Lawrence. Операция имплантации танталового электрета выполнялась в связи с неэффективностью предшествующего консервативного лечения. Анализируемые параметры: интенсивность болевого синдрома, амплитуда движений в суставе, изменение высоты суставной щели и выраженность остеофитов по лучевым данным, субъективная оценка пациентом результатов лечения и качества жизни по индексу WOMAC. Контрольные точки исследования – 6, 12 и 36 месяцев после операции. Установлено, что операция имплантации танталового электрета в проксимальный метафиз большеберцовой кости является эффективной и безопасной хирургической процедурой, приводит к снижению интенсивности болей и увеличению амплитуды движений в суставе, повышению качества жизни больных, способствует торможению дегенеративно-дистрофических процессов в суставе и отдаляет операцию тотальной артропластики. Более высокая эффективность этой операции установлена при II стадии остеoarтроза. [23] **(уровень доказательности – B3b)**

Представлен сравнительный ретроспективный анализ результатов лечения **раненых с огнестрельными переломами длинных костей конечностей** с применением накостных электрически нейтральных металлических имплантатов и имплантатов с отрицательно заряженным электретным покрытием на основе тетрафторэтилена и оксида тантала. Оценивались: сроки консолидации костных отломков и перестройки костной мозоли, восстановление функции суставов и конечности, качество жизни пострадавших. Результаты исследования показали положительное влияние электростатического поля электрета на сращение огнестрельных переломов длинных костей конечностей

после накостного остеосинтеза. Средние сроки сращения у подавляющего большинства раненых уменьшались до 3 мес., анатомической реституции – до 4 мес., а сроки реабилитации сокращались в 2 раза. Клинических значимых различий эффективности применения электретов на основе сополимеров тетрафторэтилена и анодного оксида тантала не получено. [24] **(уровень доказательности – B3b)**

Проведено исследование с комплексным обследованием 10 пациентов с **болезнью Пертеса** (10 тазобедренных суставов) в среднем возрасте $7,2 \pm 0,7$ лет. Всем детям для стабилизации сустава и соблюдения принципа “containment therapy” была выполнена тройная остеотомия таза, которая была дополнена трансфизарной имплантацией ортопедического электрета. В послеоперационном периоде оценивали выраженность болевого синдрома по ВАШ, амплитуду движений, выполняли рентгенометрию строения и стабильность тазобедренного сустава, УЗИ, МСКТ и МРТ тазобедренных суставов.

Полученные результаты позволяют сделать заключение, что применение ортопедического электрета в хирургическом лечении детей с болезнью Пертеса групп III–IV по Catterall и подвывихом бедра позволяет купировать болевой синдром и проявления синовита в ранние сроки после операции за счет противовоспалительного эффекта, начать восстановительное лечение с достижением физиологической амплитуды движений в тазобедренном суставе в ближайшем послеоперационном периоде. Остеорепаративный эффект электростатического поля электрета приводит к увеличению объема новообразованной костной ткани головки бедра и уменьшению зоны ее дефекта или отсутствию компрессии центральной части эпифиза с дифференцировкой начальных элементов трабекулярного рисунка в сравнении с гомогенной высокоинтенсивной структурой головки бедренной кости. [25] **(уровень доказательности – C4)**

Использование метода лечения с установкой имплантата ЭСО при остеoarтрите крупных суставов предупреждает прогрессирование заболевания, активизирует репаративные процессы и способствует раннему восстановлению функции пораженного сустава. Метод установки имплантата ЭСО может быть использован как самостоятельный метод или в сочетании с различными вариантами консервативного и хирургического способов лечения.

Необходимо проведение дальнейших исследований с более длительным периодом наблюдения за пациентами после операции.

Проксимальная остеотомия малоберцовой кости

Определение

Проксимальная остеотомия малоберцовой кости (PFO), хирургическая процедура, предназначенная

для перераспределения механических нагрузок в коленном суставе. Данный вид хирургического лечения является перспективным подходом для лечения ОА коленного сустава [26]. Принцип действия PFO заключается в хирургической репозиции головки малоберцовой кости, тем самым изменяется структура нагрузки в коленном суставе, что приводит к уменьшению болевого синдрома и улучшению функции сустава [26]. Различные терапевтические методы лечения, такие как: внутрисуставные инъекции, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), физиотерапию и снижение веса - продемонстрировали эффективность в лечении ОА коленного сустава [27]. Хотя эти методы и могут улучшить функцию сустава, уменьшить боль, устранить тугоподвижность и скованность при ОА коленного сустава, этого может быть недостаточно для полного восстановления здоровья пациента. В то же время PFO - хирургический метод, который направлен на перераспределение механических нагрузок в коленном суставе, в отличие от нехирургических методов, которые в первую очередь устраняют симптомы заболевания. PFO нацелена на биомеханический аспект состояния, потенциально обеспечивая долгосрочное облегчение за счет устранения основной причины ОА. Ограничения нехирургических методов, такие как потенциальное неполное восстановление состояния коленного сустава и необходимость постоянного лечения, подчеркивают важность изучения альтернативных вмешательств, таких как PFO. Хотя нехирургические методы лечения остаются эффективными методами лечения ОА, хирургическая репозиция головки малоберцовой кости при PFO предлагает уникальный подход, который может обеспечить долгосрочные преимущества для определенных групп пациентов.

Методика

Проксимальная остеотомия малоберцовой кости (PFO) представляет собой простую и дешевую процедуру, заключающуюся в резекционной остеотомии малоберцовой кости на протяжении 10-миллиметров на 6–9 см ниже ее головки. Доступ к малоберцовой кости следует выполнять кзади от фронтальной плоскости, чтобы избежать повреждения малоберцового нерва и его ветвей, которые находятся перед фронтальной плоскостью [28]. Доступ к малоберцовой кости осуществляется между малоберцовой и камбаловидной мышцами [29]. Затем при помощи осцилляторной пилы производится резецирование 10-миллиметрового фрагмента кости.

Принцип биологического действия

Существует несколько основных биомеханических теорий обоснования эффективности PFO: теория неравномерной «просадки», концепция конкуренции мышц, теория «кортикалов», теория динамической дистализации малоберцовой кости.

Теория неравномерной «просадки». В исследованиях было обнаружено [30], что плотность кости малоберцовой кости выше, чем плотность кости медиального плато большеберцовой кости. При атрофии костной ткани поддержка малоберцовой костью латерального плато большеберцовой кости не позволяет латеральной стороне «осесть», создавая варусную деформацию. Данный эффект получил название неравномерной просадки [31]. Когда медиальная сторона «оседает», происходит боковое смещение мыщелка бедра в медиальную сторону во время ходьбы и занятий спортом, что усугубляет неравномерное оседание из-за чрезмерных нагрузок на медиальную сторону [32].

Обоснование данной теорией PFO заключается в том, что при удалении этой опоры малоберцовой кости латеральная сторона большеберцовой «оседает», равномерно нагружая проксимальный отдел большеберцовой кости и приводя к коррекции варусной деформации коленного сустава, тем самым облегчая симптомы и уменьшая деформацию.

Концепция конкуренции мышц. Huang со своей командой исследователей предположили, что разноразмерная тяга мышц между двуглавой мышцей бедра и длинной малоберцовой мышцей, волокна которых крепятся к головке малоберцовой кости, является основным фактором развития варусной деформации в коленном суставе. Проведя PFO пациентам, исследователи обнаружили, что мышечная активность в длинной головке двуглавой мышцы бедра увеличилась, а в длинной малоберцовой мышце уменьшилась на оперированной стороне сразу после хирургического лечения. За счет изменения конкурентной тяги этих мышц головка малоберцовой кости смещалась (в 10 случаях дистальнее, в 19 случаях проксимальнее), что способствовало увеличению напряжения в латеральном отделе коленного сустава. Данная концепция объясняет немедленное уменьшение болевого синдрома у пациентов после операции и постепенную коррекцию варусной деформации сустава. [29]

Теория «кортикалов». Основная идея данной теории заключается в том, что медиальная часть коленного сустава, которая с возрастом дегенеративно изменяется, имеет только единственную «поддержку» в виде кортикального слоя медиальной стенки большеберцовой кости, в то время как латеральный отдел сустава поддерживается тремя кортикальными слоями, одним большеберцовым и двумя малоберцовыми [33]. Малоберцовая кость, будучи кортикальной костью, не подвержена трабекулярной резорбции, следовательно сила нагрузки на кортикальный слой ниже на латеральной стороне и выше на медиальной, что приводит к коллапсу трабекул в области медиального плато большеберцовой кости и, следовательно, к варусной деформации. Проксимальная резекционная остеотомия малоберцовой кости приводит к равномерному распределению нагрузки на плато большеберцовой кости и способствует коррекции варусной деформации. [34]

Теория динамической дистализации малоберцовой кости. Qin et al. [35] в своем проспективном исследовании 67 случаев PFO обнаружили, что значительное клиническое улучшение после операции было пропорционально степени дистализации малоберцовой кости и углу наклона проксимального большеберцово-малоберцового сустава. Авторы предполагают, что после PFO проксимальный отдел малоберцовой кости больше не подвергался сжимающим силам от дистального отдела большеберцовой кости. Однако мышцы, прикрепленные к проксимальному отделу малоберцовой кости, такие как камбаловидная и длинная малоберцовая мышцы, тянули головку малоберцовой кости в дистальном направлении, что способствовало передаче растягивающих сил на латеральный мыщелок бедренной кости, тем самым сужая латеральную суставную щель. Эта теория была подтверждена тем фактом, что чем больше дистальное смещение головки малоберцовой кости, тем лучше была коррекция варусной деформации и тем значительнее облегчение клинической симптоматики.

Послеоперационный период

В послеоперационном периоде пациентам проводится анальгетическая терапия и ранняя активизация с полной нагрузкой на оперированную нижнюю конечность на следующий день после операции. Дальнейшее амбулаторное наблюдение пациентов проводится в 3, 6, 12 месяцев с момента операции для контроля за динамикой и необходимостью коррекции проводимого лечения как в сторону использования комплексной терапии с немедикаментозными и фармакологическими методами, так и в сторону других вариантов хирургических вмешательств.

Возможные осложнения

Многие авторы в своих работах сообщают о развитии клиники травматической нейропатии малоберцового нерва после PFO из-за близкого прохождения ствола и веток малоберцового нерва к проксимальному отделу малоберцовой кости [32,33,34,36, 37].

В метаанализе 2021 года, включающем 901 пациента с PFO, основными осложнениями были: нейропатия малоберцового нерва с формированием парестезии - 5,93%, нейропатия малоберцового нерва с формированием паралича - 2,25%, переломы (0,56 и рецидивные деформации (0,54%). [37] Наиболее частой причиной развития нейропатии малоберцового нерва являлась гематома операционной области, которая сдавливала нерв. Нарушения чувствительности полностью регрессировали в промежутке между 3 и 10 месяцами у большинства пациентов.

Показания

Пациенты с медиальным гонартрозом II - III стадии (по классификации по Н.С. Косинской (1961), с варусной деформацией нижней конечности не более 15 градусов, у которых комплексная консервативная терапия оказалась неэффективна более 6 мес.

Противопоказания

- Наличие данных за инфекционный процесс в пораженном коленном суставе в настоящее время или в анамнезе
- Нестабильность связочного аппарата коленного сустава
- ИМТ более 35>25кг/м²
- Сопутствующие соматические заболевания, являющиеся противопоказаниями к проведению операции

Эффективность проксимальной остеотомии малоберцовой кости

Остеоартрит коленного сустава

Систематический обзор шести исследований показал регресс болевого синдрома и статистически значимое улучшение показателей по шкале ВАШ, функциональной шкалы Американского общества по изучению коленного сустава KSS, коррекцию бедренно-большеберцового угла примерно на 7 градусов, а угла осей тазобедренного и коленного сустава примерно на 6 градусов у пациентов с остеоартритом коленного сустава и медиальным компартментом. [38] (**Уровень доказательности B2a**)

В другой метаанализ было включено в общей сложности 907 пациентов и 1012 коленных суставов. PFO успешно приводило к расширению медиальной суставной щели, снижало болевой синдром, улучшало функцию коленного сустава у пациентов с остеоартритом коленного сустава, и демонстрировало минимальную частоту осложнений. Авторы делают заключение о многообещающих перспективах PFO в лечении остеоартрита коленного сустава с медиальным компартментом, но указывают на необходимость дальнейших исследований с более разнообразными популяциями и более высоким качеством доказательности. [37] (**Уровень доказательности B2c**)

Проксимальная остеотомия малоберцовой кости в сочетании с артроскопией

Ряд авторов рассматривает PFO в сочетании с артроскопией коленного сустава, где в качестве показаний рассматриваются внутрисуставные повреждения в сочетании с ранним остеоартритом коленного сустава и медиальным компартментом.

В качестве артроскопического компонента вмешательства рассматриваются санация коленного сустава, резекция мениска, шов мениска.

Эффективность лечения оценивалась по шкале ВАШ, АКSS и величине бедренно-тибиального угла через 1 неделю и 3 месяца после операции. В результате проведенного комплексного обследования, 114 (69,1%) пациентов показали эффективные результаты артроскопического вмешательства в сочетании с проксимальной малоберцовой остеотомией.[39] (**Уровень доказательности B2c**)

Опубликован систематический обзор и метаанализ для оценки терапевтического эффекта артроскопиче-

ской операции и проксимальной малоберцовой остеотомии при остеоартрите коленного сустава с медиальным компартментом. Учитывались показатели шкал HSS, KSS и ВАШ. Авторы делают вывод о хорошем эффекте послеоперационной анальгезии и эффективном снижении боли у пациентов. [45] (Уровень доказательности B2a)

PFO открывает многообещающие перспективы в лечении остеоартрита медиального отдела коленного сустава, о чем свидетельствует значительное улучшение клинических и рентгенологических результатов. Однако, учитывая низкое качество доказательной базы, для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие исследования с участием более разнообразных групп населения и более высокого уровня доказательности.

Артро-медуллярное шунтирование

Актуальность проблемы

При неэффективности комплексной консервативной терапии распространённым методом оперативного лечения остеоартроза является лечебно-диагностическая артроскопия пораженного органа. Однако результаты рандомизированных контролируемых исследований не подтвердили достижения при артроскопической санации суставов продолжительного лечебного эффекта [46,47]. Полагают, что применение данной операции обосновано, например, при необходимости удалить нестабильный дегенеративный фрагмент мениска, внутрисуставные тела или остеофиты, однако от нее нельзя ожидать замедления или стабилизации развития остеоартроза [48]. При наличии полнослойных дефектов хряща для стимулирования их заживления в ходе артроскопической санации в пораженных участках могут быть выполнены остеоперфоративные операции субхондральной костной пластинки. С этой целью используют туннелизацию, микропереломы, абразивную обработку дна дефекта хряща. Внутрикостное содержимое, в состав которого входят стволовые клетки костного мозга, заполняет дефект хряща, образуя фибриновый сгусток. В дальнейшем сгусток замещается репаративной тканью, которая по своим свойствам не соответствует в полной мере гиалиновому хрящу [49]. Однако применение указанных остеоперфоративных методов имеет тот существенный недостаток, что в субхондральной кости, подлежащей к дефектам хряща, имеются выраженные негативные изменения. Они проявляются в отеке костного мозга, в нарушении баланса ростовых факторов, в повышенной секреции провоспалительных цитокинов, других воспалительных медиаторов [50,51]. Следовательно, при выполнении такого рода остеоперфораций в дефекты хряща поступает скомпрометированное внутрикостное содержимое, извращающее образование полноценного гиалинового хряща. Кроме того, при данных манипуляциях из-за последующей облитерации костных перфораций воз-

можно только однократное поступление и временный внутрикостный декомпрессионный эффект оттекающего внутрикостного содержимого.

Исходя из увеличивающейся частоты возникновения и прогрессирующее развитие остеоартроза, неудовлетворительных результатов консервативного и артроскопического лечения необходимым поиск новых, эффективных и недорогих способов терапии заболеваний суставов.

Принцип биологического действия:

Для предупреждения развития в пораженном суставе трибологических нарушений, усиления в суставных тканях свободнорадикальных реакций, накопления провоспалительных цитокинов при остеоартрозе суставов, предложено использовать в целях лечения собственное внутрикостное содержимое пациента. Значительная часть внутрикостного содержимого представлена костным жиром, состоящим в основном из триглицеридов и содержащим большое количество жирорастворимых антиоксидантов. Это восполнит дефицит липидов в синовиальной жидкости и хрящевой ткани, имеющийся при развитии остеоартроза и необходимых для надлежащего смазывания суставов. Костный жир проявляет выраженное смазочное действие в природных и искусственных парах трения и его поступление в пораженный сустав способно существенно улучшить скольжение суставных поверхностей [52]. Кроме того, благодаря наличию жирорастворимых антиоксидантов, костный жир оказывает защитный эффект в условиях окислительного стресса тканей. Показано, что приём витамина Е пациентами с ОА существенно увеличивает уровень антиоксидантных ферментов, снижает интенсивность перекисления липидов и содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6 в крови и синовиальной жидкости [53]. Входящие в его состав мезенхимальные клетки-предшественники хрящевой ткани способны стимулировать заживление в пораженных участках хряща. Кроме того, поступающая плазма костного мозга богата различными ростовыми факторами (ТФР-бета, ЭФР, ФРТ), что повышает репаративные возможности суставных тканей. Ввиду отмеченных метаболических нарушений в субхондральной кости в местах поражений хряща, необходимо обеспечить поступление в суставную полость внутрикостного содержимого из подлежащей кости интактных участков суставной поверхности. Все перечисленное указывают на перспективность поступления внутрикостного содержимого в пораженный сустав для стимулирования заживления, улучшения его трибологических характеристик, ингибирования свободнорадикальных и воспалительных процессов.

С целью замедлить развитие заболевания, отодвинуть необходимость эндопротезирования суставов, а также оказать помощь пациентам, которым противопоказана или непереносима их замена, разработан и запатентован имплантат -артромедуллярный шунт (АМШ) для самосмазывания пораженных суставов. Данный

имплантат выполнен в виде полый трубки из титанового сплава длиной 65 -120 мм с винтовой частью диаметром 8 мм для первичной фиксации в костной ткани. В торце винтовой части выполнено гнездо под инструмент (шестигранная отвертка) для ввинчивания в кость. Не винтовая перфорированная часть устройства содержит боковые отверстия, служащие для поступления внутрикостного содержимого во внутренний канал диаметром 3,1 мм и далее в полость сустава, соединяя её, тем самым, с внутрикостным пространством (артромедулярное шунтирование). Имплантат предназначен для фиксации в редко поражаемой области хряща — межмышечковой борозде бедренной кости. При его установке обеспечивается поступление в больной сустав постоянно возобновляемого внутрикостного содержимого пациента с целью коррекции основных звеньев патологического процесса при остеоартрозе коленного сустава.

Классификация

Разработана линейка одноразовых имплантатов для подачи смазки в полость суставов. Выдано регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, сертификат соответствия Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии.

Набор включает:

1. Имплантат артротомедулярный
2. Имплантат артротомедулярный лигаментарный
3. Имплантат артротомедулярный с заглушкой

Клинические эффекты

Пациенты с остеоартритом коленного сустава имеют повышенное внутрикостное давление в образующих сочленение костях, что в значительной степени обуславливает наличие болей в суставах [10]. Установка артротомедулярного имплантата обеспечивает длительный обезболивающий эффект вследствие снижения повышенного давления в прилегающей бедренной кости из-за оттока внутрикостного содержимого в полость сустава. Наряду с этим, внутрикостное содержимое обладает выраженным смазочным эффектом, способно ингибировать, вследствие наличия антиоксидантов, негативные свободнорадикальные реакции и образование провоспалительных цитокинов, стимулировать заживление пораженного хряща. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки внутрикостного содержимого оказывают выраженный терапевтический и регенеративный эффект. Мезенхимные клетки не только способны дифференцироваться на несколько типов клеток, таких как остеобласты, хондроциты или адипоциты, но и обладают высокой пластичностью, ограниченной способностью к самообновлению, а также иммуносупрессивным и противовоспалительным действием. Факторы роста, цитокины, биоактивные липиды и микровезикулы, которые высвобождаются из стволовых клеток, также могут оказывать положительное действие, так что применение артротомедулярных

имплантатов способствует замедлению изнашивания хрящей, снижению болевого синдрома и восстановлению функции сустава.

Установка артротомедулярного имплантата

Для проведения оперативного (хирургического) вмешательства и выполнения установки артротомедулярного шунта используется артроскопическое оборудование и стандартный набор инструментов.

Для визуального контроля корректной установки АМШ применяется ЭОП или интраоперационная рентгенография. Для предоперационного планирования выполняются рентгенограммы обоих коленных или голеностопных суставов в прямой проекции на одной пленке и боковую проекцию пораженного сустава. Во время предоперационного планирования необходимо определить:

- по рентгенограммам сустава подходящий типоразмер артротомедулярного шунта для расположения при его установке перфорированной части имплантата в медулярной полости бедренной кости (его длины 75 мм обычно хватает). Для голеностопного сустава обычно 50-55мм.
- состояния костной ткани и наличия анатомических изменений сустава
- место имплантации шунта.

Оперативное вмешательство в большинстве случаев проводится под комбинированным наркозом, включающим спинальную анестезию и внутривенную медикаментозную седацию. Операция на коленном суставе выполняется в положении пациента на спине. Конечность фиксируется в артроскопическом держателе. Первым этапом оперативного вмешательства является артроскопическая санация, которая имеет целью оценку внутрисуставных структур и проведения необходимых малоинвазивных манипуляций (парциальной менискэктомии, дебридмента). Далее под контролем артроскопа и ЭОП на 10 мм кпереди от межмышечковой арки проводится спица Киршнера интрамедулярно (спереди-назад, сверху-вниз и слева-направо или справа-налево), до ощущения «проваливания». Канюлированным сверлом диаметром 4,5 мм формируется канал под имплантат, в который шестигранной отверткой 3,5мм ввинчивается артротомедулярный шунт «заподлицо» с прилегающим хрящом, типоразмеры которого подбираются заранее. Боковые отверстия проксимального участка хряща должны находиться в костномозговой полости бедренной кости для поступления его содержимого в суставную полость. Хрящ, прилегающий к выходному отверстию канала шунта, в участках его разволокнения обрабатывается шейвером или аблятором, но сохраняя его уровень «заподлицо» с шунтом с целью профилактики зарастания канала. Необходимым важным этапом установки шунта является очистка (бужирование) его внутреннего канала от возможного попадания костной стружки, других включений, подтверждением которой будет поступление костного жира в суставную полость. Сустав промывается физ-

раствором. Надлежащая установка артротомического шунта подтверждается выполнением рентгенограммы оперированного сустава с установленным шунтом или под контролем ЭОП. По окончании операции пациенты переводятся в послеоперационную палату.

Послеоперационное ведение:

В послеоперационном периоде назначается холодно, обезболивающие по показаниям, физиолечение, ЛФК. Для профилактики тромбоэмболических осложнений применяются низкомолекулярные гепарины по стандартной схеме в течение 14 суток, а также эластичное бинтование нижних конечностей до средней трети бедра. Для профилактики инфекционных осложнений используется внутримышечное введение цефалоспоринов 3-го поколения в течение 1 - 3 дней с момента операции. В первые сутки производится перевязка раны, по необходимости пункция сустава. На вторые сутки пациента обучают комплексу упражнений, включающему дыхательную гимнастику и упражнения для всех групп мышц, для выполнения их в кровати. В первые 3-5 дней разрешается ходьба на костылях, с дозированной опорой на оперированную конечность, под контролем болевых ощущений, далее с тростью в течение 2-3 недель. Полная нагрузка рекомендуется через 2-3 недели после операции. Особое внимание пациента обращают на запрещенные движения (глубокое приседание, опора на коленные суставы, ходьба без дополнительной опоры). Выписка пациента из стационара осуществляется на 2-3-й день после операции. Удаление швов производится амбулаторно. В течение амбулаторного периода основная задача - восстановление движений в оперированном суставе, нормализация нервно-мышечного аппарата конечности, выработка и закрепление стереотипа ходьбы, развитие и закрепление устойчивости и равновесия, а также адаптация пациента к повседневной жизни. В этот период исключаются ударно-прыжковые и спортивные нагрузки и ротационные движения в коленном суставе. Данный этап может осуществляться как в специализированных реабилитационных отделениях, так и самостоятельно. По мере стихания боли объем пассивных и активных движений в суставе увеличивается, разрешается полная осевая нагрузка на оперированную ногу. По необходимости используются НПВС, хондропротекторы. Через три месяца с момента операции пациенту желательна контрольная рентгенография оперированного сустава, оценивается состояние мышечного тонуса и амплитуда движений в суставе, даются рекомендации по дальнейшей реабилитации.

Установка артротомического имплантата в голеностопный сустав осуществляется с помощью наборов инструментов, используемых в хирургии, инвазивно, или с помощью артроскопической техники. После подготовки операционного поля, под региональной анестезией через разрез кожи до 3,5 см (или с помощью артроскопической техники) по передне -

внутренней или передне - наружной поверхности голеностопного сустава в проекции суставной щели тупо и остро выделяется передний край большеберцовой кости. Передний отдел стопы выводится в положение максимальной пронации или супинации в зависимости от места установки шунта. По необходимости проводится устранение переднего импинджмента голеностопного сустава. Под контролем ЭОП по спице Киршнера формируется канал под штифт диаметром 4,5 мм, в который ввинчивается артротомический шунт «заподлицо» с прилегающим хрящом. Необходимым важным этапом установки шунта является очистка его внутреннего канала спицей от возможного попадания костной стружки, других включений. Дополнительно производится очистка полости шунта от возможного попадания костной стружки и обработка выходного отверстия шунта.

Восстановительный период и медикаментозная поддержка аналогичен таковому при шунтировании коленного сустава. Увеличение нагрузки осуществляется под контролем болевых ощущений.

В настоящее время разрабатывается имплантат для его установки «прессфит» с дистальный метаэпифиз большеберцовой кости.

Сочетанное использование корригирующей остеотомии и артротомического шунтирования:

Развитие дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов нередко приводит к искривлению оси нижней конечности. Наиболее часто встречается варусная и менее часто вальгусная деформация оси конечности [54]. При хирургическом лечении остеоартроза коленного сустава с деформацией оси конечности в настоящее время часто применяются одномыщелковое или тотальное эндопротезирование. Однако, сохранение сустава остается желанной целью врача и пациента. Большая частота развития остеоартроза с деформацией оси конечности у относительно молодых пациентов, потенциально ускоряющая необходимость в выполнении инвазивной операции по замене суставов делают необходимым поиск способов существенного улучшения эффективности корригирующих остеотомий. Имеющиеся методы корригирующей остеотомии направлены только на восстановление нормальной оси конечности с перераспределением нагрузки на здоровый отдел сустава, позволяя разгрузить его поврежденные участки [55]. Однако развивающаяся в результате указанных заболеваний воспалительная реакция вызывает также резкое усиление свободнорадикальных процессов с образованием токсичных продуктов, усугубляющих повреждение суставных тканей. С целью коррекции указанных нарушений предлагается сочетать выполнение таких операций с установкой артротомического имплантата в полость сустава для обеспечения поступления в пораженный сустав костного мозга, которое обладает выраженной смазочной способностью, антиоксидантным и противовоспалительным действием [56]. Установка имплантата может

быть выполнена в ходе проведения лечебно-диагностической артроскопии пораженного сустава, которая является в настоящее время необходимым этапом корригирующих операций. Создание устойчивого соединения костномозгового канала с полостью сустава благоприятно по ряду важных причин. Защитное действие поступающего внутрикостного содержимого позволит выполнять корригирующую операцию при более выраженных повреждениях суставных поверхностей. Другим важным моментом при коррекции является перенос основной нагрузки на ранее менее нагружаемые участки хряща, в которых возможна интенсификация свободно радикальных реакций в хрящевой ткани, так что поступление антиоксидантсодержащего костного жира будет препятствовать этому. Благоприятно также декомпрессирующее действие артротомии и артротомии из-за оттока внутрикостного содержимого бедренной кости, снижающего выраженность болевого синдрома. Таким образом, сочетанное применение остеотомии и артротомии способно снизить боль и способствовать более раннему восстановлению функции пораженного сустава [57].

Отбор пациентов производится в соответствии с критериями включения с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями, последствиями травм сустава со сложной деформацией оси конечности, нуждающиеся в хирургическом лечении путем сочетанного применения корригирующей остеотомии и АМШ после подписания добровольного информированного согласия с последующим динамическим наблюдением по этапному протоколу до операции, в послеоперационном периоде, а также осуществлением статистического анализа полученных данных.

Возможно, как одноэтапное, так и двухэтапное проведение оперативного вмешательства. Для предоперационного планирования используются панорамные (постуральные) рентгенограммы нижних конечностей, дополнительно выполняется рентгенограмма под нагрузкой и аксиальная проекция.

Во время предоперационного планирования решаются вопросы определения:

- оптимального размера канюлированного винта, тип винта
- зону имплантации
- состояния костной ткани и наличия анатомических изменений сустава
- величину коррекции
- вариант пластины для остеосинтеза

Выбор размеров канюлированного шунта производится на основе рентгенограмм с помощью прозрачных шаблонов. По шаблону определяется область и направление имплантации шунта.

Оперативное вмешательство в большинстве случаев проводится под комбинированным наркозом, включающим спинальную анестезию и внутривенную медикаментозную седацию. Первым этапом оперативного вмешательства является артроскопическая санация, которая имеет целью оценку внутрисуставных структур и проведения необходимых малоинвазивных манипуляций.

Вторым этапом производится подмышечковая вальгизирующая (варизирующая) остеотомия большеберцовой кости или варизирующая-(вальгизирующая) остеотомия бедренной кости.

Техника операции. Перед операцией конечность обескровливается турникетом. Разрезом кожи до 15–16 см, по внутренней поверхности коленного сустава от нижнего полюса надколенника до 1/3 голени по передненаружной поверхности. Тупо и остро, с выделением связки надколенника, обнажается место предполагаемой остеотомии. Распатором отслаивается надкостница примерно на 1,5–2 см ниже плато и 0,5–1 см выше бугристости большеберцовой кости. В условиях ЭОП контроля проводятся две направляющие спицы. После выделения от мягких тканей большеберцовой кости по передней и задней поверхности вводятся защитники, после чего остеотомия или осцилляторной пилой производится остеотомия до заднего кортикального слоя большеберцовой кости. В зону остеотомии вводятся остроконечные долота, под ЭОП контролем голень медленно отводится кнаружи до характерного щелчка и достижения гиперкоррекции варусной деформации на 3–6 гр. По необходимости, для достижения необходимой степени коррекции, из дополнительного разреза по наружной поверхности голени производится остеотомия малоберцовой кости. После чего производится металлоостеосинтез проксимального и дистального фрагментов большеберцовой кости изогнутыми блокируемыми пластины с угловой стабильностью LCP или пластинами с упорной площадкой, которые позволяют добиться максимально стабильной фиксации фрагментов, а также избежать первичной и вторичной потери коррекции. Дефект шириной 5 и 7,5 мм и 10 мм костнопластическим материалом не заполняется, в случае ширины остеотомической щели 10 мм и больше дефект заполняется аутооттрансплантатом, взятым с крыла подвздошной кости. При стабильном остеосинтезе отсутствует необходимость в дополнительной внешней иммобилизации, что существенно ускоряет реабилитацию пациента. Рана дренируется и зашивается послойно, накладывается эластичная повязка. По окончании операции пациенты переводятся в послеоперационную палату. На следующий день после операции больным разрешается вставать, ходить на костылях, без опоры на ногу до 8–10 недели.

Возможные осложнения и способы их устранения

- при неправильно выбранной навигации или недостаточно четком подборе размера артротомического шунта по длине возможно «упирание» при ввинчивании его проксимального конца в кортикальную пластинку костномозговой полости, что при чрезмерном изгибе имплантата может привести к его излому, потребует извлечения отломков и установки нового имплантата.

- при незначительном изгибе имплантата, установка шунта состоятельна и не нарушает его функционирование
- при рассверливании канала под шунт и последующей установке возможно попадание во внутренний канал костной стружки. Это устраняется прочисткой канала спицей как ранее
- избыточное погружение шунта (ниже уровня хряща) или его перекос может способствовать закрытию выходного отверстия имплантата. Необходимо вывинчивание и повторная установка имплантата «заподлицо» с прилегающим хрящом.

Клиническая эффективность

Проведено когортное наблюдательное исследование эффективности и безопасности АМШ. Группу сравнения составляли пациенты с аналогичным заболеванием, но получавшие лечение по методике без применения собственного внутрикостного содержимого пациента. [58]

Анализ эффективности лечения остеоартроза коленного сустава при использовании АМШ и длительность сохранения эффекта проводили:

а) по опросникам рекомендованным Европейской антиревматической

лигой: WOMAC, Lequesne, ВАШ. Контрольные сроки наблюдения: до операции 3, 6, 12, 24, 36, 60 месяцев после оперативного лечения;

б) методами лучевой диагностики (УЗИ, МРТ с картированием) оценивали толщину хряща, капсулы сустава, ширину суставной щели, наличие и величина остеофитов, склероз субхондральной зоны, отек костного мозга,

наличие перестроечных кист. По Rg и КТ определяется нарушение оси конечности до операции, стабильность имплантата и резорбция окружающей костной ткани в послеоперационном периоде;

в) синовиальную жидкость оценивали методами цитологического, трибологического, иммунологического исследования;

г) проводилось биомеханическое исследование функции опоры и передвижения;

д) тепловизионное исследование;

е) оценивалось влияние АМШ на прием лекарственных препаратов в

послеоперационном периоде (НПВС, лубрикантов, глюкокортикоидов)

ж) морфологическое исследование

Оценены 5-ти летние результаты лечения коленных суставов у 96 больных, многим из которых рекомендована замена суставов, но которым первоначально была проведена артроскопическая санация и АМШ как менее инвазивные операции. Полученные данные сравнивали с результатами в группе из 67 пациентов, в которой выполнялась только артроскопическая санация. В ходе АС проводили частичную менискэктомию (или менискэтомии), тотальных удалений или сшивания менисков при их разрывах не выполняли. Выполняли также ограни-

ченный дебридмент пораженных участков суставной поверхности, удаление свободных хондромных тел и частичные иссечения синовиальной оболочки в участках ее гиперплазии или в целях локальной визуализации. Клинико-демографические данные в группах близки по соотношению полов, по возрасту и значению ИМТ, но отмечалось превышение длительности заболевания, большая доля больных с 2-х сторонним поражением суставов и преобладание пациентов с более тяжелыми стадиями заболевания в группе с АМШ.

При оценке состояния пораженных суставов по индексу Lequesne в группе с шунтированием уже на сроке 3 месяца отмечалось выраженное снижение исходного показателя равного 12,4 баллов до 5,2 баллов и его сохранение на сниженном уровне в течение 5 лет со значением равным 4,4 балла. После шунтирования суставов снижение индекса Лекена статистически значимо превышало выраженность лечебного эффекта по сравнению с контрольной группой на всех указанных сроках. Аналогичный характер наблюдается и при оценке динамики балльной шкалы опросника WOMAC. В группе с АМШ также обнаружено значительное снижение данного показателя с исходного значения 45,3 баллов до 19,2 баллов уже после 3 месяцев операции и его последующее снижение до 15,9 баллов через 5 лет наблюдения. Снижение этого показателя при шунтировании, как и показателя индекса Lequesne, достоверно превышает таковое в контрольной группе ($p < 0.01$).

Наряду с оценкой динамики указанных шкал прослеживали изменение частоты проявления некоторых важных симптомов данной патологии, в числе которых оценивали наличие скованности, отека, возникновение ночной боли в пораженных суставах. Также фиксировали наличие или отсутствию приема болеутоляющих лекарств и нестероидных противовоспалительных препаратов. Установлено, что до операции в обеих группах не испытывали проблем со скованностью сустава лишь 5% пациентов. После операции в контрольной группе через 5 лет доля таких пациентов возрастала до 33%, тогда как при шунтировании 63% больных не предъявляли жалоб по этому поводу. В отношении наличия отека сустава, при исходном незначительном различии в частоте этого симптома, через 5 лет после операции у 90% шунтированных пациентов полностью отсутствовали отеки сустава против 36% в контрольной группе. Далее, при практически равных до операции долях пациентов с ночными болями в группах, составляющих 14-15%, после вмешательства у 90% пациентов с АМШ отсутствовали ночные боли против 68% пациентов в группе без шунтирования суставов.

Весьма показательной явилась оценка регулярности приема (НПВП). До операции в группе с последующим шунтированием сустава 90% пациентов нуждались в постоянном приеме НПВП, что существенно больше, чем в контрольной группе (62% пациентов). Через 5 лет после шунтирования количество пациентов, которые использовали НПВП, снизилось до 15%, тогда как в контрольной группе снижение этого показателя огра-

ничилось 31%. Следует отметить, что в группе шунтированных пациентов показатели указанных симптомов и приема НПВП существенно улучшались по сравнению с контрольной группой уже через 3 месяца.

Через 5 лет после хирургического вмешательства проведена оценка лечения в контрольной и опытной группе по балльной градации результатов индекса WOMAC, включая случаи дальнейшего хирургического лечения суставов. Выявлено, что при шунтировании процент операций с неудовлетворительными и посредственными результатами снижен в среднем в 2-4 раза, а процент случаев с хорошими и отличными результатами выше на 17% по сравнению с контрольной группой. В контроле в 14% случаев, а при шунтировании в 18% случаев необходимо было проведение дальнейшего хирургического лечения.

Результаты применения АМШ более благоприятны, чем при использовании только АС, несмотря на преобладание в этой группе клинически более сложных пациентов, особенно по преобладанию их доли с 3 и 4 рентгенологической степенью гонартроза, также как с преобладающим наличием случаев с 3 и 4 степени хондромалиции.

Проведенное исследование показало, что благоприятный эффект АМШ сохранялся в течение 5-ти лет. Выполнение АМШ быстро улучшает состояние пораженных коленных суставов, в последующем оказывает длительный благоприятный эффект и перспективно для лечения больных гонартрозом при неэффективности консервативного лечения. Важной чертой АМШ суставов при артроскопическом лечении гонартроза, ввиду нарастающей заболеваемости ожирением в современной популяции, является выявленная возможность достижения успешных результатов и при высоких показателях ИМТ. Его применение способно улучшить функционирование суставов, уменьшить или устранить суставную боль, снизить зависимость от болеутоляющих препаратов и тем самым существенно улучшит физико-психологическое состояние пациентов. [57,58] (**уровень доказательности – 4**)

Степень потенциального риска применения АМШ

Применение настоящего НКП соответствует классу 2 потенциального риска – медицинские технологии со средней степенью риска, включающего в себя медицинские технологии, оказывающие прямое (хирургическое) воздействие на кожу, слизистые оболочки и естественные полости организма; терапевтические, физиотерапевтические и хирургические манипуляции в дерматокосметологии.

Для профилактики тромбоэмболических осложнений применяются низкомолекулярные гепарины по стандартной схеме в течение 6 недель, а также эластичное бинтование нижних конечностей до нижней трети бедра. Для профилактики инфекционных осложнений используется внутримышечное введение цефалоспоринов 3-го поколения интраоперационно и в первые сутки. В послеоперационном периоде: холод местно, обезболивающие по показаниям, физиолечение.

В первые сутки производится перевязка раны и решается вопрос о том, оставить или удалить дренаж. В первые сутки пациента обучают комплексу упражнений для выполнения в кровати, включающему дыхательную гимнастику и упражнения для всех групп мышц. Особое внимание пациента обращают на запрещенные движения, ходьба на костылях в тьюторе, без опоры на оперированную конечность в течение 2,5-3-х месяцев. Исключение: ранняя нагрузка. Выписка пациента из стационара осуществляется на 7-й день после операции, после удаления швов.

В течение амбулаторного периода основная задача – восстановление движений в оперированном суставе, нормализация нервно-мышечного аппарата конечности, выработка и закрепление стереотипа ходьбы, развитие и закрепление устойчивости и равновесия, а также адаптация пациента к повседневной жизни. Данный этап может осуществляться как в специализированных реабилитационных отделениях, так и самостоятельно в соответствии с рекомендованным нами пациенту комплексом упражнений.

По мере стихания боли разрешают пассивные и активные движения в суставе с полной осевой нагрузкой на оперированную ногу.

После окончания иммобилизации необходимо комплексное реабилитационное лечение, включающее лечебную физкультуру, направленную на укрепление мышц конечности и восстановление амплитуды движений в суставе, массаж, водные и физиотерапевтические процедуры. Полная нагрузка разрешается через 8-10 недель после операции. В течение 2 - 3 месяцев пациентам рекомендуется при ходьбе пользоваться костылями, сустав фиксировать эластическим бинтом или наколенником.

Через три месяца с момента операции пациенту производится контрольная рентгенография оперированного сустава и оценивается состояние мышечного тонуса и амплитуда движений в суставе, даются рекомендации по дальнейшей реабилитации.

Наилучшие результаты лечения получены в группе пациентов в возрасте до 60 лет, без нарушения оси конечности и существенно меньшей частотой наличия в них полнослойных дефектов хряща. Худшими прогностическими факторами явились возраст пациентов более 60 лет, нарушение оси конечности («варус» или «вальгус») и полнослойные дефекты хряща, особенно «целующиеся» на сопрягающихся суставных поверхностях.

Основными преимуществами применения АМШ при артроскопическом лечении дегенеративно-воспалительных заболеваний коленного сустава являются:

- выраженное улучшение всех анализируемых показателей в раннем послеоперационном периоде (3 месяца) и сохранение этого эффекта в течение всего срока наблюдения. Пациенты отмечают значительное уменьшение или исчезновение боли, улучшение функции пораженного сустава.
- пациенты после шунтирования практически не нуждались во внутрисуставном введении лубри-

кантов и кортикостероидов и только 12,5% из них принимали НПВС на отдельных сроках наблюдения. В контрольной группе более половины пациентов нуждается в постоянном приеме НПВС и во внутрисуставном введении лубрикантов и 17,4% вынуждены применять кортикостероиды.

Показания к использованию метода АМШ

- Пациенты с ОА I–II–III стадией ОА коленного сустава (классификация по Н.С. Косинской (1961) при длительном болевом синдроме (более 6 мес.), неэффективности комплексной консервативной терапии и фронтальной деформации оси конечности не более 10–15 градусов.
- Пациенты с II–III, III стадией ОА коленного сустава при наличии противопоказаний или отказе пациента от эндопротезирования и фронтальной деформации оси конечности не более 10–15 градусов
- Локальная хондромалиция мыщелков бедренной и большеберцовой костей 2–3–4 степени.
- Консолидированные внутрисуставные переломы коленного сустава с нарушением конгруэнтности суставных поверхностей, болевым синдромом и нарушением функции сустава.
- Пациенты с остеоартрозом III, III стадией, нарушением оси конечности, ожидающие протезирования сустава при выраженном болевом синдроме
- Пациенты с Болезнью Кёнига и выраженным болевым синдромом
- Пациенты с ОА голеностопного сустава и синдромом импинджмента переднего и заднего отделов сустава

Противопоказаниями к использованию метода АМШ

- Инфекционные процессы в области коленного сустава или очаги скрытой инфекции.
- Хроническая нестабильность коленного сустава
- Тромбофлебит в стадии обострения
- Соматические и психические заболевания в стадии декомпенсации

Категоричный отказ пациента от шунтирования сустава

Относительные противопоказания к использованию метода АМШ

- низкое расположение надколенника
- экзостозы надколенника
- большой избыточный вес
- «труднодоступный сустав»

Для повышения уровня доказательной базы эффективности применения АМШ рекомендуется проводить следующие исследования:

- Морфологическое и ультраструктурное исследование регенерата хрящевой ткани
- Микроскопическое исследование синовиальной жидкости с определением цитоза и подсчетом синовиоцитограммы в окрашенном мазке

- Определение маркеров метаболизма хрящевой ткани в синовиальной жидкости: олигомерный матриксный белок хряща (СОМР), суммарные гликозаминогликаны, гиалуроновая кислота,
- Матриксные металлопротеиназы (ММР 1, ММР 13), агрекан/протеогликан
- Определение триглицеридов в синовиальной жидкости.
- Определение ИЛ-1, ИЛ-6 ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- альфа в синовиальной жидкости.
- Трибологическое исследование синовиальной жидкости
- CartiLaps в моче (коллаген II типа)
- Термографическое исследование для определения скрытого воспаления

Юридические основы профилактической и патогенетической хирургии

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 901н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «травматология и ортопедия»»
- Приказ Минздрава РФ №804н от 13.10.2017 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»
- Регистрационное удостоверение РЗН №2017/5729 (Имплантат электростимулятор остеорепарации)
- Регистрационное удостоверение на медицинское изделие ФСР 2010/08726 (Набор имплантатов одноразовых для подачи смазки в полость суставов)
- Инструкции к медицинским изделиям

Общий вывод консенсуса

Консенсус по «Профилактической и патогенетической хирургии» является первым объединяющим документом по хирургическим методам лечения ОА, направленных на вмешательство в патогенез остеоартрита крупных суставов, с целью уменьшения влияния на пациента этиопатогенетических факторов, замедление прогрессирования ОА, улучшение клинической картины заболевания (купирование болевого синдрома и восстановление биомеханики движений конечности), и улучшение качества жизни пациентов. В рамках документа обозначены основные критерии отнесения хирургического метода к данному направлению, классификация, описание и доказательная база эффективности и безопасности методов профилактической и патогенетической хирургии. Обозначены механизм действия, биологические эффекты, особенности предоперационной подготовки, тактике оперативного вмешательства, послеоперационной реабилитации, научных и клинических перспективах дальнейшего изучения. Обозначены юридические основы для более широкого внедрения ППГХ в клиническую практику. Предполагается, что ППГХ методы могут внедряться в практику клинической медицины и подлежат дальнейшему изучению как со стороны понимания патогенетических основ каждого из методов, так и с позиции формирования доказательной базы.

Использованные литературные источники:

1. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):15–21.
2. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier J-P. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*. 2002;39(1-2):237-246. PMID: 12082286
3. Malemud CJ. Cytokines as Therapeutic Targets for Osteoarthritis. *BioDrugs*. 2004;18(1):23-35. <https://doi.org/10.2165/00063030-200418010-00003>
4. Blom A, van der Kraan P, van den Berg W. Cytokine Targeting in Osteoarthritis. *Curr Drug Targets*. 2007;8(2):283-292. <https://doi.org/10.2174/138945007779940179>
5. Fan Z, Soder S, Oehler S, et al. Activation of Interleukin-1 Signaling Cascades in Normal and Osteoarthritic Articular Cartilage. *Am J Pathol*. 2007;171(3):938-946. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.061083>
6. Nathan C, Xie Q. Nitric oxide synthases: Roles, tolls, and controls. *Cell*. 1994;78(6):915-918. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90266-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90266-6)
7. Daheshia M, Yao JQ. The Interleukin 1 β Pathway in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(12):2306-2312. <https://doi.org/10.3899/jrheum.080346>
8. Mobasheri A, Bay-Jensen A-C, van Spil WE, Larkin J, Levesque MC. Osteoarthritis Year in Review 2016: biomarkers (biochemical markers). *Osteoarthr Cartil*. 2017;25(2):199-208. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.12.016>
9. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthr Cartil*. 2015;23(8):1233-1241. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.036>
10. Алексеева Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений. Ожирение и метаболизм. 2019;16(2):75-82. <https://doi.org/10.14341/omet10274>
11. Татаренков В.И., Максимов С.М., Булгаков В.Г., Гаврюшенко Н.С., Мартынов Д.В., Нечипорук А.П., Шальнев А.Н. Ближайшие результаты клинического применения артродулярного шунтирования при дегенеративно-дистрофических заболеваниях коленного сустава // Вестник травматологии и ортопедии им Н.Н. Приорова. - 2015. - Т. 22. - №4. - С. 32-38. doi: 10.17816/vto201522432-38
12. Волокитина Е.А. Кутепов С.М., Гилев М.В., Ершов А.С., Челчушев Д.А. Комплексное лечение остеоартрита крупных суставов. Учебно-методическое пособие. – Екатеринбург, 2020. – 32с. https://elib.usma.ru/bitstream/usma/2364/1/VR_2020_003.pdf
13. Загородний Н.В. Остеоартроз и его лечение. *OpinionLeader*. 2016; 1 (1): 25-33.
14. Лиля А.М., Карпов О.И. Остеоартроз: социально-экономическое значение и фармакоэкономические аспекты патогенетической терапии // РМЖ. 2003. №28. С. 15-18.
15. <https://impleso.ru/ortoelectret/>
16. Нелин Н.И., Хомутов В.П. Роль субхондральной кости при остеоартрозе и возможность оптимизации репарации остеохондрогенных структур электрическим полем электрета. Современная медицина. 2021;(2):10-14.
17. Александрова О.И., Александрова С.А., Хомутов В.П. Моргунов М.С., Блинова М.И. «Жизнеспособность клеток различных типов, культивируемых на поверхности медицинского электрета»// Журнал технической физики. - 2018. - №9. – С.1348-1354.
18. Александрова С. А., Александрова О. И., Хомутов В. П., Моргунов М. С., Блинова М. И. 2018. Влияние электрического поля электрета на основе анодного оксида тантала на дифференцировочные свойства стромальных клеток костного мозга больного остеоартрозом // Цитология. – 2018. - №60 (12). – С. 987-995
19. М.С. Сердобинцев, Т.И. Виноградова, М.Е. Дьякова, Д.С. Эсмедяева, Н.М. Блюм, М.З. Догондзе, А.В. Баранов, А.С. Кафтырев, И.Г. Роднова, А.Ю. Черкасов, Е.Г. Соколов, П.К. Яблонский. Оценка влияния электрического поля электрета на остеоартропатию и активность воспаления в процессе хирургического лечения моделированного туберкулезного остита по морфологическим и биохимическим критериям МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪЯНС, том 8, № 4, 2020 С 46-56
20. Овчинников Е. Н., Стогов М. В. Стимуляция остеогенеза постоянным электрическим током (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2019. №3.
21. ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИМПЛАНТАТА ЭЛЕКТРЕТНОГО СТИМУЛЯТОРА ОСТЕОРЕПАРАЦИИ ТУ 9438-001-50843519-2015, ООО «Медэл»
22. Хомутов Виктор Павлович, Линник Станислав Антонович, Хомутов Виктор Викторович, Калязин Андрей Викторович. Клиническая эффективность электрического поля электрета при хирургическом лечении остеоартроза тазобедренного сустава // Consilium Medicum. 2019. №8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-effektivnost-elektricheskogo-polya-elektretapri-hirurgicheskom-lechenii-osteoartroza-tazobedrennogo-sustava>

23. Вансович Д.Ю., Линник С.А., Хомутов В.П., Сердобинцев М.С. МИНИ-ИНВАЗИВНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ДЕФОРМИРУЮЩИМ ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭЛЕКТРЕТОВ // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3. ; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29869> (дата обращения: 11.12.2024).
24. Хомутов В.П., Нелин Н. И., Котов В.И., Баскаков А.А., Черноиван А.В. Опыт применения электретных имплантатов при остеосинтезе огнестрельных переломов длинных костей // Современная медицина. 2019. №2 (14). С. 2-6
25. Бортулёв П.И., Виссарионов С.В., Баскаева Т.В., Барсуков Д.Б., Поздников И.Ю., Мурашко Т.В., Басков В.Е., Познович М.С. Применение ортопедического электрета в хирургическом лечении детей с болезнью Пертеса: ближайшие результаты // Травматология и ортопедия России. - 2022. - Т. 28. - №1. - С. 46-57. doi: 10.17816/2311-2905-1726
26. Shanmugasundaram S, Kambhampati SBS, Saseendar S. Proximal fibular osteotomy in the treatment of medial osteoarthritis of the knee - A narrative review of literature. *Knee Surg Relat Res.* 2019 Dec 18;31(1):16. doi: 10.1186/s43019-019-0016-0. PMID: 32660631; PMCID: PMC7219610.
27. DeRogatis M, Anis HK, Sodhi N, Ehiorobo JO, Chughtai M, Bhav A, Mont MA. Non-operative treatment options for knee osteoarthritis. *Ann Transl Med.* 2019 Oct;7(Suppl 7):S245. doi: 10.21037/atm.2019.06.68. PMID: 31728369; PMCID: PMC6828999.
28. Ogbemudia AO, Umebese PF, Bafor A, Igbinovia E, Ogbemudia PE. The level of fibula osteotomy and incidence of peroneal nerve palsy in proximal tibial osteotomy. *J Surg Tech Case Rep.* 2010 Jan;2(1):17-9. doi: 10.4103/2006-8808.63713. PMID: 22091324; PMCID: PMC3214483.
29. ZeYu Huang YN, Xu B, Shen B, Kraus VB, Pei F. Evidence and mechanism by which upper partial fibulectomy improves knee biomechanics and decreases knee pain of osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2018 Feb 9;10.1002/jor.23867. doi: 10.1002/jor.23867. Epub ahead of print. PMID: 29424452; PMCID: PMC7480762.
30. McNeil CJ, Raymer GH, Doherty TJ, Marsh GD, Rice CL. Geometry of a weight-bearing and non-weight-bearing bone in the legs of young, old, and very old men. *Calcif Tissue Int.* 2009;85(1):22–30. doi: 10.1007/s00223-009-9261-7.
31. Dong T, Chen W, Zhang F, Yin B, Tian Y, Zhang Y. Radiographic measures of settlement phenomenon in patients with medial compartment knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2016 Jun;35(6):1573-8. doi: 10.1007/s10067-015-3146-0. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26712497.
32. Yang ZY, Chen W, Li CX, Wang J, Shao DC, Hou ZY, Gao SJ, Wang F, Li JD, Hao JD, Chen BC, Zhang YZ. Medial Compartment Decompression by Fibular Osteotomy to Treat Medial Compartment Knee Osteoarthritis: A Pilot Study. *Orthopedics.* 2015 Dec;38(12):e1110-4. doi: 10.3928/01477447-20151120-08. PMID: 26652332.
33. Zhang Y, Li C, Li J. The pathogenesis research of non-uniform settlement of the tibial plateau in knee degeneration and varus. *J Hebei Med Univ.* 2014;35(2):218–9
34. Prakash L (2019) PFO—Proximal Fibular Osteotomy in medial compartment arthritis of the knee with varus deformity. *EC Orthopaedics* 10(5):315–321
35. Qin D, Chen W, Wang J, Lv H, Ma W, Dong T, et al. Mechanism and influencing factors of proximal fibular osteotomy for treatment of medial compartment knee osteoarthritis: a prospective study. *J Int Med Res.* 2018;46(8):3114–3123. doi: 10.1177/0300060518772715.
36. Pundkar A, Shrivastav S, Chandanwale R, Jaiswal AM, Goyal S. A Systematic Review of the Management of Knee Osteoarthritis by Proximal Fibular Osteotomy in the Indian Population. *Cureus.* 2024 Feb 5;16(2):e53638. doi: 10.7759/cureus.53638. PMID: 38449963; PMCID: PMC10917392.
37. Sugianto JA, Hadipranata T, Lazarus G, Amrullah AH. Proximal fibular osteotomy for the management of medial compartment knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Knee.* 2021 Jan;28:169-185. doi: 10.1016/j.knee.2020.11.020. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33387808.
38. Ashraf M, Purudappa PP, Sakthivelnathan V, Sambandam S, Mounsamy V. Proximal fibular osteotomy: Systematic review on its outcomes. *World J Orthop.* 2020 Nov 18;11(11):499-506. doi: 10.5312/wjo.v11.i11.499. PMID: 33269216; PMCID: PMC7672796.
39. Janjua, Faizan & Uddin, Afaq & Ali, Sayed & Zia, Saman & Ahmad, Irfan & Uddin, Ayaz. (2023). Efficacy of Arthroscopic Debridement with Proximal Fibular Osteotomy in Early Medial Joint Osteoarthritis of the Knee: Arthroscopic Debridement with Proximal Fibular Osteotomy. *THE THERAPIST (Journal of Therapies & Rehabilitation Sciences)*. 31-35. 10.54393/tt.v4i1.82.
40. Wang YM, Zhu C, Kong R, Yu DW, Zhao QC. Effect of Partial Fibula Osteotomy Combined with Arthroscopic Debridement Surgery in the Treatment of Medial Compartment Knee Osteoarthritis. *J Knee Surg.* 2020 Jul;33(7):728-731. doi: 10.1055/s-0039-1685158. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30959546.

41. Halawa, Abdelsamie M1; Kandil, Mahmoud I1. Outcomes of combined proximal fibular osteotomy and arthroscopic intervention for treatment of medial compartment knee osteoarthritis. *The Egyptian Orthopaedic Journal* 57(4):p 278-283, October-December 2022. | DOI: 10.4103/eoj.EOJ_138_21
42. Hao, Liang & Jian, Weihong & Yang, Feng & Liu, Chunlong & Tang, Qiang. (2016). PROXIMAL FIBULAR OSTEOTOMY COMBINED WITH ARTHROSCOPIC DEBRIDEMENT FOR TREATING MEDIAL KNEE OSTEOARTHRITIS WITH VARUS. *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi*=*Zhongguo xiu fu chongjian wai ke za zhi*=Chinese journal of reparative and reconstructive surgery. 30. 1366-1369. 10.7507/1002-1892.20160279.
43. Janjua, Faizan & Uddin, Afaq & Ali, Sayed & Zia, Saman & Ahmad, Irfan & Uddin, Ayaz. (2023). Efficacy of Arthroscopic Debridement with Proximal Fibular Osteotomy in Early Medial Joint Osteoarthritis of the Knee: Arthroscopic Debridement with Proximal Fibular Osteotomy. *THE THERAPIST (Journal of Therapies & Rehabilitation Sciences)*. 31-35. 10.54393/tt.v4i1.82.
44. Проксимальная остеотомия малоберцовой кости в лечении медиального гонартроза / О. Шахин [и др.] // Мед. журнал. – 2023. – № 3(85). – С. 70-77. doi: 10.51922/1818-426X.2023.3.70.
45. Tian J, Wang Z, An J, Dong L. Arthroscopic debridement combined with proximal fibular osteotomy in medial tibial articular genu osteoarthritis treatment: systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021 Jul;10(7):7894-7904. doi: 10.21037/apm-21-1381. PMID: 34353077.
46. Reichenbach S, Rutjes AW, Nuesch E, Trelle S, Jüni P. Joint lavage for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;(5):CD007320.
47. Moseley JB1, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, Hollingsworth JC, Ashton CM, Wray NP. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2002;347(2):81-8.
48. Корнилов Н.Н., Новоселов К.А., Куляба Т.А. Роль артроскопии в хирургическом лечении деформирующего гонартроза коленного сустава. *Травм. Ортоп. России*, 2004, 1, с.75-80.
49. Эйсмонт О.Л., Борисов А.Б., Малюк Б.И., Букач Д.В. Артроскопическая диагностика и лечение локальных повреждений хряща коленного сустава. *Ортопедия, травматология и протезирование*, 2007, № 3, с. 111-116.
50. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Субхондральная кость при гонартрозе: новые возможности терапии. *Русский медицинский журнал*, 2004, т. 12, № 20, с. 1133-1136
51. Ogino S, Sasho T, Nakagawa K, Suzuki M, Yamaguchi S, Higashi M, Takahashi K, Moriya H. Detection of pain-related molecules in the subchondral bone of osteoarthritic knees. *Clin Rheumatol*. 2009; 28(12):1395-402.
52. Гаврюшенко Н.С., Булгаков В.Г. Выявление и оценка роли артро-медуллярной связи в функционировании суставов человека (экспериментальное исследование). *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*, 2001, № 2, С. 72-75.
53. Bhattacharya I, Saxena R, Gupta V. Efficacy of vitamin E in knee osteoarthritis management of North Indian geriatric population. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(1):11-9.
54. Артемьев А. А., Бытдаев З. М., Подкосов О. Д., Абакиров М. Д., Кавецкий Ю. П., Сысоев И. А., Абросимов М. Н. Внеочаговая коррекция посттравматических деформаций большеберцовой кости. *Вопр. реконстр. и пласт. хирургии* 2014, №2, с 56-62.
55. М.Л. Головаха, И.В. Шишка, О.В. Банит, В. Орлянский Планирование величины коррекции корригирующей остеотомии большеберцовой кости. *Ортопедия, травматология и протезирование»* 2010, №1: 91–97
56. Н.С. Гаврюшенко, В.Г. Булгаков. Выявление и оценка роли артро-медуллярной связи в функционировании суставов человека (экспериментальное исследование). *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2001. № 2. С. 72–75.
57. Татаренков В.И., Максимов С.М., Булгаков В.Г., и др. Ближайшие результаты клинического применения артротомического шунтирования при дегенеративно-дистрофических заболеваниях коленного сустава // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2015. № 4. С. 32–38. doi: 10.17816/vto201522432-38

Авторский коллектив:

Под руководством Президента Межрегиональной общественной организации «Общество регенеративной травматологии и ортопедии»:

1. Загородний Николай Васильевич – Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Российского университета дружбы народов, профессор кафедры хирургии МГУ им. М.В.Ломоносова, Заслуженный врач Российской Федерации, Заслуженный деятель науки РФ, Лауреат премии Правительства РФ.

Экспертная группа разработчиков:

2. Булгаков Валерий Георгиевич – к.б.н., старший научный сотрудник испытательной лаборатории ФГБУ НМИЦ ТО им. Н.Н.Приорова

3. Ворошилов Алексей Сергеевич, врач травматолог-ортопед Клиники Nadassah Medical Moscow, Москва

4. Гаврюшенко Николай Свиридович, заведующий лабораторией – ведущий научный сотрудник, врач-травматолог-ортопед НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова, Москва

5. Закирова Александра Рустамовна - к.м.н., врач травматолог-ортопед ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ, Москва

6. Кулаков Дмитрий Александрович - врач травматолог-ортопед ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ, Москва

7. Страхов Максим Алексеевич - к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Института хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; доцент кафедры травматологии и ортопедии АПО ФНКЦ ФМБА России, Москва

8. Татаренков Валерий Иванович, к.м.н., врач травматолог-ортопед ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ, Москва

9. Эседов Гиранутдин Имамутдинович аспирант 2 отделения ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

Авторы, поддержавшие разработку и обсуждение консенсуса:

10. Котенко Константин Валентинович, Академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», заслуженный врач Российской Федерации, Москва

11. Лиля Александр Михайлович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

12. Назаренко Антон Герасимович, член-корреспондент РАН, д.м.н., главный внештатный специалист травматолог-ортопед Минздрава России, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва

13. Тихилов Рашид Муртузалиевич, член-корреспондент РАН, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», заслуженный врач Российской Федерации, Санкт-Петербург

14. Ярыгин Николай Владимирович, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой Травматологии, ортопедии и медицины катастроф МГМСУ имени А.И. Евдокимова, Москва

15. Аверьянов Андрей Александрович, к.м.н., заведующий отделением травматологии и ортопедии ГАУЗ ООКБ им. В.И. Войнова, доцент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

16. Айрапетов Георгий Александрович, д.м.н., заместитель главного врача по ортопедии и травматологии ГКБ № 31 имени академика Г. М. Савельевой, главный внештатный специалист травматолог-ортопед г.Москвы, профессор кафедры травматологии и ортопедии РУДН., Москва

17. Алексеева Людмила Ивановна, профессор, д.м.н., профессор кафедры ревматологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой МЗ РФ, Москва

18. Архипов Сергей Васильевич, Заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф ПМГМУ им. И. М. Сеченова, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой МЗ РФ, Москва

19. Арьков Владимир Владимирович, д.м.н., профессор РАН, врач реабилитолог, врач спортивной медицины и ЛФК, зав.отделением физиотерапии и лечебной физкультуры ГАУЗ МНЦП МРВСМ, Москва

20. Ахпашев Александр Анатольевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Гл. внештатный специалист по травматологии и ортопедии ЦФО ФМБА России, врач-травматолог-ортопед, Москва

21. Басок Юлия Борисовна, д.б.н., зав. отд. Биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

22. Бонарцев Антон Павлович, к.б.н., старший научный сотрудник кафедры биотехнологий биологического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова, Москва

23. Боровкова Наталья Валерьевна, д.м.н., заведующая научным отделением биотехнологий и трансфузиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

24. Василькин Алексей Константинович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской реабилитации, врач-невролог, врач-физиотерапевт, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», Санкт-Петербург

25. Ветрилэ Марчел Степанович, д.м.н., заместитель директора по науке ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

26. Воробьев Константин Александрович, к.м.н., врач травматолог-ортопед Клиники «Скандинавия», Санкт-Петербург

27. Гильфанов Сергей Ильсверович, д.м.н., заведующий травматолого-ортопедическим отделением Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

28. Голубинская Полина Александровна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории трансляционной биомедицины ФГБУ ФНКЦ ФМБА ФХМ Лопухина, Москва

29. Гончаров Евгений Николаевич, к.м.н., врач-травматолог-ортопед, заведующий отделением травматологии и ортопедии ФГБУЗ ЦКБ РАН, Москва

30. Гузюкина Светлана Анатольевна, Заведующая КДЛ-врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России, Смоленск

31. Гусев Денис Сергеевич, к.м.н., врач-травматолог-ортопед ФНКЦ ФМБА России, Москва

32. Деев Роман Вадимович, к.м.н., Заведующий лабораторией морфологии и патологии опорно-двигательного аппарата Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Государственного научного центра Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

33. Демещенко Максим Васильевич, к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ ВолгГМУ,

34. Доколин Сергей Юрьевич, д.м.н., старший научный сотрудник «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», Санкт-Петербург

35. Егиазарян Карен Альбертович, д.м.н., профессор, Заслуженный изобретатель Российской Федерации, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Института Хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, директор университетской клиники травматологии и ортопедии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

36. Егорихина Марфа Николаевна, к.б.н., заведующая научной лабораторией клеточных технологий ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород

37. Ельцин Александр Геннадьевич, к.м.н., заведующий 9 травматолого-ортопедическим детским отделением ФГБУ НМИЦ ТО им. Приорова, Москва

38. Еремин Илья Игоревич, к.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского», Москва

39. Ефименко Анастасия Юрьевна, д.м.н., Заведующая лабораторией репарации и регенерации тканей, Института регенеративной медицины, Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

40. Зоткин Евгений Германович, д.м.н., Первый заместитель директора ФГБУ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва

41. Зубков Дмитрий Сергеевич, к.м.н. заместитель главного врача по КЭР ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», юриконсульт и старший преподаватель кафедры фундаментальной и прикладной медицинской деятельности МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

42. Калинин Евгений Борисович, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Сеченовского университета, Москва

43. Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., заведующий лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

44. Кенис Владимир Маркович, д.м.н., профессор, заместитель директора по инновационному развитию и работе с регионами, руководитель отделения патологии стопы, нейроортопедии, системных заболеваний, ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера», Санкт-Петербург

45. Кирилова Ирина Анатольевна, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России, Новосибирск

46. Князева Лариса Александровна, д.м.н., профессор, заведующая отделением инвазивной ревматологии «Медицинский центр №1» г. Курск

47. Ковалев Алексей Вячеславович, к.м.н., профессор Российской академии естествознания, заведующий лабораторией клеточных технологий и медицинской генетики ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» МЗ РФ, Москва

48. Колесов Сергей Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий 7 отделением патологии позвоночника ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава РФ, Москва

49. Колмаков Денис Олегович, к.м.н., врач-травматолог-ортопед ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва

50. Корнилов Николай Николаевич, д.м.н. ведущий научный сотрудник научного отделения патологии коленного сустава, профессор кафедры травматологии и ортопедии, заведующий клиническим отделением № 17 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена»,

51. Королев Андрей Вадимович, д.м.н., профессор президент Ассоциации спортивных травматологов, артро-скопических и ортопедических хирургов, реабилитологов, Доктор медицинских наук, профессор, Главный врач, медицинский директор., Олимп Клиник Марс, Москва

52. Кочиш Александр Юрьевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и учебной работе ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава Российской Федерации, Санкт-Петербург

53. Кузьмина Владислава Игоревна, к.м.н., врач-травматолог-ортопед 16 травматолого-ортопедического отделения НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

54. Лазишвили Гурам Давидович, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Института Хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Заслуженный врач Российской Федерации, Москва

55. Литвина Елена Алексеевна, д.м.н., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения РФ., врач-травматолог-ортопед ГБУЗ ГКБ им. Ф.И. Иноземцева, ГКБ им. М. П. Кончаловского, Москва

56. Литвиненко Артем Николаевич, врач-травматолог-ортопед Центр Инновационной Медицины Суставов, Владивосток

57. Лычагин Алексей Владимирович, д.м.н., профессор, Директор клиники, Заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии катастроф д.м.н., зав. отделением травматологии, ортопедии Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

58. Макаров Максим Анатольевич, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», президент Ассоциации ревмоортопедов, Москва

59. Маланин Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», Волгоград

60. Минасов Булат Шамильевич, д.м.н. профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, Уфа

61. Минасов Тимур Булатович, д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ России, Уфа

62. Муханов Виктор Викторович, Руководитель Центра реабилитации, заведующий травматолого-ортопедическим отделением 2 ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

63. Надеяева Ирина Ивановна, магистр права, научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», начальник отдела исследований и разработок ГНЦ ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва

64. Найда Дарья Александровна, к.м.н., заведующий отделением биологической и хирургической реконструкции крупных суставов Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, Москва

65. Нелин Николай Иванович, д.м.н., врач-травматолог-ортопед Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева (ГКБ №36), Москва Хомутов Виктор Павлович

66. Овсянкин Анатолий Васильевич, Главный внештатный специалист травматолог-ортопед МЗ РФ в Центральном федеральном округе, к.м.н., доцент, Главный врач ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации, Смоленск

67. Орлецкий Анатолий Корнеевич, д.м.н., профессор, заведующий 4 травматолого-ортопедическим отделением - спортивной и балетной травмы ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» МЗ РФ, заслуженный врач Российской Федерации, Москва

68. Очуренко Александр Алексеевич, д.м.н., профессор, начальник отдела организации оказания помощи, анализа и стратегического развития травматолого-ортопедической службы ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» МЗ РФ, Москва

69. Пашкова Екатерина Анатольевна, врач-травматолог-ортопед, НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

70. Призов Алексей Петрович, д.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, врач травматолог-ортопед ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Москва

71. Римашевский Денис Владимирович, к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии РУДН, Москва

72. Скуковский Сергей Евгеньевич, врач-травматолог-ортопед КГБУЗ Владивостокская поликлиника 9, Владивосток

73. Сорокин Евгений Петрович, к.м.н., заведующий клиническим отделением № 15 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена», доцент кафедры травматологии и ортопедии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, вице-президент общества стопы России, Санкт-Петербург

74. Тарасов Николай Иванович, к.м.н., заведующий отделением травматологии и ортопедии ГБУ Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова ДЗ города Москвы, врач высшей категории, Москва

75. Таскина Елена Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории остеоартроза, отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва

76. Торгашин Александр Николаевич, к.м.н., старший научный сотрудник центра метаболических остеопатий и опухолей костей ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Президент медицинской ассоциации по остеонекрозу, Москва

77. Хомутов Виктор Павлович, к.м.н., врач травматолог-ортопед высшей категории СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург

78. Цискарашвили Арчил Важаевич, к.м.н., заведующий отделением последствий травм опорно-двигательной системы и гнойных осложнений № 5 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

79. Челнокова Наталия Валерьевна, к.м.н., врач-травматолог-ортопед Клинического госпиталя на Яузе, спортивный врач сборной России по эстетической гимнастике, Москва

80. Шигаев Евгений Станиславович, к.м.н., главный внештатный травматолог-ортопед МЗ РБ, заслуженный врач Республики Бурятия, ст. преподаватель кафедры госпитальной хирургии МИ БГУ, Заведующий отделением травматологии и ортопедии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко», Улан Уде

81. Шишкин Алексей Андреевич, к.м.н., ассистент кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры РНИМУ им Н.И. Пирогова, врач лечебной физкультуры и спортивной медицины Клиника Чайка, Москва.

Приложения к консенсусу

Приложение 1: образец информированного согласия

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

Приложение № 2
к приказу Министерства
здравоохранения Российской Федерации
от 12 ноября 2021 г. № 1051н

Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство

Я, _____
(фамилия, имя, отчество (при наличии) гражданина либо законного представителя)

« ____ » _____ г. рождения, зарегистрированный по адресу: _____
(дата рождения гражданина либо законного представителя)

_____ (адрес регистрации гражданина либо законного представителя)

проживающий по адресу: _____
(указывается в случае проживания не по месту регистрации)

в отношении _____
(фамилия, имя, отчество (при наличии) пациента при подписании согласия законным представителем)

« ____ » _____ г. рождения, зарегистрированный по адресу: _____
(дата рождения пациента при подписании законным представителем)

_____ (в случае проживания не по месту жительства законного представителя)

даю информированное добровольное согласие на виды медицинских вмешательств, включенные в Перечень определенных видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача и медицинской организации для получения первичной медико-санитарной помощи, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2012 г. № 390н1 (далее — виды медицинских вмешательств, включенных в Перечень), для получения первичной медико-санитарной помощи/получения первичной медико-санитарной помощи лицом, законным представителем которого я являюсь (ненужное зачеркнуть), в том числе на медицинское вмешательство

_____ (название лекарственного препарата, медицинского изделия, или манипуляции с указанием локализации и техники введения препарата)

в _____
(полное наименование медицинской организации)

Мною правдиво и ответственно сообщена следующая информация о своём здоровье:

• Наличие сопутствующих заболеваний
• Непереносимость лекарственных препаратов
• Наличие аллергии

Смысл вопросов анкеты и пояснения врача мне понятны. Анкета заполнена мною лично.

Медицинским работником _____
(должность, фамилия, имя, отчество (при наличии) медицинского работника)

в доступной для меня форме мне разъяснены цели, методы оказания медицинской помощи, связанный с ними риск, возможные варианты медицинских вмешательств, их последствия, в том числе вероятность развития осложнений, а также предполагаемые результаты оказания медицинской помощи.

Возможные варианты описания:

Цели	Уменьшение боли, снижение воспаления мягких тканей, восстановление объёма движений в суставе, предотвращение рецидивов, др.
Методы оказания медицинской помощи	Лечебная физкультура, снижение веса, физиотерапия; приём лекарственных препаратов или фармаконутрицевтиков; введение в сустав протеза синовиальной жидкости, гиалуронатов, по показаниям - глюкокортикоидов, обогащенной тромбоцитами плазмы, минимально манипулированных продуктов: аутологичной стромально-васкулярной фракции; микронизированной жировой фракции, концентрата медуллярной крови, по показаниям - хирургическое лечение, др.
Возможные риски	• Развитие побочных эффектов и нежелательных явлений приёма лекарственных препаратов в соответствии с инструкциями по их медицинскому применению, • Осложнения хирургических и немедикаментозных методов лечения
Последствия отказа от манипуляций	Разрушение тканей сустава с утратой его подвижности, боль в области сустава, устойчивая деформация сустава, сдавление регионарных нервов и кровеносных сосудов с нарушением их функций и болевым синдромом в конечности, др.
Возможные осложнения	Послеоперационный период может сопровождаться очень редким побочным реакциям: – боль в месте операции, скованность, ощущение жжения, покраснение или отёк колена, местные кожные реакции (сыпь, экзема) и зуд; – усиление воспалительных реакций: ревматоидный или подагрический артрит. Даже при технически безупречном проведении операции возможны следующие осложнения: – присоединение инфекции, – кровотечение, в т.ч. внутрисуставное, – повреждение сосудов и нервов в области сустава. – тромбоз сосудов и тромбоэмболия легочной артерии Персонал предпримет всё возможное, чтобы избежать возможных осложнений
Предполагаемые результаты помощи	Уменьшение боли и улучшение функции сустава
Описание манипуляции	Краткая техника операции с названиями имплантатов
Ожидаемый эффект манипуляции	Ограничением зоны повреждения хряща, улучшение биомеханики; противовоспалительный и противоболевой эффект, стимуляция ангиогенеза, стимуляция заживления поврежденной ткани
Рекомендации по режиму	Стерильная повязка может быть удалена через день. В течение двух суток после вмешательства следует отказаться от тяжёлой физической нагрузки (например, игра в теннис, пробежки, длительная ходьба, пребывание в положении стоя). В целом активизация приветствуется.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

Мне разъяснено, что я имею право отказаться от одного или нескольких видов медицинских вмешательств, включенных в Перечень, или потребовать его (их) прекращения, за исключением случаев, предусмотренных частью 9 статьи 20 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Сведения о выбранном (выбранных) мною лице (лицах), которому (которым) в соответствии с пунктом 5 части 5 статьи 19 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» может быть передана информация о состоянии моего здоровья или состоянии лица, законным представителем которого я являюсь (ненужное зачеркнуть), в том числе после смерти:

(фамилия, имя, отчество (при наличии) гражданина, контактный телефон)

(фамилия, имя, отчество (при наличии) гражданина, контактный телефон)

(подпись)

(фамилия, имя, отчество (при наличии) законного представителя)

(подпись)

(фамилия, имя, отчество медицинского работника)

« _____ » _____ 20 ____ г.

Отказ от медицинского вмешательства

Я, _____ «__» _____ г. рождения,
(фамилия, имя, отчество (при наличии) и дата рождения гражданина либо законного представителя)

зарегистрированный по адресу: _____
(адрес места жительства гражданина либо законного представителя)

в отношении: _____ «__» _____ г. рождения
(фамилия, имя, отчество пациента, дата рождения при подписании отказа законным представителем)

при оказании мне (представляемому лицу) первичной медико-санитарной помощи в _____

_____ (полное наименование медицинской организации)

отказываюсь от следующих видов медицинских вмешательств, включенных в Перечень определенных видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача и медицинской организации для получения первичной медикосанитарной помощи, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2012 г. № 390н1: _____

_____ (наименование вида медицинского вмешательства)

Медицинским _____ работни-
ком: _____

_____ (фамилия, имя, отчество медицинского работника)

в доступной для меня форме мне разъяснены возможные последствия отказа от вышеуказанных видов медицинских вмешательств, в том числе вероятность развития осложнений заболевания (состояния) _____

_____ (указываются возможные последствия отказа от вышеуказанного (вышеуказанных) вида (видов) медицинского

_____ вмешательства, в том числе вероятность развития осложнений заболевания (состояния))

Мне разъяснено, что при возникновении необходимости в осуществлении одного или нескольких видов медицинских вмешательств, в отношении которых оформлен настоящий отказ, я имею право оформить информированное добровольное согласие на такой (такие) вид (виды) медицинского вмешательства.

_____ (подпись)

_____ (фамилия, имя, отчество гражданина или законного представителя)

_____ (подпись)

_____ (фамилия, имя, отчество медицинского работника)

«__» _____ 20__ г.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛАССА, УРОВНЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Определение класса, уровня эффективности рекомендаций

Просьба учитывать, что клиническая эффективность и безопасность рассматриваются в контексте определенных нозологических патологий с учетом действующей классификации болезней МКБ-10, и опубликованного ВОЗ проекта МКБ-11.

Классы доказательности и уровни эффективности рекомендаций

Класс рекомендаций	Уровень доказательности		Тип исследований
A	1	1a	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) хорошего методологического качества и однородности
		1b	Отдельные РКИ с узким доверительным интервалом
		1c	Отдельные РКИ с вероятностью систематической ошибки
B	2	2a	Систематический обзор однородных когортных исследований
		2b	Отдельные когортные исследования (включая РКИ низкого качества, например с периодом наблюдения < 80%)
		2c	Неконтролируемые когортные исследования/экологические исследования
	3	3a	Систематический обзор однородных исследований «случай-контроль»
		3b	Отдельные исследования «случай-контроль»
C	4		Серии клинических случаев/когортные исследования или исследования «случай-контроль» низкого качества. Согласованные мнения экспертов и (или) немногочисленные исследования, ретроспективные исследования, регистры
D	5		Мнение экспертов без четкой клинической оценки или основанное на данных физиологии и фундаментальных исследований
н/о	н/о		Не оценивалось

Научное издание

КОНСЕНСУСЫ
ОРТОБИОЛОГИЯ 2024

ISBN 978-5-6056184-0-9

Подписано в печать 01.04.2026
Формат 60х90 1/16. Бумага офсетная.
Гарнитура «Таймс Нью Роман»
Печать офсетная. Тираж 1000 экз.