

Минимально манипулированные клеточные продукты. Консенсус

Консенсус представлен Организацией Регенеративной Травматологии и Ортопедии — ОРТО.

Финальная версия публикуется после обсуждения на IX Научно-практической конференции «Приоровские чтения» совместно со II Конгрессом Ортобиология 2021 «Регенеративные технологии в Травматологии и ортопедии» 22 апреля 2021 года и учета замечаний экспертной группы.

Авторский коллектив:

Под руководством сопредседателей конгресса
Загороднего Николая Васильевича,
Губина Александра Вадимовича

1. Айрапетов Георгий Александрович
2. Аксенено Аркадий Владимирович
3. Алексеева Людмила Ивановна
4. Астрелина Татьяна Алексеевна
5. Ахпашев Александр Анатольевич
6. Ахтямов Ильдар Фуатович
7. Бонарцев Антон Павлович
8. Бялик Евгений Иосифович
9. Воробьев Константин Александрович
10. Воротников Александр Анатольевич
11. Гаврюшенко Николай Свиридович
12. Гаев Тимофей Геннадиевич
13. Гильфанов Сергей Ильсуверович
14. Гончаров Евгений Николаевич
15. Григорьев Тимофей Евгеньевич
16. Губин Александр Вадимович
17. Деев Роман Вадимович
18. Доколин Сергей Юрьевич
19. Дубров Вадим Эрикович
20. Егиазарян Карен Альбертович
21. Ефименко Анастасия Юрьевна
22. Загородний Николай Васильевич
23. Зорин Вадим Леонидович
24. Зубков Дмитрий Сергеевич

25. Каратеев Андрей Евгеньевич
26. Ковалев Алексей Вячеславович
27. Колесов Сергей Васильевич
28. Кон Елизавета
29. Корнилов Николай Николаевич
30. Кочиш Александр Юрьевич
31. Кузьмина Владислава Игоревна
32. Лазишвили Гурам Давидович
33. Лиля Александр Михайлович
34. Лурье Денис Маркович
35. Лычагин Алексей Владимирович
36. Макаров Максим Анатольевич
37. Маланин Дмитрий Александрович
38. Малков Виктор Сергеевич
39. Минасов Булат Шамильевич
40. Миронов Владимир Александрович
41. Найда Дарья Александровна
42. Овсянкин Анатолий Васильевич
43. Перова Надежда Викторовна
44. Ратьев Андрей Петрович
45. Ризванов Альберт Анатольевич
46. Родионова Светлана Семеновна
47. Страхов Максим Алексеевич
48. Тихилов Рашид Муртазалиевич
49. Торгашин Александр Николаевич
50. Цискарашвили Арчил Важаевич
51. Чанцев Александр Вениаминович
52. Чанцев Александр Вениаминович
53. Челнокова Наталия Валерьевна
54. Шавалеева Надежда Валерьевна
55. Являнский Олег Николаевич
56. Ярыгин Николай Владимирович

Цель консенсуса. В условиях широкого внедрения минимально манипулированных клеточных продуктов (ММКП) в практику травматологии и ортопедии в РФ, но при этом, законодательного вакуума и недостаточного количества исследований эффективности и безопасности ММСК высокого уровня доказательности, согласовать объединяющий документ по технологии ММСК, 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 практического внедрения в клинику.

Актуальность проблемы. Среди большого количества возможностей лечения болевых синдромов, в том числе, при остеоартрите, все больший интерес вызывают новые стратегии регенеративной медицины [1].

Это особенно важно для сложной подгруппы молодых пациентов с остеоартритом, у которых высокие функциональные потребности, но ограниченные показания для инвазивного хирургического лечения. В настоящее время проблема распространяется даже на активных пациентов среднего возраста, которые все больше рассчитывают поддерживать высокий уровень активности и откладывают операцию эндопротезирования [2, 3].

Исследования в области регенеративной медицины показали, что применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток оказывает выраженный терапевтический и регенеративный эффект при лечении различных дегенеративно-дистрофических заболеваний [4, 5, 6].

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 [7].

Факторы роста, цитокины, биоактивные липиды и микровезикулы, которые высвобождаются из стволовых клеток, также могут оказывать положительное действие, включая ангиопоэтическое и антиапоптотическое действие. Исследования также выявили присутствие МСК во многих тканях взрослого человека, включая жировую и мышечную ткани, дерму, надкостницу, синовиальную оболочку, синовиальную жидкость и суставной хрящ [8].

Предложены инновационные методы лечения от факторов роста, полученных из тромбоцитов, до лечения на основе клеток в сочетании с различными биоматериалами [9, 10].

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) [11].

ММКП — это технология получения и использования клеточных продуктов, исключая генетическую модификацию, а также изменение фенотипа, меняющего свойства клеток, в том числе культивирование клеток [12].

Классификация.

В структуре ММКП два основных метода: использование концентрата аспирата костного мозга (ВМАС) и полученной из жировой ткани стромально сосудистой (васкулярной) фракция (SVF). ВМАС 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 [13, 14].

Для получения достаточного для трансплантации количества стволовых клеток из жировой ткани в настоящее время используют одну из двух процедур:

- резекция липодермальных лоскутов;
- липосакция — отсасывание жира без иссечения кожных покровов.

В подавляющем большинстве клиник применяется липосакция, т. к. этот метод считается наиболее щадящим для пациента. Существует огромное количество способов липосакции. Все их можно разделить на два типа:

1. С предварительным эмульгированием жира.
2. Без эмульгирования.

Чтобы изолировать мезенхимальные клетки от внеклеточного матрикса, к липоаспирату добавляют коллагеназу. Затем коллагеназа из смеси удаляется методом разбавления, который включает промывание липидно-ферментной смеси нормальным физиологическим раствором с последующим (в некоторых случаях) стерильным центрифугированием. В результате получается конечный продукт SVF, готовый к введению пациенту [15, 16].

Другая методика основана на получении клеток SVF путем механического отделения адипоцитов, после чего регенеративные клетки в составе SVF суспензируются в виде осадка. Помимо стволовых клеток жировой ткани, в такой SVF обнаруживаются эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, эритроциты, лейкоциты, адипоциты и внеклеточный матрикс, который может выступать в качестве временного каркаса и содержит также ферменты ремоделирования матрикса [www.arthrex.com].

Часть методик BMAC и SVF-терапии предполагает дополнительное обогащение субстрата аутологичной кондиционированной плазмой крови или смешивание клеточных фракций костной и жировой ткани. Такая процедура усиливает эффект от стволовых клеток и обеспечивает более быстрый клинический эффект [17].

Принцип биологического действия и биологические эффекты.

Основные эффекты SVF:

- ослабление локального воспаления;
- предотвращение фиброза ткани;
- антиапоптотический эффект;
- стимуляция ангиогенеза и ремоделирования ткани.

В нескольких лабораторных и доклинических исследованиях на различных животных моделях (коза, кролик, мышь) было продемонстрировано, что стволовые клетки жировой ткани, выделяя различные типы молекул

в зависимости от микроокружения, могут оказывать различный эффект на клетки. В модели остеоартроза у кролика стволовые клетки жировой ткани смогли вызвать торможение процессов дегенерации хрящевой ткани, образования остеоцитов и воспаления синовиальной оболочки. Кроме того, наблюдалось ослабление фиброзного ремоделирования, подавление апоптоза, увеличение рекрутинга и усиление пролиферацию эндотенных стволовых клеток и торможение иммунного ответа.

Опубликованы первые многообещающие доклинические и клинические результаты лечения остеоартроза с помощью аутологичной SVF, свидетельствующие о наличии регенеративного потенциала у этого нового метода биологической терапии.

Клиническая эффективность и безопасность.

Остеоартрит.

ВМАС

Результаты оценки качества исследований, выполненных с использованием шкалы Coleman в модификации Kon et al. Средний балл составил 37,4 из 100, что свидетельствует о плохой методологии в доступной литературе [17].

Основным результатом было значительное улучшение боли и улучшения функций почти во всех когортах. Тем не менее, не было продемонстрировано доказательств высокого уровня превосходства над стандартными методами лечения, такими как гиалуронаты или кортикостероиды. Единственное доступное плацебо-контролируемое РКИ и не обнаружили статистически значимых различий между инъекциями ВМАС и физиологического раствора [18].

Систематический обзор — восемь исследований, с общей численностью 299 коленных суставов со средним периодом наблюдения 12,9 месяцев (диапазон 6—30 месяцев). Из всех результатов, сообщенных пациентами, оцененных в исследованиях, 34 из 36 (94,4 %) пациентов продемонстрировали значительное улучшение от исходного уровня до последнего периода наблюдения. В пяти исследованиях, оценивающих числовые оценки боли (визуальная аналоговая шкала и числовая рейтинговая шкала), сообщалось о значительном улучшении уровня боли при окончательном наблюдении. Однако 3 сравнительных исследования, оценивающих ВМАС по сравнению с другими терапевтическими инъекциями, не смогли

продемонстрировать клиническое превосходство ВМАС. Авторы делают вывод, что инъекция ВМАС эффективна для облегчения боли и лечения пациентов с ОА коленного сустава при краткосрочном и среднесрочном наблюдении. Тем не менее, ВМАС не продемонстрировал клинического превосходства по сравнению с другими биологическими методами лечения, обычно используемыми для лечения ОА, включая обогащенную тромбоцитами плазму и микрофрагментированную жировую ткань, или по сравнению с плацебо. Высокая стоимость инъекции ВМАС по сравнению с другими биологическими и неоперативными методами лечения может ограничивать ее полезность, несмотря на очевидную клиническую пользу (**уровень доказательности — 4**) [19].

По-прежнему необходимы доклинические исследования для оптимизации использования ВМАС, а также крупные контролируемые испытания высокого уровня, чтобы лучше понять реальный потенциал инъекций ВМАС для лечения пациентов, страдающих ОА [20].

В другом исследовании обнаружили увеличение толщины внеклеточного матрикса в среднем на 14 %, особенно у молодых пациентов. Результаты МРТ были значительно лучше у пациентов с остеонекрозом, у которых наблюдалось восстановление костей и хрящей, с уменьшением размера поражения костного мозга на 40 % (**уровень доказательности — 5**) [21, 22].

Систематический обзор литературы выполнен на одиннадцати исследованиях. Из них 5 были проспективными, 1 — ретроспективным, 2 — сериями случаев и 3 — историями болезни. В трех исследованиях изучалась клиническая эффективность ВМАС при лечении остеоартрита, а в 8 исследованиях оценили эффективность ВМАС при очаговых повреждениях хряща. Исследования, включенные в этот систематический обзор, показали разную степень положительных результатов при использовании ВМАС с дополнительной процедурой и без нее для лечения хондральных дефектов и ранних стадий остеоартроза. ВМАС рассматривается как безопасная процедура и сообщается о хороших результатах (**уровень доказательности — 4**) [23].

Более высокая концентрация клеток ВМАС связана со значительно лучшим результатом [24].

Авторы предположили, что несколько инъекций могут быть более эффективными, чем одна, поскольку каждое последующее лечение приносит дополнительную пользу пациентам [25].

Введение жировой ткани в сочетании с ВМАС не показало никаких преимуществ по сравнению с ВМАС без жировой ткани [26].

SVF

Вопрос безопасности при лечении ОА. Никаких серьезных побочных эффектов не было описано ни в одной из 13 статей, посвященных этой теме, только у очень небольшого числа пациентов в течение первых нескольких дней после терапевтической процедуры сообщалось о легком отеке и боли. Пациенты очень хорошо переносили липосакцию, в основном из-за ограниченного количества взятой ткани.

Введение SVF показало положительные клинические результаты в рассмотренных исследованиях. Значительное улучшение с точки зрения диапазона движений, боли и суставной функции во время повседневной деятельности (измеряется с помощью различных и часто используемых проверенных вопросников, таких как WOMAC, IKDC, KOOS, оценка Лисхольма, шкала активности Тегнера и шкала боли ВАШ) сообщалось во всех исследованиях (**уровень доказательности — 4**).

Что касается МРТ, большинство авторов описали положительные изменения в результатах визуализации, сообщая о признаках частичной регенерации суставного хряща. Еще одна группа авторов описали значительно меньший отек костного мозга у пациентов, получавших лечение PRP + SVF после микроперелома, по сравнению с контрольной группой (только микропереломы) [27, 28, 29, 30, 31, 32].

Результаты относительно инъекций SVF обнадеживающие, однако очень разнятся по протоколам использования, только в части исследований вводили только жировую ткань. В остальных исследованиях имела место сопутствующая хирургия или другие инъекционные методы лечения (добавление гиалуронатов, PRP), что явно запутало полученные результаты и затруднило их сравнение [33, 34, 35, 36].

Показано, что при ОА коленного сустава через 1 мес. после введения клеток SVF было выявлено снижение выраженности болевого синдрома, оцениваемого по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и специализированной 100-балльной шкале KOOS, отмечено улучшение функциональной

активности суставов и качества жизни, связанного с пораженными суставами по шкале KOOS. Положительная клиническая динамика сохранялась при наблюдении до 6 мес. УЗИ суставов продемонстрировало увеличение толщины гиалинового хряща через 3 (в 73 % случаев) и 6 мес. (в 82 %). Проведенное исследование показало безопасность и хорошую переносимость внутрисуставного введения аутологичных клеток SVF у пациентов с выраженными проявлениями ОА. Полученные результаты свидетельствовали также о значительном противовоспалительном эффекте аутологичных клеток СВФ жировой ткани, проявляющемся на ранних этапах клеточной терапии [37].

В результате лечения замедляется прогрессирование дегенеративных процессов в хрящевой ткани, частично восстанавливаются дефекты гиалинового хряща, уменьшается трение суставных поверхностей. Пациент может снизить дозы нестероидных противовоспалительных средств или полностью отказаться от них, что благоприятно скажется на желудочно-кишечном тракте [37].

Важным преимуществом использования стромально-васкулярной фракции является долговременность полученного эффекта. Результаты достигаются через 1—3 месяца и сохраняются минимум 6 месяцев. При необходимости процедуру можно проводить повторно. Периодические курсы SVF-терапии позволяют держать артроз под контролем и не допускать развития тяжелой стадии, требующей выполнения операции по эндопротезированию сустава [37] (**уровень доказательности — 4**).

Аваскулярный некроз.

ВМАС

Проведен обзор на определение эффективности концентрата аспириата костного мозга (ВМАС), богатой тромбоцитами плазмы (PRP), костных морфогенетических белков (ВМР) или их комбинации с костной декомпрессией на ранних стадиях аваскулярного некроза тазобедренного сустава до коллапса головки бедренной кости в базах данных PubMed и SCOPUS. Авторы проанализировали в общей сложности 20 исследований, из них 6 ретроспективных и 14 проспективных исследований. PRP показала улучшение выживаемости и функциональных результатов; тем не менее, всего по трем исследованиям нет убедительных доказательств его рутинного использования. ВМАС увеличивает эффективность костной декомпрессии, при которой еще более эффективный результат получа-

ется путем культивирования и размножения клеток или комбинирования с PRP для стимуляции роста. Для широкого применения PRP требуется больше доказательств. Имеются очень ограниченные данные об эффективности BMP-7, и следует оценить роль внутрикостных бисфосфонатов, чтобы найти более дешевую и потенциальную альтернативу (**уровень доказательности — 4**) [38].

Требования к пациенту:

- пациенту должен быть выставлен диагноз, соответствующий критериям отбора на манипуляцию ММКП;
- дополнительные исследования, рентген, УЗИ, МРТ или КТ должны быть проведены до начала курса лечения;
- противопоказания к процедуре рассматриваются до начала ее проведения.

Подготовка больного:

- с пациентом должна быть проведена беседа, ему должна быть предоставлена информация о манипуляции, ее возможных осложнениях и последствиях. Необходимо подписать информированное согласие до начала 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;
- 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 [39];

- 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 [40, 41, 42, 43].

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, альтернативное НПВС: 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 [44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51].

Мероприятия отдаленного постинъекционного периода:

- пациенты требуют динамического наблюдения в течение 6—12 месяцев после проведения ММКП 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 при-

нятых 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);
- условия работы клиник: асептические условия операционной и лаборатории, исключающие контаминацию; документированная логистика, исключающая ошибку в виде трансплантации КП другому реципиенту;
- квалификация персонала (сертификация по травматологии и ортопедии, хирургии) [12].

Обеспечение безопасности ММКП:

- манипуляции при проведении ММКП требуют соблюдения универсальных мер асептики и антисептики, безопасны с точки зрения аутологичности клеточного продукта;
- инфекция: перед и во время проведения инъекции рекомендовано руководствоваться стандартными правилами асептики;
- медицинские изделия для получения ММКП 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 апиrogenность (всегда содержат остаточные эндотоксины), аканцерогенность, токсичность, биосовместимость и отсутствия оценки качества получаемого конечного клеточного продукта.

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. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со

здоровьем: M16. Год утверждения (частота пересмотра): 2021. Возрастная категория: Взрослые. Год окончания действия: 2023. ID: 666 Разработчик клинической рекомендации Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация ревматологов России, Общероссийская общественная организация Ассоциация реабилитологов России. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ;

- клинические рекомендации. Гонартроз. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: M17. Год утверждения (частота пересмотра): 2021. Возрастная категория: Взрослые. Год окончания действия: 2023. ID: 667. Разработчик клинической рекомендации: Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация ревматологов России. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ.

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, 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 сложностей с сравнением способов получения и вариантов клинического использования BMAC и SVF, в котором отражены сведения по определению и характеристике метода, обозначены биологические эффекты, клиническую эффективность и безопасность при ОА, 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.

Данный документ строится на современном анализе научных данных по ММКП, является согласительным и рекомендуется к использованию экспертными группами при разработке клинических рекомендаций.

Использованные литературные источники:

1. Poole R. 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.
2. Richards M. M., Maxwell J. S., Weng L., Angelos M. G. and Golzarian J. 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.
3. 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.
4. Verbus E. A., Kenyon J. D., Sergeeva O. 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.
5. 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.
6. 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.
7. DiMarino M., Caplan A. I. and Bonfield T. L. Mesenchymal stem cells in tissue repair // *Frontiers in Immunology*, vol. 4, p. 201, 2013.
8. Caplan. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine // *Journal of Cellular Physiology*, vol. 213, no. 2, pp. 341—347, 2007.
9. Vos T., Flaxman A. D., Naghavi M. 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.
10. 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

11. Приказ Минздрава России N1158н, РАН N2 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. N306н/З» (Зарегистрировано в Минюсте России 01.12.2020 N61177)
12. Мелерзанов А. Минимально манипулированный клеточный продукт в пластической хирургии и регенеративной медицине. А. Мелерзанов, Н. Мантурова // Врач. — № 8. — 2015.
13. DiMarino M., Caplan A. I. and Bonfield T. L. Mesenchymal stem cells in tissue repair // *Frontiers in Immunology*, vol. 4, p. 201, 2013.
14. Girolamo De, Kon E., Filardo G. et al. Regenerative approaches for the treatment of early OA // *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, vol. 24, no. 6, pp. 1826—1835, 2016.
15. Pak J., Lee J., Pak N. 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.
16. 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.
17. Matteo B. Di., Vandenbulcke F., Vitale N. D., Iacono F., Ashmore K., Marcacci M., Kon E. Minimally Manipulated Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Clinical Evidence // *Stem Cells International*, vol. 2019, Article ID1735242, 14 pages, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/1735242>
18. Shapiro S. A., Arthurs J. R., Heckman M. G. 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*, 2018.
19. Keeling L. E., Belk J. W., Kraeutler M. J., Kallner A. C., Lindsay A., McCarty E.C., Postma W. F. Bone Marrow Aspirate Concentrate for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Am J Sports Med.* 2021 Jul 8:3635465211018837. DOI: 10.1177/03635465211018837. Epub ahead of print. PMID: 34236913.

20. Cavallo, C., Boffa, A., Andriolo, L. et al. Bone marrow concentrate injections for the treatment of osteoarthritis: evidence from preclinical findings to the clinical application. *International Orthopaedics (SICOT)* 45, 525—538 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04703-w>
21. Vad V., Barve R., Linnell E. and Harrison J. Knee osteoarthritis treated with percutaneous chondral-bone interface optimization: a pilot trial // *Surgical Science*, vol. 7, no. 1, pp. 1—12, 2016.
22. Hernigou P., Auregan J. C., Dubory A., Flouzat-Lachaniette C.H., Chevallier N. and Rouard H. Subchondral stem cell therapy versus contralateral total knee arthroplasty for osteoarthritis following secondary osteonecrosis of the knee // *International Orthopaedics*, vol. 42, no. 11, pp. 2563—2571, 2018.
23. Chahla J., Dean C. S., Moatshe G., Pascual-Garrido C., Serra Cruz R., LaPrade R. F. Concentrated Bone Marrow Aspirate for the Treatment of Chondral Injuries and Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Outcomes. *Orthop J Sports Med.* 2016 Jan 13;4(1):2325967115625481. DOI: 10.1177/2325967115625481. PMID: 26798765; PMCID: PMC4714134.
24. Centeno C. J., Al-sayegh H., Bashir J., Goodyear S. and Freeman M. D. A dose response analysis of a specific bone marrow concentrate treatment protocol for knee osteoarthritis // *BMC Musculoskeletal Disorders*, vol. 16, no. 1, 2015.
25. Shaw B., Darrow M. and Derian A. Short-term outcomes in treatment of knee osteoarthritis with 4 bone marrow concentrate injections // *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, vol. 11, p. 117954411878108, 2018.
26. Centeno C., Pitts J., Al-sayegh H. and Freeman M. Clinical study efficacy of autologous bone marrow concentrate for knee osteoarthritis with and without adipose graft // *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID370621, 9 pages, 2014.
27. Hudetz D., Borić I., Rod E. et al. The effect of intra-articular injection of autologous microfragmented fat tissue on proteoglycan synthesis in patients with knee osteoarthritis // *Genes*, vol. 8, no. 10, p. 270, 2017.
28. Bansal H., Comella K., Leon J. et al. Intra-articular injection in the knee of adipose derived stromal cells (stromal vascular fraction) and platelet rich plasma for osteoarthritis // *Journal of Translational Medicine*, vol. 15, no. 1, p. 141, 2017.

29. Bui H. — T., Duong T. D., Nguyen N. T. et al. Symptomatic knee osteoarthritis treatment using autologous adipose derived stem cells and platelet-rich plasma: a clinical study // *Biomedical Research and Therapy*, vol. 1, no. 1, p. 2, 2014.
30. Hong Z., Chen J., Zhang S. et al. Intra-articular injection of autologous adipose-derived stromal vascular fractions for knee osteoarthritis: a double-blind randomized self-controlled trial // *International Orthopaedics*, vol. 43, no. 5, pp. 1123—1134, 2019.
31. Nguyen P. D., Tran T. D. — X., Nguyen H. T. — N. et al. Comparative clinical observation of arthroscopic microfracture in the presence and absence of a stromal vascular fraction injection for osteoarthritis // *Stem Cells Translational Medicine*, vol. 6, no. 1, pp. 187—195, 2017.
32. Koh Y. — G., Jo S. — B., Kwon O. — R. et al. Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis // *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, vol. 29, no. 4, pp. 748—755, 2013.
33. Hudetz D., Borić I., Rod E. et al. The effect of intra-articular injection of autologous microfragmented fat tissue on proteoglycan synthesis in patients with knee osteoarthritis // *Genes*, vol. 8, no. 10, p. 270, 2017.
34. Yokota, M. Yamakawa, T. Shirata, T. Kimura and H. Kaneshima. Clinical results following intra-articular injection of adipose-derived stromal vascular fraction cells in patients with osteoarthritis of the knee // *Regenerative Therapy*, vol. 6, pp. 108—112, 2017.
35. Jones A., Wilson M., Togashi R., Han B., Mircheff A. K. and C. Thomas Vangsness J. R. A randomized, controlled study to evaluate the efficacy of intra-articular, autologous adipose tissue injections for the treatment of mild-to-moderate knee osteoarthritis compared to hyaluronic acid: a study protocol // *BMC Musculoskeletal Disorders*, vol. 19, no. 1, p. 383, 2018.
36. Roato, D. C. Belisario, M. Compagno et al. Concentrated adipose tissue infusion for the treatment of knee osteoarthritis: clinical and histological observations // *International Orthopaedics*, vol. 43, no. 1, pp. 15—23, 2019.
37. Шевела Е. Я., Ница Н. А., Старостина Н. М., Баранов С. И., Кожевников Ю. А., Попова Н. Д., Баторов Е. В., Останин А. А., Черных Е. Р. Первые клинические результаты применения клеток стромально-вазкуляриной фракции липоаспирата у пациентов с гонартрозом // *Медицинская иммунология* 2017. — Т. 19. — № 6. — стр. 779—788.

38. 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.
39. 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.
40. 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
41. <http://www.aoshogdocs.com/treatment-specialties/Platelet-Rich-Plasma>.
42. Kim Harmon, MD, Ron Hanson, MD, Jay Bowen, MD, Scott Greenberg, MD, Ed Magaziner, MD, James Vandebosch, 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://dca-reusa.com/>
43. 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.
44. McNabb JW. Knee-lateral suprapatellar approach. In: *A Practical Guide to Joint & Soft Tissue Injection & Aspiration*. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:85—93.
45. Waddell DD, The tolerability of viscosupplementation: low incidence and clinical management of local adverse events. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(7):575—580.
46. 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.
47. 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.

48. 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.

49. 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.

50. 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.

51. <http://www.aoshogdocs.com/treatment-specialties/Platelet-Rich-Plasma>

Приложения к консенсусу.

Приложение 1: образец информированного согласия

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 Я, (Ф.И.О. гражданина),

г. рождения, зарегистрированный по адресу:

(адрес места жительства гражданина либо 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. N390н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 5 мая 2012 г. № 24082) (далее — Перечень), для получения первичной медико-санитарной помощи/получения

первичной медико-санитарной помощи лицом, законным представителем которого я являюсь (*ненужное зачеркнуть*) в

(*полное наименование медицинской организации*)

Медицинским работником _____

(*должность, Ф.И.О. медицинского работника*)

в доступной для меня форме мне разъяснены цели, методы оказания медицинской помощи, связанные с ними риски, возможные варианты медицинских вмешательств, их последствия, в том числе вероятность развития осложнений, а также предполагаемые результаты оказания медицинской помощи. Мне разъяснено, что я имею право отказаться от одного или нескольких видов вмешательств, включенных в Перечень, или потребовать его (их) прекращения, за исключением случаев, предусмотренных частью 9 статьи 20 Федерального закона РФ от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 498, ст. 6724; 2012, № 26, ст. 3442, 3446).

Даю согласие на выполнение приготовления и введения обогащенной тромбоцитами плазмы по медицинским показаниям в следующие локализации:

— я извещен(а) о том, что мне (Пациенту) необходимо регулярно принимать назначаемые врачом препараты и другие методы лечения, немедленно сообщать врачу о любом ухудшении самочувствия, согласовывать с врачом прием любых, не прописанных врачом лекарств;

— я предупрежден(а) и осознаю, что отказ от лечения, несоблюдение назначенного лечебно-охранительного режима, рекомендаций медицинских работников, режима приема препаратов, самовольное использование медицинского инструментария и оборудования, бесконтрольное самолечение могут осложнить процесс лечения, снизить качество предоставляемой медицинской услуги, повлечь за собой невозможность ее завершения в срок или отрицательно сказаться на состоянии здоровья;

— я предупрежден(а), что во время манипуляции или после нее могут развиваться: боль, скованность и отек в месте инъекции, которые в редких случаях могут сохраняться до нескольких недель, что может потребовать

приема обезболивающих и противовоспалительных препаратов; гематома в месте введения препарата; аллергическая реакция (локальная или общая, вплоть до анафилактического шока) при введении обогащенной тромбоцитами плазмы вместе с анестетиком; инфекция мягких тканей; образование тромба при попадании части препарата в сосуд (вену или артерию); разрыв сухожилия; изменение цвета кожи в месте инъекции;

— я понимаю, что существует вероятность развития недостаточного эффекта или его отсутствия после введения обогащенной тромбоцитами плазмы, не связанная с нарушением техники приготовления препарата или его введения;

— я уполномочиваю врачей выполнить любую процедуру или дополнительное вмешательство, которое может потребоваться в целях лечения, а также в связи с возникновением непредвиденных ситуаций;

— я поставлен(а) в известность о необходимости предоставления медицинским работникам медицинской организации сведений обо всех проблемах, связанных со здоровьем, в том числе об аллергических проявлениях или индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов, обо всех перенесенных мною (Пациентом) и известных мне травмах, операциях, заболеваниях, об экологических и производственных факторах физической, химической или биологической природы, воздействующих на меня (Пациента) во время жизнедеятельности, о принимаемых лекарственных средствах. Я сообщил(а) правдивые сведения о наследственности, а также об употреблении алкоголя, наркотических и токсических средств;

— я удостоверяю, что получил(а) полную информацию обо всех медицинских услугах, оказываемых медицинской организацией, перечень которых указан в Прайс-листе на медицинские услуги, о программах медицинского обслуживания, о правах и обязанностях пациента, в том числе о праве Пациента на отказ от медицинского вмешательства, о порядке и условиях оказания медицинских услуг в медицинской организации, а также информацию о медицинской организации, осуществляющей медицинское вмешательство, о наличии лицензии, о врачах-специалистах, уведомлен(а) о том, что данная информация доступна в медицинской организации

— я ознакомлен(а) и согласен(а) со всеми пунктами договора об оказании платных медицинских услуг, в рамках которого мне (Пациенту) оказываются медицинские услуги, со всеми пунктами настоящего документа,

Москва, 23—24 апреля 2021 года

положения которого мне разъяснены, мною поняты и объем предоставленной информации меня удовлетворяет. Мне понятен смысл сообщенной мне информации и терминов, на меня не оказывалось давление.

(подпись) (Ф.И.О. гражданина, контактный телефон)

(подпись) (Ф.И.О. медицинского работника)

Дата подписания « ____ » _____ г.