

Konzervativní terapie poranění ligamentózního aparátu hlezna s využitím PRGF

Conservative Treatment Using Plasma Rich in Growth Factors (PRGF) for Injury to the Ligamentous Complex of the Ankle

R. FREI¹, F. E. BIOSCA², M. HANDL¹, T. TRČ¹

¹ Klinika dětské a dospělé ortopedie a traumatologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

² Institut Nacional d'Educació Física de Catalunya (INEFC), University of Lleida, Spain

ABSTRACT

PURPOSE OF THE STUDY

The authors describe the therapeutic utilization of separated/isolated autologous growth factors in semiconservative treatment of type III injury to the ankle ligamentous complex.

MATERIAL

Between October 2004 and March 2005 a group of 11 patients, two women and nine men, aged 18 to 41 (average, 25.09) years with acute injury to the lateral ligamentous complex of the ankle were treated by plasma rich in growth factors (PRGF) infiltration. On functional radiographic examination, the post-traumatic lateral opening of the tibiotalar intra-articular space was 17.45 degrees (range, 12.0–30.0; s = 5.68).

METHODS

The injured patients were clinically examined and standard forced inversion radiographs were made using topical anesthesia. Autologous PRGF activated with calcium chloride was used to infiltrate the injured tissues. The treatment was followed by immobilization of the joint and its subsequent rehabilitation. Clinical examination of injured tissues was carried out at 4 and 6 weeks of follow-up, using stability assessment tests and functional radiography of the ankle. Physical therapy included standard procedures, but faster regeneration of the soft tissues allowed for more exercises.

RESULTS

The average time of healing was 5.18 weeks. Five patients showed no signs of instability at 4 weeks after therapy and could return to their previous sports activities. One patient had lateral ankle instability at 5 weeks and therefore the therapy continued with prolonged immobilization and then rehabilitation at a slower pace. The average lateral opening of the tibiotalar intra-articular space at 4 or 6 follow-up weeks was 4.73 degrees (range, 3.0 – 7.0; s = 1.19). At 6 weeks after therapy, 90.9% of the patients resumed their full sports activities.

DISCUSSION

Ankle distortion with swelling, hematoma and pain, but with no radiographic findings of ligament lesions, is usually treated conservatively by ankle immobilization and early rehabilitation. When an injury to the fibular ankle ligaments occurs (i.e., opening of the tibiotalar intra-articular space laterally by more than 10 degrees), surgery and reconstruction of the injured tissues is indicated. An alternative treatment of acute injury to the ligamentous ankle complex includes application of growth factors into the injured tissues. The presence of growth factors facilitates the healing and remodeling of soft tissues and regeneration may begin before leukocytes infiltrate the affected site. At a relatively low level of interleukins, the inflammatory phase of healing is suppressed, pain is reduced and the process of reparation and regeneration is accelerated.

CONCLUSIONS

The use of bioinductive properties of growth factors is one of the options for treating injuries to the ligamentous complex of the ankle. It can be used alternatively to conventional surgery or as an adjunct accelerating and improving the healing of traumatic lesions and postoperative conditions.

Key words: ankle injuries, growth factors, PRGF, ligament healing, tissue reparation.

ÚVOD

Jedním z nejčastějších poranění muskuloskeletálního systému, se kterým se setkávají traumatologové ve svých ambulancích, je nepochybně poranění vazivového aparátu hlezna, zejména ligamentózních struktur na fibulární straně kloubu (7). Léčba distorzí hlezna s poraněním kolemkloubních vazivových struktur není uniformní, závisí na tíži poškození, stáří pacienta a jeho fyzické aktivitě. Distorze hlezna je nejčastěji léčena imobilizací. V případě kompletní ruptury zejména fibulárních vazů a kloubního pouzdra s konzervativní terapií však již nevystačíme, indikována je sutura, postoperační imobilizace a následná rehabilitace.

Alternativou v léčbě akutních poranění ligamentózního aparátu hlezna s klinicky a radiologicky verifikovaným nálezem nestability může být semikonzervativní postup s intralezionální aplikací růstových faktorů, resp. plazmy bohaté na růstové faktory, do místa průběhu jednotlivých poškozených vazů, doplněný nezbytnou mobilizací a rehabilitací (9). Cílem práce je demonstrace a zhodnocení terapie růstovými faktory na skupině pacientů s akutní posttraumatickou nestabilitou hlezna.

SOUBOR PACIENTŮ A METODIKA

Na klinickém pracovišti ve španělské Lleidě, ve spolupráci s University of Lleida (INEFC), kde se aplikace růstových faktorů provádí již od roku 2003, jsme se podíleli (v období 10/2004 – 3/2005) na léčbě 11 pacientů, aktivních sportovců, s akutním traumatickým poškozením laterálního vazivového aparátu hlezenního kloubu typu III. Léčba se sestávala z kombinace infiltrace poškozených tkání plazmou bohatou na růstové faktory – Plasma Rich in Growth Factors (PRGF) – a imobilizace hlezenní ortézou Aircast firmy DonJoy. Terapie byla zahájena do 48 hodin od úrazu a ve všech případech jsme již během 1. týdne začali s cílenou rehabilitací. V souboru byly 2 ženy a 9 mužů ve věku od 18 do 41 roku s průměrem 25,09 roku. Podle funkčních rentgenogramů (inverzní držená projekce) bylo rozšíření tibiotalární kloubní štěrbině laterálně póurazově $17,45 \pm 5,68$ stupňů (obr. 1 a, c).

Stanovení diagnózy porušení vazivového aparátu jsme vždy zahajovali explorací mechanismu úrazu, vzniku otoku a hematomu, klinickým vyšetřením včetně testování instability čerstvě poraněných pacientů. Při suspekci na vazivové poranění jsme standardní rtg-projekce hlezna doplnili o držené snímky v lokální anestezii mezokainem (Mesocain 1% inj. sol.). Držené snímky byly standardizovány fixací Scheubovým aparátem. Ten umožnil addukci paty a supinaci přednoží tlakem 200 N při zhotovování rentgenogramů (15).

Pacienta s akutním (do 48 hodin od úrazu) poraněním ligamentózního aparátu hlezna, které bylo verifikováno drženými rtg-snímky (obr. 2a, b) jsme v analgezii Voltarenem i.m. (Voltaren 100 mg inj.) připravili na operačním sále k semikonzervativnímu terapeutickému výkonu. Po přípravě operačního pole standard-

ním způsobem jsme za aseptických kautel aspirací evakuovali hematoma z místa léze. Intralezionálně jsme aplikovali PRGF aktivovaný chloridem vápenatým. Chlorid vápenatý (CaCl_2), uvolňuje ion Ca^{2+} potřebný pro aktivaci autologního protrombinu na trombin, který indukuje degranulaci trombocytů a intrafokální vyplavení GF. Aktivace probíhá těsně před aplikací podáním 50 μl CaCl_2 na každý 1 cm^3 PRGF (1). Po infiltraci laterálního vazivového komplexu v místě průběhu jednotlivých poškozených ligament jsme sterilně zakryli místo vpichu (obr. 3) a nasadili hlezenní ortézu Aircast firmy DonJoy.

Vlastní přípravu terapeutické dávky PRGF jsme zahájili odběrem 40 ml venózní krve tenkou kanylou do zkumavek o objemu 5 ml, které již obsahovaly 0,5 ml 3,8 % citrátu sodného. Následovala 8 minutová centrifugace při 1800 otáčkách za minutu. Při normálním hematokritu se po separaci krevních elementů oddělila červená a objemově nevýrazná bílá krevní řada od cca 2 ml plazmy. Plazma zaujímal část zkumavky nad červenou a bílou krevní řadou a podle velikosti a hmotnosti elementů v plazmě proximálně klesal gradient GF a zároveň rostla koncentrace fibrinogenu. Po centrifugaci jsme pipetou separovali jednotlivé frakce plazmy do 4 zkumavek podle koncentrace GF, (obr. 4). Pro vlastní terapeutické použití PRGF jsme volili plazmu s nejvyšší koncentrací GF, tedy frakce 4 a 3 (obr. 4). Pokud bylo třeba, použili jsme na infiltraci širšího okolí místa poškození měkkých tkání i další frakce plazmy s nižší koncentrací GF.

Zatížení poškozeného kloubu jsme po terapeutickém zásahu s infiltrací GF a naložení ortézy umožnili ihned. Ortézu jsme ponechávali minimálně 3 týdny. První pooperační týden pacienti zahájili proprioceptivní cvičení, pacienti zatěžovali hlezno běžným způsobem v rámci sebeobsluhy, v průběhu 2. týdne po senzomotorickém tréninku byl již začleněn do rehabilitace běh, třetí týden kondiční sportovní trénink.

Po uplynutí 4. a 6. týdne bylo u všech pacientů provedeno kontrolní klinické a rtg-vyšetření opět s drženými snímky s lokální anestézií mezokainem (mezokain 1% inj. sol.). U pacientů, kde klinické i pomocné rtg-vyšetření bylo negativní, byla již stabilita hlezna dostatečně pro zahájení standardních tréninkových dávek.

Pacienti, kteří měli i po 4. týdnu na rentgenogramu při inverzní držené projekci zevně otevřený úhel mezi kloubní plochou distální tibie a talem větší než 10 stupňů, jsme měření opakovali opět po týdnu, režim v 5. týdnu odpovídal týdnu předchozímu.

VÝSLEDKY

U všech 11 sledovaných a léčených pacientů s akutním ligamentózním poraněním hlezna došlo při využití metody intralezionální aplikace PRGF, imobilizace a cílené rehabilitace k obnově stability hlezenního kloubu.

Posttraumatické poškození odpovídalo typu III. podle Kleigerovy klasifikace s rtg-korelací laterálního rozevření tibiotalární štěrbině na $17,45 \pm 5,68$ stupňů



a|c



b|d

Obr. 1. Držené inverzní rentgenové snímky vazivových poranění laterálního vazivového aparátu hlezna v souboru před léčbou (a, c) a po 4 týdnech po aplikaci GF(b, d)



a|b

Obr. 2a,b. Držené rentgenové snímky dvou vazivových poranění laterálního vazivového aparátu hlezna v souboru před léčbou

Tab. 1. Přehled pacientů ze souboru: naměřené hodnoty úhlu tibiotalárního (resp. talokrurálního – TC) v době úrazu a za 4 a 6 týdnů od aplikace GF, dále je uvedena doba v týdnech, kdy bylo možno začít ošetřené hlezno plně zatěžovat

Pacient	Věk	Úrazový úhel (°) TC	Úhel TC 4. t. (°)	Úhel TC 6. t. (°)	Sportovní zátěž (týdny)
I.L.-	31	17	5	5	4
S.R.-	21	12	4	4	4
X.L.-	18	15	8	4	5
C.C.R	21	12	4	3	4
M.D.-	41	17	10	6	6
A.S.-	18	12	4	4	4
M.P.-	31	17	5	4	4
M.C.-	29	20	11	5	5
J.B.-	20	30	15	6	6
E.M.R	23	15	7	4	5
S.P.-	23	25	15	7	10
Průměr	25,09	17,45	8,00	4,73	5,18
s		5,68	4,22	1,19	

(obr. 1 a, c, tabulka 1). V souboru nebyly zaznamenány osteochondrální fraktury talu ani jiná traumatická poškození zobrazeného skeletu.

Doba léčby byla průměrně 5,18 týdne, přičemž 5 pacientů již po 4 týdnech nevykazovalo známky nestability a bylo u nich možno zahájit plnou sportovní zátěž. Jeden pacient s poúrazově výrazným edémem a hematodem, u něhož jsme navíc léčbu zahájili až po uplynutí 48 hodin, vykazoval ještě po 5 týdnech instabilitu, léčba byla prodloužena pokračující imobilizací hlezna a pomalejší rehabilitací. Po 10 týdnech byl již pacient plně sportovně zatížen, na rtg-snímku bylo laterální rozevření tibiotalární štěrbiny 6 stupňů, při porovnání s druhou stranou činil rozdíl 2 stupně.

Velikost rozšíření tibiotalární štěrbiny laterálně po 4, resp. 6 týdnech byla $4,73 \pm 1,19$ stupňů (obr. 1 b, d, tabulka 1). Po 6 týdnech zahájilo plnou sportovní zátěž 90,9 % pacientů s dobrým efektem, bez bolestí, pocitů nestability a recidiv úrazů. Při sportovní zátěži používá nadále 6 pacientů elastickou hlezenní ortézu přes klinické a rentgenologické známky stability, a to ze subjektivní obavy před redistorzí léčeného hlezna.

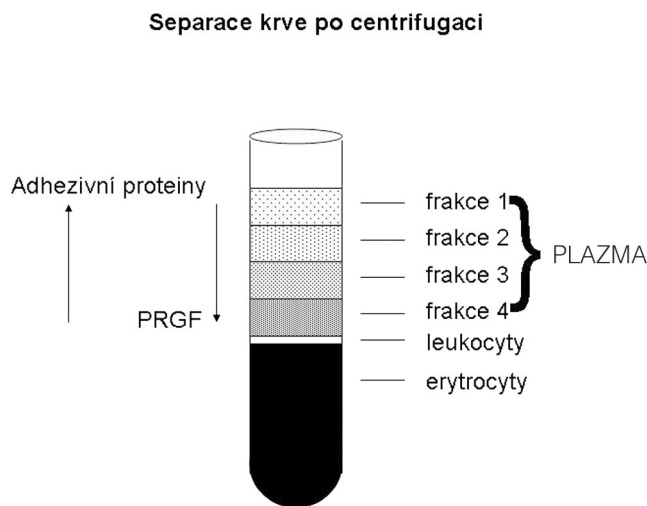
DISKUSE

Během posledních let bylo publikováno mnoho nových technik operačního řešení poranění laterálního komplexu ligamentózního aparátu hlezenního kloubu. Všechny léčebné operační postupy jsou však závislé na hojení tkání, které jsou lézí a poté i operací zasaženy. Několik experimentálních i klinických pracovišť se proto zaměřuje také na studium reparační tkáně a na možnost zlepšení procesu samotného hojení (10) – reparační, regenerace a remodelace tkáně.

Využití bioinduktivních vlastností autologních růstových faktorů představuje jednu z cest – alternativu dosavadní operační léčby výše zmíněných poranění, příp.



Obr. 3. Hlezno pacienta po akutním traumatickém poškození vazů laterálního komplexu po ošetření infiltrací GF; transparentní náplast překrývá místo aplikace; patrný posttraumatický otok a hematoma



Obr. 4. Rozdělení krevních elementů po odstředění; šipky značí vzrůst koncentrace adhezivních proteinů a PRGF

vhodný doplněk urychlující a zlepšující proces hojení lézí i pooperačních stavů (2, 8).

Traumatické poranění ligamentózního aparátu hlezna může zahrnovat 1 až všechny 3 složky vazů tibiální a fibulární strany kloubu a vazů syndesmózy. Nejčastěji se jedná o poškození fibulární porce. Dělení do skupin podle tíže poškození vazivového aparátu je nejednotné (Watson-Jones, Kleiger, Cotler a další), zásadní je však odlišení distenze či parciální ruptury vazů/ů při zachovalé stabilitě kloubu (typ I a II) od přerušení vazů/ů spojených s instabilitou hlezna (typ III) (6).

Stanovení diagnózy porušení vazivového aparátu zahájené vyšetřením mechanismu úrazu, jeho okolnostmi i následného vzniku otoku a hematomu upřesní po klinických testech a běžné radiografii specifické rtg-vyšet-

ření-držené projekce. Zahájení terapie distorze hlezna bez bližšího určení stupně poškození ligamentózních struktur není doporučeno při výrazném otoku a palpační bolestivosti nad dvěma či více vazy. Instabilita je v akutní fázi vyšetřitelná pouze před vznikem otoku, ochranný svalový spasmus a edém následně překryjí známky nestability kloubu.

Držené snímky hlezna při maximální relaxaci, vhodně doplněné lokální či celkovou anestezií, v ap projekci nejčastěji v inverzi (everzi) ozřejmí stabilitu laterální (ligamentum fibulotalare anterior et posterior, ligamentum calcaneofibulare), event. mediální (ligamentum deltoideum) a bočné snímky, přední transpozici držený sagitální snímek ukáží stabilitu anteriorní část fibulárního vazivového komplexu, při čisté přední zásuvce současnou lézi mediálních i laterálních vazů (4). Interpretace držených snímků se opět podle autorů různí, ale rozevření laterální šterbiny nad 5°, předozadní posun talu o více než 3 mm či rozšíření mediální šterbiny tibiotalární o více než 3 mm ve srovnání s laterální částí jsou již signifikantní pro poranění fibulárních vazů, lézi ligamentum tibiofibularis anterior či deltového vazu. Pro odlišení vazivové hyperelasticity a s ní spojené falešně pozitivní diagnózy je vhodné doplnit držené snímky rtg-projekcemi druhostranného kloubu.

Terapie výše uvedených poranění je závislá kromě stupně poškození jednotlivých struktur také na dalších okolnostech – stáří a fyzická aktivita pacienta, anamnestické údaje o předchozím totožném/obdobném poranění, celkový stav a nemocnost pacienta (systémová onemocnění, hojení ran a lézí) i spolupráce pacienta.

Konzervativní léčba zahrnuje 3týdenní imobilizaci kompresivní bandáží či taping s lokální aplikací heparinoidů při distorzi s minimálním otokem a bez radiografických známek poškození funkce kolemkloubních vazů. Podle recentních studií má funkční léčba poranění vazivového aparátu hlezna (typ I a II) semirigidní fixací (ortéza Aircast) s časnou cílenou rehabilitací velmi dobré výsledky se zkrácením doby léčby na polovinu (5, 18). Distorze s výrazným otokem, hematodem, bolestivostí a nestabilitou danou totální rupturou fibulárních vazů (typ III) bývá léčena sádrovým obvazem po dobu 3-4 týdnů, což je doba potřebná k zahojení poškozených vazů, kloubního pouzdra a dalších měkkých tkání, a následným funkčním doléčením ortézou a cvičením (6). Funkční léčba semirigidní fixací a časnou rehabilitací již nevykazuje signifikantní zkrácení doby léčení (5).

Pozitivní nález v držených projekcích, kompletní léze vazů na mediální i laterální straně hlezna (e.g. rozevření tibiotalární šterbiny na zevní straně nad 10), dosud předznamenával operační řešení – primární suturu do 6 týdnů (optimum do 48 hodin) od úrazu či následný rekonstrukční výkon vazivového aparátu pro chronickou nestabilitu kloubu (13).

Alternativou v léčbě akutních poranění ligamentózního aparátu hlezna s pozitivním nálezem v držených projekcích a odpovídající klinice může být semikonzervativní postup s aplikací růstových faktorů (Growth

Factors – GF), resp. PRGF (Plasma Rich in Growth Factors) (12), do místa průběhu jednotlivých poškozených vazů.

Růstové faktory jsou biopotentní bílkoviny krevní plazmy, které se klíčovým způsobem podílejí na proliferaci buněk mezenchymového původu, uplatňují se jak v období ontogeneze, tak v dospělosti při hojení poškozených tkání (16). Využití těchto proteinů bylo klinicky prvně odzkoušeno při hojení alveolárních defektů mandibuly v rámci maxilofaciální chirurgie (2), nyní se s úspěchem GF aplikují v řadě chirurgických oborů, ortopedii nevyjímaje (10, 12, 18, 20, 21).

Klinicky ověřené použití GF jako akceleratorů fyziologických mechanismů tkáňové reparace urychluje tvorbu kostní hmoty (3, 22) a vhojování implantátů, zlepšuje postoperační hojení měkkých tkání i remodelaci štěpů. Také byla experimentálně a klinicky potvrzena pozitivní role GF při léčbě avulzí kloubní chrupavky (19, 20).

Krevní plazma a trombocyty jsou zdrojem řady důležitých proteinů, které se uplatňují při reparaci tkání. Jedná se o skupinu plazmatických adhezivních bílkovin (fibrin, fibronectin) a směs GF (PDGF, TGF- α 1, VEGF, bFGF, IGF-I, EGF) obsažených v alfa granulech trombocytů (11). Při porušení integrity pojivové tkáně se zahajuje proces reparace vznikem fibrinové sítě s navázáním trombocytů, které po aktivaci přítomným trombinem uvolňují svá granula s enzymy i GF. Lokálně je v tkáni vyvolána specifická odpověď – chemotaxe, proliferace, proteosyntéza i syntéza dalších GF, tvorba extracelulární matrix, angiogeneze, a následná funkční přestavba tkáňových struktur (14). Tento proces je za běžných podmínek doprovázen inflamatoricky působícími interleukiny leukocytů. Urychlení a zlepšení celého procesu reparace arteficiálně podanými GF je dáno několikanásobně větším množstvím GF na jednotku objemu (21), direktní infiltrací GF do poškozené tkáně a omezením působení interleukinů (IL) v místě léze – reparace je zahájena dříve než dojde k migraci leukocytů, nosičů IL, v potřebném množství do poškozené oblasti. Zároveň s omezením zánětlivé fáze hojení je snížena i bolestivost procesu reparace a regenerace.

ZÁVĚR

Tradiční léčba poranění vazivového aparátu hlezna sestávající z konzervativní léčby imobilizací (typ I a II) i operační stabilizace (typ III) (6) může být vhodně doplněna semikonzervativním postupem využívajícím intraleziální aplikace růstových faktorů s řízenou imobilizací a cílenou odstupňovanou rehabilitací.

Aplikace PRGF a reparační proces vyvolaný GF představují rozšíření terapeutických možností léčby řady traumatologických jednotek i ortopedických onemocnění. Dosavadní výsledky semikonzervativní léčby poranění vazivového aparátu hlezna typu III vykrešlují potenciál této metody. Výhoda využití elementů autologní krve bez rizika nákazy krví přenosných chorob či

problémů s antigenní reakcí a následná aktivace GF bez použití zvířecích či homologních komponent je zřejmá (23).

Přestože předběžné výsledky ukazují výhody zmiňované metody, je třeba je potvrdit na rozsáhlé skupině pacientů s dlouhodobým sledováním stability poraněných a léčených kloubů, dále zhodnotit použití PRGF v kombinaci s operačním řešením poškození vazivového aparátu hlezna typu III. Použití PRGF pro stimulaci tkáňové regenerace otevírá rozsáhlé možnosti léčby muskuloskeletálních poranění.

Literatura

1. ANITUA, E., ANDÍA, I., SÁNCHEZ, M., AZOFRA, J., DEL MAR ZALDUENDO, M., DE LA FUENTE, M., NURDEN, P., NURDEN, A.T.: Autologous Preparations Rich in Growth Factors Promote Proliferation and Induce VEGF and HGF Production by Human Tendon Cells in Culture. *J. Orthop. Res.*, 23:281–286, 2005.
2. ANITUA, E., ANDÍA, I., SÁNCHEZ, M.: PRGF (Plasma Rico en Factores de Crescimiento). *Dental Dialogue*, 2: 2–14, 2004.
3. ANITUA, E., ANDÍA, I.: A New Approach to Bone Regeneration. Plasma Rich in Growth Factors (P.R.G.F.), Vitoria, Puesta al Día Publicaciones, S.L. 2001.
4. BARTONÍČEK, J., DOSKOČIL, M., HEŘT, J., SOSNA, A.: Chirurgická anatomie velkých končetinových kloubů. Praha, Avicenum 1991.
5. BEYNNON, B.D., RENSTROM, P.A., HAUGH, L., UH, B.S., BARKER, H.: A Prospective, Randomized Clinical Investigation of the Treatment of First-time Ankle Sprains. *Amer. J. Sport. Med.*, 34:1401–1412, 2006.
6. DUNGL, P., PODŠKUBKA, A.: Poranění ligamentosního aparátu hlezna. In: Dungl, P. (ed.): *Ortopedie*. Praha, Grada Publishing 2005, 1050–1060.
7. DUNGL, P.: *Ortopedie a traumatologie nohy*. Praha, Avicenum 1989.
8. FERGUSON, M.W., O'KANE, S.: Scar-Free Healing: From Embryonic Mechanisms to Adult Therapeutic Intervention. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 359:839–850, 2004.
9. FREI, R., BIOSCA, F.E.: Principle and use of Growth Factors in Orthopaedic Surgery and Traumatology. In: TOMÁŠ, T. (ed.): *Kniha abstrakt – XIII. Frejkovy dny*. Brno, Masarykova univerzita v Brně, 2005.
10. FU, X., LI, X., CHENG, B., CHEN, W., SHENG, Z.: Engineered Growth Factors and Cutaneous Wound Healing: Success and Possible Questions in the Past 10 Years. *Wound Repair Regen.*, 13:122–130, 2005.
11. FUČÍKOVÁ, T.: *Klinická imunologie v praxi*. 2. vydání, Praha, Galén 1997.
12. GANDHI, A., BIBBO, C., PINZUR, M., LIN, S.S.: The Role of Platelet-Rich Plasma in Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Clin.*, 10:621–637, 2005.
13. HANDL, M., TRČ, T., FREI, R., HANUS, M.: Chronická nestabilita hlezna – operační léčba. *Med. Sport. Boh. Slov.*, 15: 61–63, 2006.
14. KUMAR, V.: Repair: Cell Growth, Regeneration, and Wound Healing. In: Kumar, V., Cotran, R. S., Robbins, S. L. (eds.): *Basic Pathology*. 5. vydání, Philadelphia, W. B. Saunders Company 1992, 47–60.
15. KÜSTER, H.H., SPRINGORUM, H.W.: Contribution to Stress X-ray Visualization of the Fibular Ligaments. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 101:287–290, 1983.
16. PIERCE, G.F., MUSTOE, T.A., ALTROCK, B.W., DEUEL, T.F., THOMASON, A.: Role of Platelet-Derived Growth Factor in Wound Healing. *J. Cell Biochem.*, 45:319–326, 1991.
17. PIETRZAK, W.S., EPPLEY, B.L.: Platelet Rich Plasma: Biology and New Technology. *J. Craniofac. Surg.*, 16:1043–1054, 2005.
18. PINK, M., VEJROSTOVÁ, M.: Srovnání klinických výsledků operační a časné funkční léčby ruptur vazů hlezenného kloubu u sportovců. *Med. Sport. Boh. Slov.*, 11: 220, 2002.
19. SÁNCHEZ, M., AZOFRA, J., AIZPURUA, B., ANDÍA, I., ANITUA, E.: Use of Autologous Plasma Rich in Growth Factors in Arthroscopic Surgery. *Cuader Arthroscopia*, 10: 12–19, 2003.
20. SÁNCHEZ, M., AZOFRA, J., ANITUA, E., ANDÍA, I., PADILLA, S., SANTOSTEBAN, J., MUJICA, I.: Plasma Rich in Growth Factors to Treat an Articular Cartilage Avulsion: a Case Report. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 35:1648–1653, 2003.
21. SOBICZEWSKA, E., SZMIGIELSKI, S.: The Role of Selected Cell Growth Factors in the Wound Healing Process. *Przegl. Lek.*, 54:634–638, 1997.
22. VACANTI, C.A., BONASSAR, L.J.: An Overview of Tissue Engineered Bone. *Clin. Orthop.* (367 Suppl):S375–81, 1999.
23. YAZAWA, M., OGATA, H., NAKAJIMA, T., MORI, T., HANDA, M.: Basic Studies on the Clinical Application of Platelet-Rich Plasma. *Cell Transplant.*, 12:509–518, 2003.

MUDr. Robert Frei,
Klinika dětské a dospělé ortopedie a traumatologie
2. LF UK a FN Motol,
V Úvalu 84,
150 06 Praha 5

Práce byla přijata 4. 6. 2007.