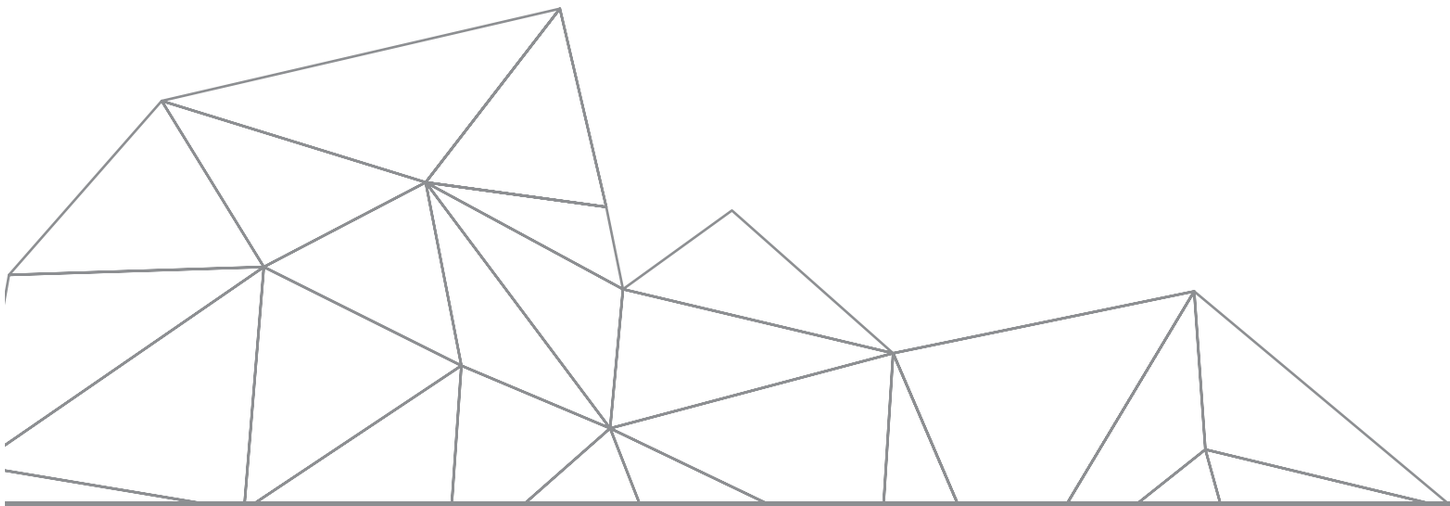
ENDORET®
KMU19

| ru | Набор ENDORET® KIT 19 .....(Стр.2)



ВНИМАНИЕ:
Пожалуйста, внимательно прочитайте данную инструкцию перед использованием набора

bti
Human Technology

MA232 Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru
18/3/22 12:18

ENDORET®

KIT 19

ЦЕЛЕВОЕ НАЗНАЧЕНИЕ:

Набор ENDORET KIT 19 (каталожный номер KMU19) - это система, предназначенная для получения плазмы, обогащенной факторами роста, в жидкой форме и/или в виде супернатанта после извлечения плазмы путем аутологичной технологии, которая позволяет применять данные аутологичные белки в репродуктивной медицине.

Эта система должна применяться только уполномоченными квалифицированными медицинскими работниками.
Ответственность за выбор в пользу плазмы, обогащенной факторами роста (далее по тексту - PRGF), для лечения конкретной патологии, а также за соблюдение изложенных ниже требований лежит на назначившим лечение специалисте.

ОПИСАНИЕ ПРОДУКТА:

Набор ENDORET KIT 19 (кат. номер KMU19) состоит из 5 наборов однократного применения, каждый из которых содержит следующие компоненты:

Лоток 1 (EAT)

Кат.№	ОПИСАНИЕ ПРОДУКТА	СТЕРИЛЬНОСТЬ
TB9	2 экстракционные пробирки (пробирки для забора крови) с цитратом натрия 3,8% (Collection tube sodium Citrate 3.8%)	Стерильно внутри, нестерильно снаружи
450085	1 набор SAFETY для забора крови + держатель (SAFETY Blood Collection Set + Holder)	Стерильно
8300013707	2 иглы HENKE-JECT® 14G	Стерильно
ACT1	1 ампула АКТИВАТОРА ENDORET 1 МЛ (хлорид кальция) (ENDORET ACTIVATOR 1 ml)	Стерильно внутри, нестерильно снаружи
TP-MF-O	2 защитных полипропиленовых колпачка для шприцев типа Luer Lock с наружной /внутренней резьбой, оранжевые	Стерильно
324892	1 шприц: BD Micro-Fine™ + 0,5 мл	Стерильно
415080	1 разъем: коннектор для дозирования жидкостей (Fluid dispensing connector)	Стерильно
309658	2 шприца BD Luer Lok™ 3 мл	Стерильно
SLGP033RB	1 шприцевой фильтр Millex-GP, 0,22 мкм, полиэфирсульфон (PES)	Стерильно
ET.16X55 BLANCA*	Этикетки для идентификации пациентов, 5 шт.	Нестерильно

**Не является изделием медицинского назначения.*

Лоток 2 (SFT)

Кат.№	ОПИСАНИЕ ПРОДУКТА	СТЕРИЛЬНОСТЬ
PTD2	1 УСТРОЙСТВО BTI ДЛЯ ПЕРЕНОСА ПЛАЗМЫ	Стерильно
TP10	2 ПРОБИРКИ BTI ДЛЯ ПЛАЗМЫ 10 МЛ	Стерильно
GP32111	2 коннектора Luer-TP10	Стерильно

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Не вводите PRGF®-Endoret® или АКТИВАТОР ENDORET 1 МЛ интраваскулярно.
- Не используйте АКТИВАТОР ENDORET 1 МЛ в случаях гиперчувствительности к хлориду кальция.
- Не используйте PRGF®-Endoret® в случаях гипер-чувствительности к цитрату кальция.
- Не смешивайте PRGF®-Endoret® с другими продуктами, кроме биоматериалов, смешанных с плазмой для формирования трансплантатов.
- Не используйте шприц для любых иных целей, кроме указанных в данной Инструкции.
- Не используйте PRGF®-Endoret® у пациентов с инфекционными процессами.
- Не используйте Endoret®(PRGF) если у пациента имеются заболевания крови, связанные с изменениями тромбоцитов или коагуляции.
- Лечащим врачом должны соблюдаться / приниматься во внимание как клинические, так и хирургические противопоказания, связанные с применением технологии PRGF®-Endoret®.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:

1. Со всеми биологическими образцами и острыми предметами для забора крови (ланцеты, иглы, Люэр-адаптеры и оборудование для забора крови) обращайтесь с соблюдением правил охраны здоровья и техники безопасности и процедур установки.
2. При контакте с биологическими образцами могут передаваться вирусы (такие как вирусы гепатита B и C, ВИЧ (СПИД) или иные инфекционные болезни). В случае контакта с биологическими образцами обратитесь за необходимой медицинской помощью.
3. Все жидкие добавки во флаконах или в пробирках для взятия крови не должны иметь цвета и запаха. Не используйте флаконы или пробирки, в которых изменился цвет добавки или из которых она испарилась.

MA232 Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru
18/3/22 12:18

Не используйте их при обнаружении инородного вещества в пробирках или в активаторе.

4. Не смешивайте активатор с растворами или биологическими жидкостями, кроме конкретно указанных в инструкции.
5. Не используйте емкости или продукты одноразового использования, если они испачканы или повреждены.
6. Стерильные продукты должны быть использованы немедленно после вскрытия упаковки.
7. Повторное использование и/или стерилизация этих продуктов может создать риск инфекции и/или перекрестного заражения.
8. Всегда соблюдайте принятый в вашем лечебном учреждении протокол забора крови.
9. Дети, беременные женщины и кормящие женщины: никаких дополнительных мер предосторожности не предусматривается, однако врач перед применением технологии Endoret® (PRGF) должен принять во внимание индивидуальную ситуацию каждого пациента.
10. В дни, предшествующие лечению по технологии Endoret® (PRGF), рекомендуется рацион питания с низким содержанием жиров.
11. У пациентов, проходящих лечение антикоагулянтами, может измениться (увеличиться) время свертывания крови во время приготовления Endoret® (PRGF).
12. За информирование пациента о противопоказаниях, мерах предосторожности и побочных эффектах, связанных с применением технологии Endoret® (PRGF), отвечает медицинский/лечащий специалист.
13. Врач должен соблюдать/принимать во внимание любые другие дополнительные меры предосторожности, связанные с применением технологии Endoret® (PRGF) как при консервативном, так и при хирургическом лечении.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

1. После введения PRGF-Endoret у пациента возможны реакции на лечение, такие как боль, отек и воспаление.

АСЕПТИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

1. Для минимизации вероятности загрязнения фракций плазмы, полученных по технологии Endoret® (PRGF), соблюдайте установленные в вашем лечебном учреждении протоколы асептических процедур.
2. Фракционирование и активацию плазмы выполняйте в чистом помещении или в операционной.

УТИЛИЗАЦИЯ ОТХОДОВ

1. Должны соблюдаться общие руководства и указания по гигиене и правовые нормы, определяющие правильную утилизацию инфекционных материалов.
2. Для снижения риска инфекции надевайте перчатки (из латекса или нитрила).
3. Заполненные пробирки для сбора крови или медицинские изделия, содержащие зараженную кровь, должны собираться в контейнеры, пригодные для потенциально инфекционных отходов.
4. Отходы обычно утилизируются путем либо сжигания, либо автоклавирования (стерилизации паром).

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ХРАНЕНИИ

- Температура хранения: хранить при температуре от 4 до 25ºC.
- **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** *Превышение максимальной температуры хранения может вызвать ухудшение качества пробирок и флаконов (т.е. потерю вакуума, испарение жидких добавок, изменение цвета и т.д.).*
- Не используйте после истечения срока годности. Проверьте срок годности на этикетке одноразового набора.
- Избегайте прямого попадания солнечных лучей.
- Храните в сухом месте.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Воздействие влажной среды может нарушить целостность блистера.

Компания BTI регулярно проводит учебные курсы по правильному применению технологии Endoret® (PRGF).

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

1 - ЗАБОР КРОВИ

ПРИ ЗАБОРЕ КРОВИ И МАНИПУЛЯЦИЯХ С ПРОБИРКАМИ НОСИТЕ ПЕРЧАТКИ ДЛЯ МИНИМИЗАЦИИ РИСКА КОНТАКТА. (*Кровь **должна быть использована в пределах 4 часов после забора**. Не проводите забор крови, если ее использование планируется позже, чем через 4 часа после забора).*

1. Откройте лоток EAT и извлеките содержащиеся там материалы.
- **Примечание:** *пробирки BTI для забора крови (экстракционные пробирки) содержат добавки. Для того, чтобы не допустить обратного тока из пробирки в руку пациента, соблюдайте следующие меры предосторожности:*
  - **a.** Расположите руку пациента так, чтобы она была направлена книзу.
  - **b.** Удерживайте пробирку крышечкой вверх.
  - **c.** Ослабьте жгут, как только кровь начнет поступать в пробирку.
  - **d.** Следите за тем, чтобы во время венепункции содержимое пробирки не касалось кончика иглы.
2. Промаркируйте экстракционные пробирки каждого пациента.
3. Наложите жгут (макс. 1 минута). Обработайте участок венепункции антисептическим раствором. После очистки участка венепункции не прикасайтесь к нему.
4. Извлеките из стерилильной упаковки барашковую гайку с силиконовой пробиркой и адаптер.
5. Снимите колпачок с иглы.

MA232 Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru
18/3/22 12:16

6. Выполните венепункцию при опущенной книзу руке пациента.
7. Прижмите пробирку к держателю и клапану иглы, чтобы проколоть резиновую мембрану. Правильно отцентрируйте пробирки в держателе, когда вставляете колпачок, во избежание боковой перфорации и последующей преждевременной потери вакуума.
8. Во время процедуры не позволяйте содержимому пробирки соприкасаться с колпачком. Не переворачивайте пробирку, а все время держите ее направленной вертикально вверх, сдавливая ее большим пальцем для достижения полного вакуумного всасывания.
9. Когда первая пробирка наполнилась и ток крови прекратился, осторожно извлеките ее из держателя.

- **Примечание:** *если кровь в пробирку не поступает или если ток крови прекращается до того, как получен достаточный объем образца, рекомендуются следующие шаги для завершения удовлетворительного забора крови*
  - **a.** Протолкните пробирку вперед, чтобы проколоть колпачок. Удерживайте ее в таком положении все время, сдавливая ее большим пальцем для достижения полного вакуумного всасывания.
  - **b.** Убедитесь в правильном положении иглы в вене.
  - **c.** Если тока крови по-прежнему нет, извлеките пробирку и установите в штатив новую.
  - **d.** Если и эти шаги не дают удовлетворительного результата, извлеките иглу и утилизируйте ее. Повторите процедуру, начиная с шага 1.

10. Сразу после забора крови осторожно переверните пробирки 4-6 раз, чтобы хорошо смешались добавка и кровь. Переворачивайте полную пробирку вверх дном и обратно – это полный цикл переворачивания.

- **Примечание:** *не встряхивайте пробирки. Энергичное перемешивание может вызвать образование пены, гемолиз и активацию тромбоцитов, а также привести к неправильным результатам при применении технологии Endoret® (PRGF). К нежелательным результатам также может привести и недостаточное перемешивание.*
- **Примечание:** *прежде чем продолжать, убедитесь, что кровь перемешалась с добавкой.*

11. Повторите шаги 7, 8 и 9 с остальными требуемыми пробирками.
12. Как только кровь прекращает течь в последнюю пробирку, извлеките иглу из вены, прижимая к участку пункции сухой стерильный тампон до тех пор, пока не прекратится кровотечение. Когда произошло свертывание, наложите стерильную повязку, если это необходимо.

- **Примечание:** *после венепункции на верхней части колпачка могут содержаться следы крови. Принимайте надлежащие меры предосторожности при манипулировании пробирками, чтобы избежать контакта с кровью. Любой предмет, загрязненный кровью, считается опасным и должен быть немедленно утилизирован.*

⚠ Рекомендуется очищать мембрану пробирки TB9 стерильной марлей, смоченной 70% спиртом.

13. Утилизируйте использованную иглу с держателем в подходящее изделие для утилизации. НЕ УСТАНАВЛИВАЙТЕ КОЛПАЧОК НА МЕСТО. Потяните за крылышко, чтобы закрыть иглу. Установка колпачка на иглах повышает риск укалывания и контакта с кровью

- **Примечание:** *иногда может иметь место вытекание крови из рукава иглы. Для минимизации риска контакта с кровью принимайте обычные меры предосторожности*

2 - ЦЕНТРИФУГИРОВАНИЕ

Когда пробирки наполнены, ***их необходимо центрифугировать*** *сразу после забора крови или* ***в пределах не более одного часа после забора****. Ни при каких обстоятельствах их нельзя замораживать.* **ЭКСТРАКЦИОННЫЕ ПРОБИРКИ BTI ДОЛЖНЫ ЦЕНТРИФУГИРОВАТЬСЯ ТОЛЬКО В ЦЕНТРИФУГЕ СИСТЕМЫ BTI.**

Этим обеспечивается правильное разделение фракций плазмы, полученных по технологии Endoret® (PRGF), и их готовность к использованию в различных клинических целях.

Соблюдайте специальные инструкции по эксплуатации центрифуги системы BTI.

После центрифугирования кровь разделяется на три компонента:

- Плазма, обогащенная факторами роста: это столбик плазмы *(желтого цвета)*, в котором содержится наибольшая часть тромбоцитов, распределенных по градиенту повышения концентрации (*это означает, что число тромбоцитов меньше в верхней части пробирки и увеличивается в нисходящем направлении*).
- Белые клетки крови, или лейкоциты: это тонкий слой беловатого цвета, осевший сразу над красными клетками крови *(он также называется лейкоцитарной пленкой)*.
- Эритроциты (красные клетки крови): это красный столбик, занимающий нижнюю часть пробирки.



Пробирка 9 мл

MA232 Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru
18/3/22 12:18

Примечание: *если после центрифугирования наблюдается гемолиз (краснота в плазме), утилизируйте пробирки.*

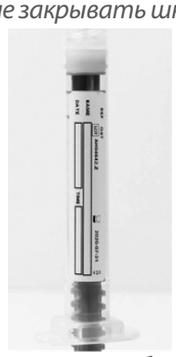
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: если центрифугирование не производится сразу после забора крови, рекомендуется повторить шаг 1.10 (осторожно переворачивать пробирки).

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: когда пробирки после их центрифугирования помещаются в штатив, очень важно при манипулировании ими держать их в вертикальном положении и воздерживаться от резких движений или встряхивания, чтобы не допустить смешивания разных компонентов.

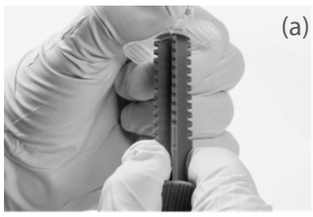
3 - СОЗДАНИЕ ВАКУУМА В ПРОБИРКЕ BTI (TP10)

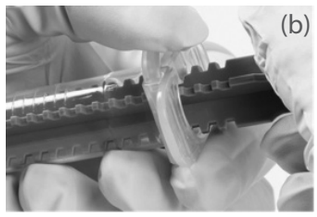
1. После того, как был открыт стерильный фракционный лоток (кат.номер SFT), наденьте стерильные перчатки и осторожно извлеките различные компоненты лотка.

- **Примечание:** *рекомендуется маркировать пробирки TP10 этикетками для идентификации пациентов, содержащимися в лотке EAT, по длине пробирки, чтобы не закрывать шкалу.*



2. Отведите назад плунжер пробирки (TP10), чтобы создать внутри пробирки необходимый вакуум, избегая при этом резких движений или вращения оси (a). Для того, чтобы обеспечить создание вакуума, твердо удерживайте зажимное кольцо около боковых фланцев, не позволяя ему ослабнуть (b).


(a)


(b)

Если зажимное кольцо отсоединилось от пробирки, снова установите его на пробирке ушком вверх, пока не услышится щелчок.

3. Когда поршень отведен назад в крайнее положение (вы должны услышать щелчок), поверните плунжер против часовой стрелки для отсоединения его от пробирки.
4. Если необходимо использовать вторую пробирку, снимите зажимное кольцо возле лоскутов, которые удерживают пробирку BTI, вставьте плунжер так, чтобы он вошел внутрь вакуумного поршня, и поверните его по часовой стрелке не менее чем на ¼ оборота до тех пор, пока его положение не даст вам возможность вновь установить зажимное кольцо, чтобы создать вакуум во второй пробирке BTI (TP10). Установите зажимное кольцо так, чтобы фланец был обращен кверху, пока не услышите щелчок (c). Создайте вакуум в пробирке TP10, как описано выше, и извлеките поршень из пробирки.



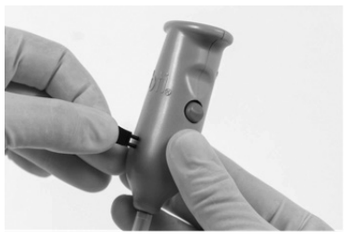
Для сохранения созданного нужного вакуума используйте пробирку немедленно

4 - ФРАКЦИОНИРОВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ УСТРОЙСТВА ДЛЯ ПЕРЕНОСА ПЛАЗМЫ (PTD2)

Перед началом фракционирования с помощью линейки, нанесенной на этикетке пробирки, измерьте полный объем (Vt) плазмы, полученной после центрифугирования (он зависит от гематокрита пациента).

1. Надев стерильные перчатки, вставьте иглу 8300013707 HENKE-JECT® 14Gx1 ½" (2,1 x 40 мм) через центр мембраны каждой из отцентрифугированных экстракционных пробирок, помещенных в штатив GT16. Следите за тем, чтобы не смешать красные кровяные клетки с плазмой.
   Примечание: *иглы 8300013707 HENKE-JECT® входят в состав лотка EAT. Осторожно, в стерильных перчатках, извлеките из лотка Устройство для Переноса Плазмы.*
2. Осторожно, в стерильных перчатках, извлеките из лотка УСТРОЙСТВО ДЛЯ ПЕРЕНОСА ПЛАЗМЫ.
3. Снимите черную блокировочную систему, установленную на одной стороне УСТРОЙСТВА ДЛЯ ПЕРЕНОСА ПЛАЗМЫ, приподнимая концы до тех пор, пока они не будут касаться друг друга, а затем извлеките систему.

MA232 Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru
18/3/22 12:18



⚠ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: СРОК ХРАНЕНИЯ: После снятия блокировочной системы устройство пригодно к эксплуатации в течение одного часа

4. Снимите с канюли защитную трубку
5. Возьмите пробирки BTI (TP10), промаркируйте их и обозначьте кодом Vt. Вставьте пробирку BTI (TP10) с обратной стороны УСТРОЙСТВА ДЛЯ ПЕРЕНОСА ПЛАЗМЫ, заводя лоскуты пробирки в пазы в задней части УСТРОЙСТВА ДЛЯ ПЕРЕНОСА ПЛАЗМЫ. После установки поверните пробирку на четверть оборота по часовой стрелке для коррекции ее положения.

⚠ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ ВСАСЫВАЙТЕ ВОЗДУХ. Если нажать на кнопку пурпурного цвета, когда кончик УСТРОЙСТВА BTI ДЛЯ ПЕРЕНОСА ПЛАЗМЫ находится на воздухе, это приведет к потере вакуума в пробирке TP10.

⚠ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:СНИМИТЕ БЛОКИРОВОЧНУЮ СИСТЕМУ. Если вы поместите пробирку BTI (TP10) в УСТРОЙСТВО ДЛЯ ПЕРЕНОСА ПЛАЗМЫ, не сняв блокировочной системы, вакуум в пробирке BTI будет потерян.

⚠ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НЕ СНИМАЙТЕ КОЛПАЧОК ПРОБИРКИ TP10. Колпачок должен оставаться на пробирке TP10 в течение всего процесса фракционирования, чтобы сохранять надлежащий вакуум.

6. Введите УСТРОЙСТВО ДЛЯ ПЕРЕНОСА ПЛАЗМЫ через иглу 8300013707 HENKE-JECT® 14Gx1 ½" (2,1 x 40 мм) непосредственно под поверхностью фракции плазмы, которую нужно извлечь. Удерживайте кончик канюли УСТРОЙСТВА ДЛЯ ПЕРЕНОСА ПЛАЗМЫ чуть ниже поверхности плазмы (примерно на 1-2 миллиметра) и в контакте с внутренней стенкой пробирки.
7. Осторожно нажмите пурпурную кнопку, чтобы начать извлечение плазмы. В процессе извлечения сопровождайте всасывание движением по вертикали вниз, чтобы все время удерживать канюлю чуть ниже поверхности той фракции, которую вам нужно всосать. Всасывайте медленно, чтобы не допускать турбулентности.

⚠ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: НАЖИМАЙТЕ НА КНОПКУ ОСТОРОЖНО. Если в начале всасывания нажать пурпурную кнопку слишком сильно, будет невозможно регулировать скорость всасывания, что может вызвать турбулентность

8. Аспирируйте всю фракцию плазмы (Vt), содержащуюся в пробирке. Не всасывайте эритроциты, лейкоциты и лейкоцитарную пленку.
9. Повторите шаги 6 – 8 с другой экстракционной пробиркой, используя то же самое УСТРОЙСТВО ДЛЯ ПЕРЕНОСА ПЛАЗМЫ и пробирку BTI TP10 для сбора фракционированной плазмы.
10. После того, как пробирка заполнится, снимите предохранительное блокирующее кольцо, по-прежнему удерживая кончик УСТРОЙСТВА ДЛЯ ПЕРЕНОСА ПЛАЗМЫ внутри экстракционной пробирки BTI, и легким поворотом против часовой стрелки извлеките пробирку BTI (TP10) из УСТРОЙСТВА ДЛЯ ПЕРЕНОСА ПЛАЗМЫ.
11. Если вы хотите разделить фракцию на две пробирки, после получения вакуума вставьте вторую пробирку BTI (TP10) в PTD2.
12. Повторите шаги 5 – 9.

⚠ Снятие зажимного кольца: если не снять зажимное кольцо до извлечения экстракционных пробирок из PTD2, в пробирку TP10 может попасть воздух.

13. УСТРОЙСТВО ДЛЯ ПЕРЕНОСА ПЛАЗМЫ (PTD2) нужно утилизировать. ПОВТОРНОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ОНО НЕ ПОДЛЕЖИТ.

5 - ПОЛУЧЕНИЕ ФРАКЦИОНИРОВАННОЙ ПЛАЗМЫ, СУПЕРНАТАНТА ПЛАЗМЫ ИЛИ ТОГО И ДРУГОГО.

5.1 Протокол переноса фракционированной плазмы и активация в шприце.

Когда требуется получить плазму, перенесите плазму, содержащуюся в пробирке TP10 (рис. 1), в шприцы BD Luer Lok™ 3 мл:

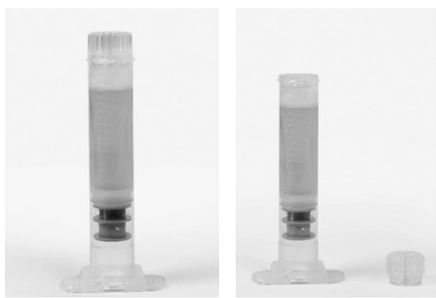


Рис. 1 Пробирка TP10, содержащая фракционированную плазму (слева), и снятие колпачка (справа).

1. Открутите колпачок с пробирки TP10 и вставьте коннектор Luer-TP10 (рис. 2 слева). Соедините получившуюся сборку со шприцевым разъемом - коннектором для дозирования жидкостей Fluid Dispensing Connector (кат.номер 415080) (рис. 2, справа).

MA232 Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru
18/3/22 12:18



Рис. 2 Пробирки TP10 с коннектором Luer-TP10 (слева), со шприцевым разъемом с колпачком (в центре) и без колпачка (справа).

2. Подсоедините шприц 3 мл (кат.номер 309658) к свободному концу шприцевого разъема (рис. 3, слева).
3. Вставьте плунжер пробирки TP10 в поршень в задней части TP10 небольшим поворотом по часовой стрелке (рис. 3, справа).



Рис. 3 Та же система, что и выше, прикрепление шприца 3 мл (слева) и плунжера (в центре и справа) к задней части TP10.

4. Осторожно надавите на плунжер пробирки TP10, чтобы втянуть в шприц требуемый объем плазмы (рис. 3, справа). Отсоедините шприц от шприцевого разъема и вставьте колпачок шприца (кат.номер TP-MF-O), предварительно продув все мелкие пузырьки воздуха, которые могут оставаться внутри шприца (рис. 4).
5. Подсоедините другой шприц BD Luer Lok™ 3 мл к шприцевому разъему и повторите шаг 4. После того, как объем перенесен, отсоедините шприцевой разъем (кат.номер 415080) от 3-мл шприца (кат.номер 309658) и пробирки TP10 вместе с ее коннектором Luer-TP10.



Рис. 4 Шприц объемом 3 мл с надетым колпачком

6. После завершения отсоедините от сборки пробирку TP10, в которой будет содержаться фракционированная плазма или которая будет пустым, в зависимости от объема, перенесенного в шприц; там может оставаться некоторое количество фракционированной плазмы, в зависимости от первоначально собранного объема или объема, требуемого для использования.
7. Если в пробирке TP10 имеется избыток фракционированной плазмы, слегка потяните плунжер пробирки, чтобы минимизировать количество остающейся плазмы в выпускном отверстии пробирки TP10.
8. Отсоедините коннектор Luer-TP10 и завинтите нижний колпачок пробирки TP10. В соответствии с данным протоколом, пробирка TP10 должна быть утилизирована независимо от того, содержится в ней плазма или нет.

Плазма активируется путем добавления точно отмеренного количества АКТИВАТОРА ENDORET.

⚠ Ампула с нестерильной наружной поверхностью. Рекомендуется очистить наружную поверхность ампулы стерильной марлей, смоченной 70% спиртом .

9. С помощью аспирационного шприца BD Micro-Fine™+ 0,5 мл добавьте необходимый объем АКТИВАТОРА ENDORET в зависимости от объема плазмы, которую требуется активировать, в количестве 0,02 мл (2 единицы на шкале шприца BD Micro-Fine™+ 0,5 мл) АКТИВАТОРА ENDORET на миллилитр плазмы. Введение активатора должно выполняться так, как показано на рис. 5.

- Учитывайте, что шкала на шприце BD Micro-Fine™+ 0,5 мл размечена в ЕДИНИЦАХ, а не в миллилитрах. Во избежание ошибок очень важно правильно преобразовать единицы в миллилитры.
- **Примечание**: компоненты, требуемые для выполнения протокола активации тромбоцитов, входят в лоток EAT (АКТИВАТОР ENDORET и шприц BD Micro-Fine™+ 0,5 мл).

Объем плазмы (мл)	Объем АКТИВАТОРА ENDORET (мл)	Объем АКТИВАТОРА ENDORET (единицы, размеченные на шприце BD Micro-Fine)
1	0.02	2
2	0.04	4
3	0.06	6

MA232 Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru
18/3/22 12:16



Рис. 5 Введение АКТИВАТОРА ENDORET для активации тромбоцитов

10. Осторожно встряхните содержимое шприца, чтобы обеспечить правильное распределение активатора по всему объему плазмы. Введение (аппликация) свежеактивированной плазмы в соответствующее место должно производиться до начала коагуляции плазмы, чтобы можно было вводить ее в жидком виде.
11. При необходимости повторите шаги 9 и 10 с другим шприцем BD Luer Lok™ 3 мл.

5.2 Протокол получения супернатанта PRGF.

Если необходимо получить супернатант PRGF, сохраните весь объем фракционированной плазмы в пробирке TP10 и приступайте к применению протокола активации тромбоцитов:

⚠ Ампула с нестерильной наружной поверхностью. Рекомендуется очистить наружную поверхность ампулы стерильной марлей, смоченной 70% спиртом.

1. Плазма активируется добавлением точно отмеренного количества АКТИВАТОРА ENDORET.
2. Осторожно переверните пробирку (TP10) вверх дном три раза и рассчитайте объем содержащейся в ней плазмы, используя градуированную в мл (объем) шкалу, нанесенную на наружной стенке пробирки.
3. С помощью аспирационного шприца BD Micro-Fine™+ 0,5 мл добавьте необходимый объем АКТИВАТОРА ENDORET в зависимости от объема плазмы, которую требуется активировать, в количестве 0,02 мл (2 единицы на шкале шприца BD Micro-Fine™+ 0,5 мл) АКТИВАТОРА ENDORET на миллилитр плазмы.

- Учитывайте, что шкала на шприце BD Micro-Fine™+ 0,5 мл размечена в ЕДИНИЦАХ, а не в миллилитрах. Во избежание ошибок очень важно правильно преобразовать единицы в миллилитры.
- **Примечание**: компоненты, требуемые для выполнения протокола активации тромбоцитов, входят в лоток EAT (АКТИВАТОР ENDORET и шприц BD Micro-Fine™+ 0,5 мл).

Объем плазмы (мл)	Объем АКТИВАТОРА ENDORET (мл)	Объем АКТИВАТОРА ENDORET (единицы, размеченные на шприце BD Micro-Fine)
1	0,02	2
2	0,04	4
4	0,08	8
6	0,12	12
8	0,16	16
10	0,20	20

⚠ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: пользователь должен строго придерживаться количеств АКТИВАТОРА ENDORET, которые нужно добавлять, иначе может измениться время формирования сгустка. Не используйте АКТИВАТОР ENDORET в большем количестве, чем рекомендовано. Добавление большего количества АКТИВАТОРА ENDORET не ускорит процесс коагуляции.

4. Проколите мембрану пробирки TP10 шприцем для активации и добавьте необходимое количество активатора. Аккуратно переверните фракционные пробирки TP10, чтобы активатор смешался с плазмой.

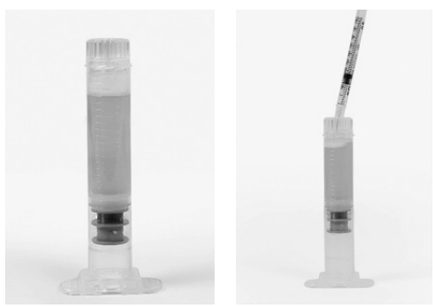


Рисунок 6: Пробирка TP10 с фракционированной плазмой (слева) и добавление активатора через мембрану (справа).

5. Утилизируйте шприц и излишки АКТИВАТОРА ENDORET
6. Выдержите активированную плазму при температуре 37 °C в течение не менее 40 минут. BTI рекомендует использовать для этого свое нагревательное оборудование PLASMATERM H или H-PLUS. Соблюдайте особые инструкции по применению нагревательного оборудования BTI.
7. После того, как произошла коагуляция и ретракция плазмы, отфильтруйте полученный супернатант. Для этого снимите колпачок с пробирки TP10 и прикрепите коннектор Luer-TP10 (рис. 7, слева).
8. Прикрепите к коннектору Luer-TP10 фильтр Millex (SLGP033RB) (рис. 7, в центре). Вставьте плунжер в пробирку TP10 (рис. 7, справа).

MA232 Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru
18/3/22 12:18



Рисунок 7. Пробирка TP10 с коннектором Luer-TP10 (слева), фильтром Millex (в центре) и вставленным плунжером (справа).

9. Нажимайте на плунжер, чтобы выдавить отфильтрованный супернатант.

5.3 Протокол получения плазмы и супернатанта PRGF.

Если вы хотите использовать плазму и супернатант, используйте комбинацию обоих протоколов получения:

1. Выполните шаги 1 – 4 протокола 5.1 и соберите требуемый объем фракционированной плазмы в шприц BD Luer Lok™ 3 мл.
2. Осторожно потяните плунжер пробирки TP10, чтобы создать небольшой вакуум для минимизации объема плазмы, остающейся в выпускной части пробирки TP10.
3. Отсоедините коннектор Luer-TP10 и закрутите нижний колпачок пробирки TP10.
4. Оставшийся в пробирке TP10 объем фракционированной плазмы должен быть активирован, как описывается в шагах 1 – 9 протокола 5.2.

6 - КАК ПОЛЬЗОВАТЬСЯ СТЕРИЛЬНЫМ ФИЛЬТРОМ MILLEX®

В этом разделе содержатся предупреждения и описываются меры предосторожности, а также шаги, которые должны быть выполнены при использовании стерильного фильтра MILLEX®.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ:

- Чтобы гарантировать стерильность, не используйте данное изделие, если повреждена его упаковка.
- Не используйте данное изделие в качестве проходного фильтра для внутривенного введения жидкостей; для продолжительного постоянного использования он не предназначен.
- Не используйте изделие со шприцами менее 10 мл, т.к. они могут создавать давление выше максимального номинального давления, что может повредить фильтр или причинить травму персоналу.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:

- Не используйте фильтр Millex® для фильтрации жидкостей при температурах выше 45 °C.
- Не используйте фильтр Millex® для фильтрации эмульсий или суспензий, т.к. он не предназначен для этой цели.
- Не используйте фильтр MILLEX® для фильтрации растворов, содержащих количество фармакологически активных веществ, равное или меньше 5 мг, за исключением случаев, когда были проведены исследования химических связей.
- Не стерилизуйте данный фильтр повторно и не используйте его повторно, так как компания Merck Millipore Ltd. не может гарантировать его стерильность, целостность или исправную работу после однократного использования.

ПОРЯДОК ИСПОЛЬЗОВАНИЯ:

См. "Протокол получения супернатанта PRGF".

Информация, указанная на этикетке упаковки

	Срок годности	LOT	Номер серии
CE 0123	Маркировка CE		Смотрите инструкцию по применению
REF	Каталожный номер		Хранить в защищенном от света месте
	Температурные пределы хранения	STERILIZE	Не стерилизовать повторно.
	Внимание		Хранить в сухом месте
	Не использовать повторно	STERILE R	Стерилизация облучением
	Не использовать, если упаковка повреждена	Rx only	Федеральный закон ограничивает продажу этого продукта только медицинским работникам.
	Производитель	STERILE EO	Стерилизация оксидом этилена
STERILE	Стерилизация паром или сухим жаром		

MA232 Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru
18/3/22 12:16

MA232
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru
18/3/22 12:18

5 X KMU19_ENV

EAT

REF	ОПИСАНИЕ	Кол-во			
450085	Набор SAFETY для забора крови + держатель	1	Greiner Bio-One Gmbh. Bad Haller Strasse 32 4550 Kremsmüster, Austria	CE 0123	STERILE EO
TB9	Экстракционная пробирка с цитратом натрия 3,8%	2	B.T.I. BIOTECHNOLOGY INSTITUTE S.L. Parque Tecnológico de Álava Leonardo Da Vinci, 14 01510 Miñano (Álava), Spain	CE 0123	STERILE R
8300013707	HENKE-JECT 14G	2	HENKE SASS WOLF GMBH Keltenstrasse 1 78532 Tuttlingen, Germany	CE 2797	STERILE EO
ACT1	АКТИВАТОР ENDORET 1 МЛ (ENDORET ACTIVATOR 1 ML)	1	INDUSTRIA FARMACEUTICA GALENICA SENESE, S.R.L. Via Cassia Nord 351, 53014 Monteroni dÁrbia (SI) Italy	CE 0373	STERILE
324892	BD Micro-Fine™ + 0,5 мл	1	BECTON DICKINSON 1 BECTON DRIVE FRANKLIN LAKES 07417 New Jersey, USA EC REP BD Medical - Diabetes Care Beckton Dickinson France S.A.S 11,rue Aristide Bergès - BP4 38801 Le Point de Claix Cedex, France	CE 0050	STERILE R
TP-MF-O	Защитный колпачок для шприцев типа Luer Lock с наружной / внутренней резьбой - оранжевый - полипропилен	2	ZBIO QIAOSEND MEDICAL ARTICLES CO., LTD, NO.2, GAOYUAN EAST ROAD, 256300 GAOQING COUNTY, SHANDONG PROVINCE, PEOPLE´S REPUBLIC OF CHINA EC REP MEDNET EC-REP GMBH BORKSTRASSE 10, 48163 MUENSTER, GERMANY	CE 0123	STERILE EO
415080	Коннектор для дозирования жидкостей	1	B. BRAUN Bethlehem, PA 18018-3254 USA EC REP B. BRAUN Melsungen AG 34209 Melsungen, Germany	CE 0123	STERILE EO
309658	Шприц BD Luer Lok™ 3 мл	2	BECTON DICKINSON 1 BECTON DRIVE FRANKLIN LAKES, 07417 New Jersey, USA EC REP BD Medical - Diabetes Care Beckton Dickinson France S.A.S 11, Rue Aristide Bergès – BP 4 38801 Le Point-de-Claix Cedex,France	CE 0050	STERILE R
SLP033RB	1 шприцевой фильтр Millex-GP, 0,22 мкм, полиэфирсульфон (PES)	1	MERCK MILLIPORE LTD. Tullagreen, Carrigtwohill, Co. Cork, IRELAND.	CE 0459	STERILE R

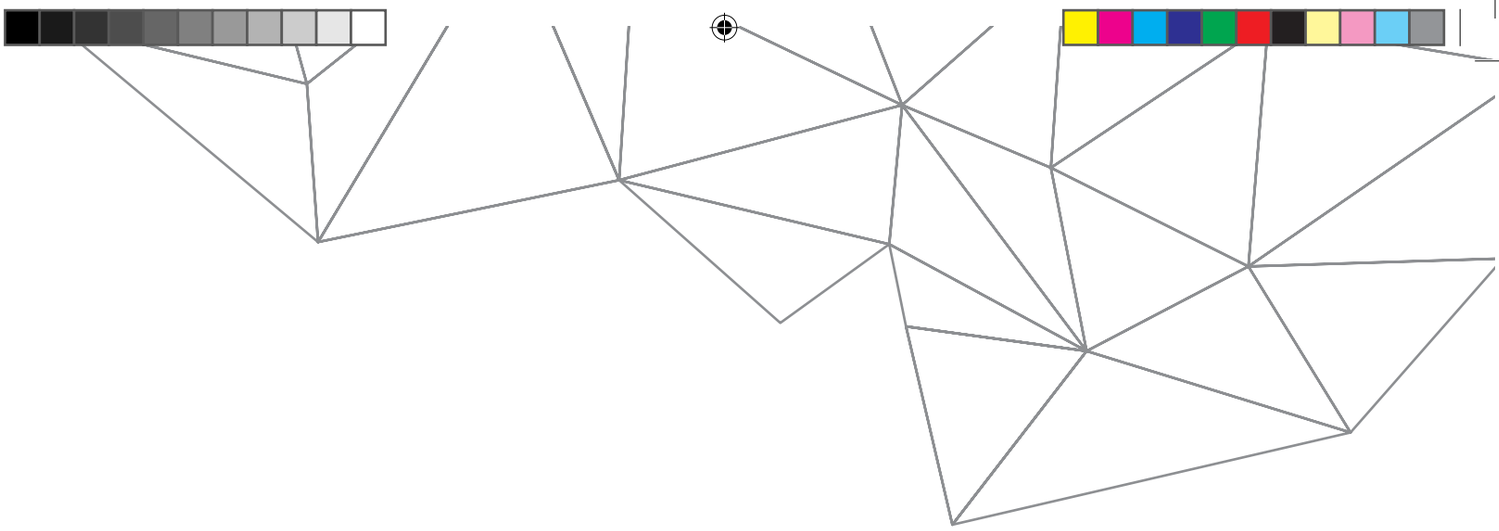
MA232 Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

SFT

REF	ОПИСАНИЕ	Кол-во			
PTD2	УСТРОЙСТВО BTI ДЛЯ ПЕРЕНОСА ПЛАЗМЫ	1	B.T.I. BIOTECHNOLOGY INSTITUTE S.L. Parque Tecnológico de Álava Leonardo Da Vinci, 14 01510 Miñano (Álava), Spain	CE 0123	STERILE R
TP10	ПРОБИРКА BTI ДЛЯ ПЛАЗМЫ 10 МЛ	2	B.T.I. BIOTECHNOLOGY INSTITUTE S.L. Parque Tecnológico de Álava Leonardo Da Vinci, 14 01510 Miñano (Álava), Spain	CE 0123	STERILE R
GP32111	Коннектор Luer-TP10	2	B.T.I. BIOTECHNOLOGY INSTITUTE S.L. Parque Tecnológico de Álava Leonardo Da Vinci, 14 01510 Miñano (Álava), Spain	CE 0123	STERILE R

MA232
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru
18/3/22 12:19

MA232
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru
18/3/22 12:19



MA232
Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru
18/3/22 12:19



B.T.I. Biotechnology Institute S.L
Parque Tecnológico de Álava | Leonardo Da Vinci, 14
01510 Miñano (Álava), Испания
Тел: (+34) 945 29 70 30 | Факс (+34) 945 29 70 31
www.bti-biotechnologyinstitute.com | bti.implantes@bti-implant.es

MA232 V.04 18/03/2022

MA232 Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru
18/3/22 12:19

ТЕХНИЧЕСКАЯ ЗАМЕТКА О ПРИМЕНЕНИИ ТЕХНОЛОГИИ PRGF-ENDORET® С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАБОРА KMU19 В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ ЧЕЛОВЕКА

ВВЕДЕНИЕ

PRGF-Endoret® (эндогенная регенеративная технология с использованием плазмы, обогащенной факторами роста) представляет собой продукт, который присутствует на рынке медицинских изделий уже 23 года. Первоначально он был разработан на принципах хорошо известной технологии введения плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP). Технология PRP состоит в отборе небольшого количества крови, из которого после обработки путем центрифугирования получается сыворотка крови с высоким содержанием тромбоцитов и фибриногена, но очищенная от лейкоцитов и эритроцитов. Основное различие между технологиями PRP и PRGF-Endoret® заключается в процессе активации. Этот процесс состоит в добавлении к тромбоцитам определенного количества активатора, в результате чего тромбоциты высвобождают факторы роста и образовывается сгусток. Этот сгусток образуется в результате полимеризации фибриногена в фибрин и обладает важным свойством – способностью улавливать факторы роста, высвобождаемые тромбоцитами, которые выступают в роли резервуара факторов роста.

Технология PRP уже более 20 лет применяется во многих различных областях биомедицины. Ее использование началось в конце девяностых годов в стоматологии для подготовки гнезд для последующей установки зубных имплантатов *(1)*. После того, как эта технология укоренилась в области стоматологии, ее начали применять в травматологии для купирования боли в суставах и заживления ран при лечении язв *(2, 3)*. Позднее она стала применяться и в других областях, таких как офтальмология и дерматология *(4, 5)*. Первая публикация об использовании PRP-терапии в репродуктивной медицине появилась в 2015 г. *(6)*.

В применении PRP-терапии имеются некоторые ограничения, связанные с тем, как приготавливается PRP, вследствие чего ее использование в некоторых областях медицины оказывается ограниченным. Например, использование PRP в таких областях, как офтальмология, ограничено хирургическими вмешательствами. Применение в этой области медицины технологии PRGF-Endoret®, напротив, распространяется также и на местное лечение, при котором используются специальные глазные капли *(7)*, которые могут быть получены благодаря удалению фибрина, когда продукт активирован и образовавшийся сгусток извлечен. В противном случае присутствие такого фибрина будет формировать на глазной поверхности слой, мешающий зрению. *Процесс активации* в технологии PRGF-Endoret® позволяет приготавливать различные составы (композиции), которые нельзя получить при других видах PRP. Это является огромным преимуществом по сравнению с другими системами: появляется решение для лечения некоторых патологий, которые иначе с помощью этой технологии лечить было бы невозможно. Это также относится к некоторым методам лечения бесплодия, когда вследствие особенностей физиологии и поведения эпителия эндометрия на стадии имплантации эмбриона, или при

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

истощении (старении) яичников – ткани человеческого организма, которая стареет быстрее, чем все другие – для эффективного лечения требуются особые составы.

ПРИМЕНЕНИЕ PRP-ТЕРАПИИ В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

Существует несколько потенциальных применений PRP в репродуктивной медицине. Благодаря специальным свойствам этого продукта большинство дегенеративных нарушений или патологий, связанных с повреждениями, можно потенциально лечить с помощью PRP. Как отмечалось выше, ключевое значение для получения продукта, не содержащего фибрина, имеет процесс активации. Хотя и можно использовать продукт, содержащий фибрин, использование продукта без фибрина дает определенные преимущества.

В репродуктивной медицине PRP-технология применяется главным образом в следующих случаях: 1) повторные неудачи имплантации эмбриона (RIF) и 2) реактивация функции яичников, или омоложение яичников.

Повторные неудачи имплантации являются одной из распространенных причин женского бесплодия. Эндометрий – это весьма специфическая ткань, которая обновляется в среднем каждые 28 дней. Это включает отделение эндометриальной выстилки и образование новой в том случае, если не произошла имплантация эмбриона. Это агрессивный физиологический процесс, при котором в матке возникают воспалительные состояния, приводящие к возможному образованию фиброзной ткани. Кроме того, данная фиброзная ткань накапливается за годы, в течение которых происходит менструация, в результате чего образуется функционально неполноценная ткань. Причины неудачи имплантации являются многофакторными, их нельзя отнести к какому-либо одному биологическому процессу. Нарушения баланса маточной флоры, образование фиброзной ткани, низкая степень пролиферации эндометриального эпителия и гормональные дисбалансы – некоторые из главных причин, препятствующих имплантации эмбриона. *In vitro* было продемонстрировано, что PRGF-Endoret® модулирует или корректирует многие их этих потенциальных факторов, влияющих на эндометриальную среду *(8, 9, 10)*. Также технология PRGF-Endoret® показала свою способность индуцировать пролиферацию эндометриальных фибробластов и выработку факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) для повышения васкуляризации ткани эндометрия *(11)*. Имеются также клинические подтверждения эффективности PRGF-Endoret®. В когорте из 27 женщин, у которых была диагностирована RIF, 60% пациенток достигли биохимической беременности, а 81% этих беременностей завершился рождением живого ребенка *(12)*.

Еще одним потенциальным применением PRP-терапии является реактивация функции яичников, или омоложение яичников. Первые исследования были выполнены на мышах в 2012 г. У группы мышей в яичники были введены факторы роста, и появились вновь возникшие ооциты *(13)*. На ежегодной конференции Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, которая состоялась в 2016 г. в Хельсинки, Pantos и соавторы *(14)* представили этот способ лечения (омоложение яичников). Они ввели обогащенную тромбоцитами плазму восьми женщинам в перименопаузальном периоде / с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) и низким овариальным резервом. Через 1-3 месяца после проведения PRP-терапии было достигнуто успешное омоложение яичников. Все пациентки прошли ЭКО в естественном цикле с фолликулами диаметром

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

15,20±2,05 мм, полученные в результате ооциты были оплодотворены путем интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), и все полученные эмбрионы были подвергнуты криоконсервации.

С тех пор было выполнено несколько исследований, но их результаты значительно различаются. Главным объяснением расхождений в полученных результатах могут быть неодинаковые (гетерогенные) PRP, использованные в исследованиях *(15)*. Это очень важный аспект, поскольку, хотя PRP-технология и считается уникальной, важно иметь в виду, что существует множество типов различных PRP. Состав каждой PRP всегда будет меняться в зависимости от того, как выполняется приготовление продукта *(16)*. Более высокая или более низкая величина центростремительного ускорения (*g*), более длительное или более короткое время центрифугирования, присутствие или отсутствие лейкоцитов и т.д. – все это может изменять конечный продукт, что с большой вероятностью изменит клинический исход.

Было показано, что технология PRGF-Endoret® способна улучшать параметры овариального резерва *(17)*. У 88-ми женщин в когорте из 104 пациенток со сниженным овариальным резервом концентрация сывороточного антимюллерова гормона (АМГ) повысилась (0,25±0,37нг/мл против 0,32±0,36нг/мл, p = 0,008), и увеличилось число антральных фолликулов (ЧАФ) в обоих яичниках (2,1±1,9 против 3,2±2,4, p < 0,0001) по сравнению с базовыми уровнями, и у 55,9% из этих женщин при первом же контрольном обследовании было определено достижение реактивации яичников. Для подтверждения этих результатов необходимо провести более углубленные исследования, но и эти результаты уже указывают на потенциал использования технологии PRGF-Endoret® для лечения пациенток с "бедным" овариальным ответом.

ТЕХНОЛОГИЯ PRGF-ENDORET® И НАБОР KMU19 В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

Набор KMU19 был разработан в 2019 г. для того, чтобы помочь клиникам в Испании применять стандартизированный протокол приготовления PRP. Позднее он был распространен и на другие страны Европы. Набор имеет маркировку CE. Согласно маркировке CE и законодательству Европейского союза, наборы для приготовления PRP являются медицинскими изделиями, которые не предназначены для какого-либо иного предполагаемого использования кроме как в качестве наборов для приготовления PRP. В том случае, если для какой-либо разновидности изделия потребуется получение какого-либо особого клинического показания, должны быть проведены клинические исследования. С учетом этого набор KMU19 был разработан таким образом, чтобы в нем содержались все компоненты, необходимые для приготовления плазмы по технологии PRGF-Endoret® с целью ее легкого использования в репродуктивной медицине. Как отмечено выше, в этой области медицины важно использовать продукт, не содержащий фибрина. Это требование было учтено при разработке набора; объясняется это исключительными свойствами эндометрия. Фибрин должен быть удален, поскольку, если продукт активируется и вводится сразу после активации, эта фибриновая матрица покроет эндометриальный эпителий и потенциально может выступать в качестве барьера, препятствующего имплантации эмбриона. Фаза прикрепления процесса имплантации требует молекулярного распознавания и связывания лиганда с эпителием. Если слой

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

фибрина отложится на выстилке эндометрия, он может помешать эмбриону найти свои лиганды для установления контакта. Описываемый продукт также можно безопасно использовать и при наличии фибрина, но тогда процедура потребует, чтобы перенос эмбриона не выполнялся в этом же менструальном цикле, а был отложен по крайней мере до следующего цикла. Это объясняется тем, что сформированная фибриновая матрица может сохраняться в ткани в течение определенного времени и выступать в роли резервуара факторов роста, которые будут выделяться в течение некоторого времени *(18)*, но пока не известно, как долго она может сохраняться в эндометрии.

В результате инкубации активированной плазмы PRGF-Endoret® в течение 40 минут в пробирке TP10 при температуре 37°C образуется фибрин и надосадочная жидкость (супернатант), содержащая большое количество факторов роста. Далее эта надосадочная жидкость пропускается через фильтр с размером пор 0,22 мкм для удаления остатков фибрина. Кроме этого, надосадочная жидкость PRGF-Endoret® может храниться в замороженном виде до 1 года *(19)*, благодаря чему обеспечивается преимущество при манипуляциях по сравнению с другими системами. Когда плазма подготовлена, она вводится с помощью шприца емкостью 1 мл и канюли для инсеминации: в каждом из трех сеансов, которые должны проводиться с интервалом 48—72 часа, вводится по 1 мл не содержащей фибрина плазмы PRGF-Endoret®. Для этой процедуры не требуется седация, и продукт просто вводится в полость матки без инъекции, как в хорошо известном стандартном протоколе инсеминации in vitro. Периода ожидания для пациентки нет, и она может покинуть клинику через несколько минут после проведения процедуры. После трех сеансов введения выбирается дата переноса эмбриона, который проводится в обычном порядке. Через 14—21 день после переноса эмбриона выполняется анализ на бета-ХГЧ.

Что касается возможности применения набора KMU19 при терапии "бедного" (встречающаяся терминология: низкого / плохого / слабого) овариального ответа (БОО), в наборы также входят два шприца объемом 3 мл для введения продукта. Обычно процедура выполняется в операционной с применением седативного средства. Лечение похоже на пункцию яичников для забора ооцитов, что является стандартной процедурой, обычно выполняемой в клиниках репродукции. Это гораздо более инвазивная процедура по сравнению с описанной эндометриальной терапией, но она также является безопасной. Введение PRGF-Endoret® в этом случае можно выполнять как с фибрином, так и без него. На данный момент более распространенной практикой является использование этого продукта без фибрина, что объясняется главным образом преимуществами хранения. Когда продукт замораживается до активации, после его размораживания и активации у него в результате появляется несколько отличий от продукта, активированного в свежем виде. Пока еще не доказано, по-разному ли действуют в яичниках продукт PRGF-Endoret®, содержащий фибрин, и PRGF-Endoret® без фибрина. В настоящее время наиболее часто используемой композицией является состав без фибрина, дающий очень хорошие результаты (см. выше). Исследования с использованием активированного в свежем виде продукта PRGF-Endoret® еще продолжаются, но результаты пока не опубликованы.

Сама процедура довольно проста. В яичник вводится от 3 до 5 мл (необязательно в кору (кортекс) стромы, поскольку продукт рассеивается по более широкому пространству). Для этого используется эхогенная интравагинальная игла под УЗИ-контролем. Данная процедура выполняется только один раз. После этого проверяется, улучшились ли

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

параметры овариального резерва, АМГ и ЧАФ. Обычно забор ооцитов производится через 2 месяца после процедуры.

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

PRGF-Endoret® представляет собой технологию с достоверно подтвержденной эффективностью во многих областях медицины. В репродуктивной медицине впервые ее начали применять 8 лет назад, и в первой опубликованной статье, касающейся ЭКО *(11)*, были описаны большие возможности для эндометриальной терапии. Универсальность продукта позволяет подготавливать различные составы, которые могут быть приспособлены для разных потребностей лечащего врача. Специально разработанный для применения в репродуктивной медицине набор KMU19 дает возможность врачам приготовить композицию, не содержащую фибрина, обладающую преимуществами по сравнению с другими продуктами как с точки зрения имеющейся в клинике инфраструктуры, так и с точки зрения эффективности лечения для пациентки. Предлагаемые в настоящее время процедуры предназначены для лечения RIF и БОО и показывают весьма обнадеживающие результаты. Природа данного продукта благоприятствует его практическому применению, поскольку он является аутологичным и безопасным, а его более широкое применение дает новую надежду тем парам, у которых уже не остается терапевтических альтернатив для обретения ребенка в семье.

БИБЛИОГРАФИЯ

(1) Anitua E. Plasma Rich in Growth Factors: Preliminary Results of Use in the Preparation of Future Sites for Implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999; 14: 529–535

(2) Sanchez M, Azofra J, Anitua E, Andia I, Padilla S, Santisteban J, et al. Plasma Rich in Growth Factors to Treat an Articular Cartilage Avulsion: A Case Report: *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2003; 35 (10): 1648–52.

(3) Crovetti G, Martinelli G, Issi M, Barone M, Guizzardi M, Campanati B, Moroni M, Carabelli A. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus Apher Sci*. 2004; 30 (2): 145-51.

(4) Vick VL, Holds JB, Hartstein ME, Rich RM, Davidson BR. Use of autologous platelet concentrate in blepharoplasty surgery. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2006; 22 (2) :102-4.

(5) Anitua E, Aguirre JJ, Algorta J, Ayerdi E, Cabezas AI, Orive G, et al. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J Biomed Mater Res*. 2008; 84B (2): 415–21.

(6) Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y, Liang X. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8 (1):1286-90.

(7) Anitua E, Muruzabal F, Alcalde I, Merayo-Lloves J, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret®) stimulates corneal wound healing and reduces haze formation after PRK surgery. *Exp Eye Res*. 2013; 115: 153-61.

(8) Anitua E, Alonso R, Girbau C, Aguirre JJ, Muruzabal F, Orive G. Antibacterial effect of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret®) against Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strains: Bacteriostatic effect of plasma rich in growth factors against Staphylococcus strains. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2012; 37(6): 652–7.

(9) Anitua E, Zalduendo M, Troya M, Padilla S, Orive G. Leukocyte Inclusion within a Platelet Rich Plasma-Derived Fibrin Scaffold Stimulates a More Pro-Inflammatory Environment

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

and Alters Fibrin Properties. da Costa Martins PA, editor. *PLoS ONE*. 2015; 10(3): e0121713.
(10)Anitua E, Zalduendo MM, Prado R, Alkhraisat MH, Orive G. Morphogen and proinflammatory cytokine release kinetics from PRGF-Endoret fibrin scaffolds: Evaluation of the effect of leukocyte inclusion: PRGF-ENDORET FIBRIN SCAFFOLD RELEASE KINETICS. *J Biomed Mater Res*. 2015; 103(3): 1011–20.
(11)Anitua E, de la Fuente M, Ferrando M, Quintana F, Larreategui Z, Matorras R, et al. Biological effects of plasma rich in growth factors (PRGF) on human endometrial fibroblasts. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016; 206: 125–30.
(12)Agirregoikoa JA, de Pablo JL. Potential of Plasma Rich in Growth Factors (PRGF-Endoret) to Enhance the Efficacy of Assisted Reproductive Techniques in Refractory Cases. *Cureus*. 2022; 14(7): 9.
(13)White YA, Woods DC, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Tilly JL. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med* 2012; 18: 413-21
(14)Pantos K, Nitsos N, Kokkali G, Vaxevanoglou T, Markomichali C, Pantou A, et al. Ovarian rejuvenation and folliculogenesis reactivation in peri-menopausal women after autologous platelet rich plasma treatment. *Proceedings of the 32nd Annual Meeting of ESHRE*; 2016 July 3-6; Helsinki, Finland.
(15)Herlihy NS, Seli E. The use of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma (PRP) in patients with poor ovarian response and premature ovarian insufficiency. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2022; 34(3): 133-137. doi: 10.1097/GCO.0000000000000784. PMID: 35645011.
(16)Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andía I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends in Biotechnology*. 2006; 24(5): 227–34.
(17)Herraiz S, Ruiz P, Garrido N, Ballester A, Vergara V, Cruz M, et al. P-796-Intraovarian injection of plasma rich in growth factors improves ovarian reserve and reproductive outcomes in women with diminished ovarian reserve. *Human Reproduction*. 2022 Jul 1; 37(Supplement_1): deac104.058.
(18)Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andia I. Delivering growth factors for therapeutics. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2008; 29(1): 37–41.
(19)Anitua E, de la Fuente M, Muruzábal F, Merayo-Lloves J. Short- and Long-Term Stability of Plasma Rich in Growth Factors Eye Drops. *Cornea*. 2021; 40(1): 107-112.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru