

## Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава II стадии

Д.А. Маланин<sup>1</sup>, С.А. Демкин<sup>1</sup>, М.В. Демешенко<sup>1</sup>, К.В. Байдова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение "Волгоградский медицинский научный центр", г. Волгоград

## Platelet-rich autologous plasma for the treatment of patients with grade II osteoarthritis of the knee

D.A. Malanin<sup>1</sup>, S.A. Demkin<sup>1</sup>, M.V. Demeshchenko<sup>1</sup>, K.V. Baidova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>FSEI HPE Volgograd State Medical University of the RF Ministry of Health, Volgograd  
<sup>2</sup>State Budgetary Institution Volgograd Medical Scientific Center, Volgograd

**Введение.** До настоящего времени не существует высокоэффективных и одновременно безопасных способов контроля болевого синдрома и нарушения функции суставов при остеоартрозе. **Цель.** Оценка эффективности лечения пациентов, страдающих остеоартрозом коленного сустава II стадии, путем внутрисуставного введения обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы (ОТП). **Материалы и методы.** Проведено простое проспективное рандомизированное исследование результатов лечения 60 пациентов, страдающих остеоартрозом коленного сустава II стадии по классификации J. Kellgren, J. Lawrence (1957), разделенных на 2 клинические группы по 30 человек в каждой. В основной клинической группе лечение заболевания осуществляли путем внутрисуставного введения 2 мл ОТП трехкратно 1 раз в три недели. В группе сравнения лечение заболевания проводили путем внутрисуставного введения 2 мл препарата гиалуроновой кислоты (ГК) трехкратно 1 раз в неделю. Результаты лечения оценивали по вербальной шкале оценки эффективности лечения (ВШОЭЛ), 100-балльной визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) и шкале Лекена через 1, 3, 6 месяцев после проведенного лечения. **Результаты.** После внутрисуставного введения ОТП пациенты основной группы, опрошенные по ВАШ, отмечали снижение болевого синдрома с  $50,5 \pm 5,38$  исходных баллов до  $9,8 \pm 3,39$  ( $p < 0,05$ ) через 1 месяц. Достигнутый обезболивающий эффект оставался без достоверных изменений к 6 месяцу наблюдения. Пациенты из группы сравнения после внутрисуставного введения ГК указывали на снижение болевого синдрома с  $46,8 \pm 6,49$  до  $19,73 \pm 5,84$  ( $p < 0,05$ ) баллов через 1 месяц лечения с ухудшением показателей до  $27,76 \pm 7,72$  ( $p < 0,05$ ) по прошествии 6 месяцев. Индекс Лекена в основной группе существенно снизился – с  $10,88 \pm 1,63$  до  $4,2 \pm 1,23$  ( $p < 0,05$ ) баллов через 1 месяц лечения и оставался без динамики к 6 месяцу наблюдения. Снижение показателей по шкале Лекена в аналогичные сроки с  $9,9 \pm 1,6$  до  $4,7 \pm 0,66$  ( $p < 0,05$ ) баллов отмечали в группе сравнения. Показатели сохранились без существенных изменений до 6 месяцев после лечения. **Заключение.** Лечение пациентов с остеоартрозом коленного сустава II стадии путем внутрисуставного введения ОТП позволяет в большей степени уменьшить выраженность болевого синдрома и улучшить функцию коленного сустава по сравнению с применением препарата ГК на протяжении 6 месяцев наблюдения.

**Ключевые слова:** остеоартроз коленного сустава, обогащенная тромбоцитами плазма, гиалуроновая кислота

**Introduction** There have not been highly effective and equally safe tools available to relieve pain and improve joint function in patients suffering from osteoarthritis. **Purpose** Explore the efficacy of intra-articular application of autologous platelet-rich plasma (PRP) in the treatment of patients affected by grade 2 osteoarthritis of the knee. **Materials and methods** The study was designed as a single-arm prospective randomized trial. A total of 60 patients with grade 2 osteoarthritis according to the J. Kellgren and J. Lawrence grading scale (1957) were enrolled in the study. Patients were divided into two clinical groups, with 30 in each group. Index clinical group was treated using three 2 mL intra-articular applications of PRP performed once over a 3-week period. Control group was given three intra-articular injections of 2 mL hyaluronic acid (HA) applied once a week. Outcome measures included verbal rating scale of treatment effectiveness (VRSte), 100-point pain visual analogue scale (VAS), and Lequesne scale taken at 1-, 3-, 6- month follow-up. **Results** Measurement with VAS showed decrease in pain from  $50.5 \pm 5.38$  to  $9.8 \pm 3.39$  ( $p < 0.05$ ) in index group one month after intra-articular applications of PRP. Analgetic effect persisted at a 6-month follow-up without statistically considerable changes. Control group showed decrease in pain from  $46.8 \pm 6.49$  to  $19.73 \pm 5.84$  ( $p < 0.05$ ) scores one month after intra-articular applications of HA and decline in scores of  $27.76 \pm 7.72$  ( $p < 0.05$ ) at 6-month follow-up. Index group demonstrated considerable reduction in Lequesne score from  $10.88 \pm 1.63$  to  $4.2 \pm 1.23$  ( $p < 0.05$ ) one month after treatment that persisted at 6-month follow-up. Control group also showed reduction in Lequesne score from  $9.9 \pm 1.6$  to  $4.7 \pm 0.66$  ( $p < 0.05$ ) at one-month follow-up that remained nearly the same 6 months after treatment. **Conclusions** Our findings suggest that intra-articular application of PRP in the treatment of patients with grade 2 osteoarthritis of the knee can provide pain control and functional improvement to a greater extent as compared to HA injections throughout 6-month follow-up.

**Keywords:** osteoarthritis of the knee joint, platelet-rich plasma, hyaluronic acid

### ВВЕДЕНИЕ

Остеоартроз (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь, хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц [1]. Остеоартроз считается наиболее частой патологией среди болезней

опорно-двигательного аппарата. По данным Всемирной организации здравоохранения, ОА болеет более 4 % населения земного шара, а в 10 % случаев данное заболевание приводит к инвалидности, особенно среди пациентов старших возрастных групп [2].

В клинической практике травматологов-ортопедов пациенты с деформирующим артрозом крупных суставов занимают особое место в силу того, что су-

ществующие методы лечения зачастую не приводят к желаемым результатам. До настоящего времени не существует высокоэффективных и одновременно безопасных способов контроля болевого синдрома и нарушения функции суставов [3].

Среди немногих успешно реализуемых подходов к лечению пациентов с остеоартрозом на ранних стадиях развития заболевания следует отметить внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты (ГК), способных существенно уменьшить выраженность болевого синдрома и улучшить функцию сустава на период до 1 года и более [4].

Возможность управления биологическим потенциалом собственного организма пациентов и использования его в лечебном процессе представляется весьма перспективным и уже находит подтверждение в ряде работ, посвященных обогащенной тромбоцитами плаз-

ме (ОТП). Благодаря содержащимся в альфа-гранулах тромбоцитов многочисленным факторам роста, которые могут одномоментно или постепенно выделяться в окружающие ткани, ОТП оказывает направленное воздействие на течение воспаления, регенерацию или репаративный процесс [5]. Этим объясняется пристальное внимание, уделяемое изучению эффективности внутрисуставного введения ОТП, особенно у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Полученные данные пока остаются неоднозначными в своем суждении о симптом- и болезньюмодифицирующем действии, зависимости достигнутых результатов и их динамики от стадии заболевания [6].

Целью исследования являлась оценка эффективности лечения пациентов, страдающих остеоартрозом коленного сустава II стадии, путем внутрисуставного введения ОТП.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для проспективного простого рандомизированного исследования послужили наблюдения за результатами лечения 60 пациентов трудоспособного возраста, страдающих остеоартрозом коленного сустава II стадии по классификации J. Kellgren, J. Lawrence (1957), с поражением одного (15 %) или двух суставов (85 %), разделенных на 2 клинические группы по 30 человек в каждой.

При проведении клинических исследований были соблюдены требования Хельсинской декларации 1975 года, пересмотренной в 2008 году, и получено разрешение этического комитета ГБОУ ВПО "Волгоградский государственный медицинский университет" Минздрава РФ от 2013 года на проведение клинического исследования «Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава».

Диагностику заболевания проводили на основании данных клинического осмотра, лабораторного и рентгенографического исследования, полученных согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению остеоартроза.

Основным рентгенологическим симптомом считали уменьшение величины суставной щели не более чем на 50 % (не более 4-х мм) при рентгенографии с нагрузкой в ортопозиции.

К критериям включения в исследование относи-

ли диагностированный остеоартроз коленного сустава II стадии по J. Kellgren, J. Lawrence (1957) с выраженным болевым синдромом (60-80 баллов по ВАШ) и недостаточную эффективность проведенного ранее лечения. Пациенты младше 30 лет с заболеваниями крови, вирусным гепатитом В, С, ВИЧ-инфекцией, с сопутствующей патологией внутренних органов в стадии декомпенсации, неопластическими процессами, системными заболеваниями, получающие терапию антикоагулянтами, имеющие симптомы острого воспаления различной локализации, были исключены из исследования.

Критериям включения удовлетворяли 30 пациентов основной группы и 30 пациентов из группы сравнения (табл. 1).

Среднестатистический профиль пациентов, включенных в исследование, представлен следующим образом: женщина в возрасте  $47 \pm 3,64$  года с индексом массы тела  $28,5 \pm 0,92$ , страдающая первичным двусторонним гонартрозом II стадии в течение  $2 \pm 0,36$  года, имеющая одну сопутствующую патологию – гипертоническая болезнь I стадии, принимающая не более 2-х групп антигипертензивных препаратов (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы), демонстрирующая недостаточную эффективность ранее проведенного лечения одним из препаратов группы нестероидных противовоспалительных средств и низкую приверженность к длительному лечению.

Таблица 1

Характеристика клинических групп

Показатели	Основная группа	Группа сравнения
Количество пациентов	30	30
Пол	14♂, 16♀	10♂, 20♀
Возраст, лет	$49,3 \pm 10,97$	$44,46 \pm 8,87$
Продолжительность заболевания, лет	$2,84 \pm 0,89$	$2,5 \pm 0,61$
Индекс массы тела, кг	$29,13 \pm 2,68$	$27,77 \pm 2,34$
Эритроциты крови	$(4,6 \pm 0,17) \times 10^{12}/л$	$(4,6 \pm 0,14) \times 10^{12}/л$
Лейкоциты крови	$(5,0 \pm 0,1) \times 10^9/л$	$(4,9 \pm 0,14) \times 10^9/л$
Тромбоциты крови	$(263,47 \pm 13,1) \times 10^9/л$	$(234,82 \pm 14,34) \times 10^9/л$
СОЭ	$13,73 \pm 1,2$ мм/ч	$14,17 \pm 1,4$ мм/ч
СРБ	менее 5 мг/мл	менее 5 мг/мл
Гипертоническая болезнь	12	14

Приготовление и введение ОТП в коленный сустав пациентов осуществляли в условиях перевязочной. Начинали с забора 40 мл цельной крови из локтевой вены, которую из шприца сливали в герметично закрывающую стерильную пластиковую полупрозрачную ёмкость, добавляли 10 мл 5 % раствор цитрата натрия в соотношении 1:4 и помещали в центрифугу "RotoFix 32"(Hettich, Германия) с соответствующим противовесом.

Первое центрифугирование проводили в течение 10 минут со скоростью 1800 об./мин., затем забирали 20 мл надосадочной жидкости и помещали в другую аналогичную стерильную ёмкость (рис. 1, А).

После второго центрифугирования со скоростью 3400 об./мин. в течение 10 минут удаляли 15 мл надосадочной жидкости и растворяли выпавшие в осадок форменные элементы в оставшейся плазме (рис. 1, Б). Плазму извлекали со дна ёмкости с помощью шприца и добавляли к ней 0,1 мл 10 % раствора хлорида кальция с целью активации тромбоцитов. Для определения концентрации последних забирали 1,5 мл полученной ОТП. Содержание тромбоцитов составило  $912 \pm 40 \times 10^9/л$ .

Внутрисуставную инъекцию ОТП пациентам основной группы осуществляли из стандартного передненаружного или передневнутреннего доступов в

условиях перевязочной с соблюдением всех правил асептики и антисептики. ОТП вводили трехкратно по 2 мл с частотой 1 раз в 3 недели.

Пациентам из группы сравнения аналогичным образом трехкратно вводили по 2 мл препарата ГК с частотой 1 раз в неделю.

Результаты лечения пациентов обеих клинических групп оценивали по визуальной шкале оценки эффективности лечения (ВШОЭЛ), визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ), шкале Лекена до введения ОТП или препарата ГК, через 1, 3 и 6 месяцев после проведенного курса внутрисуставных инъекций.

Полученные результаты исследования обрабатывали методами базисного статистического анализа на персональном компьютере с использованием программ "Excel Microsoft Office" (Microsoft, США) и "STATISTICA 10.0" (Stat Soft Inc., США). Анализ параметров при нормальном распределении значений проводили с помощью критерия Стьюдента, анализ непараметрических количественных признаков – с помощью критерия Манна-Уитни. Для зависимых групп использовали критерий Уилкоксона. Для сравнения качественных признаков использовали критерии  $\chi^2$  и Фишера. Значимыми считали различия с вероятностью ошибки  $p < 0,05$ .



Рис. 1. Схема разделения фракций крови в ходе первого (А) и второго (Б) центрифугирования

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя концентрация тромбоцитов в получаемой в нашем исследовании плазме составляла  $912 \pm 40 \times 10^9/л$ , что соответствовало критериям, позволяющим отнести данный продукт к ОТП [4].

Две сформированные клинические группы пациентов были сравнимы между собой по представительству, основным клинико-морфологическим, исходным показателям ВАШ, шкалы Лекена ( $p > 0,05$ ) и отличались лишь методикой лечения остеоартроза коленного сустава – внутрисуставным введением ОТП или препарата ГК.

Полный курс лечения с оценкой его результатов в конечной точке исследования (6 месяцев) прошли 30 (100 %) пациентов основной группы и 30 (100 %) пациентов из группы сравнения.

По ВШОЭЛ через 1 месяц после введения ОТП 3,3 % пациентов оценивали результат как слабый, 23,3 % – как удовлетворительный и 73,3 % – как хороший. К 3 месяцу наблюдений становилось очевидным некоторое ухудшение относительно первоначальной

субъективной оценки эффективности лечения с последующим постепенным ухудшением к 6 месяцу наблюдений – количество слабых результатов возросло до 13,3 %, удовлетворительных – до 33,3 %, соответственно количество хороших результатов снизилось до 50 % (табл. 2).

Подобная динамика имела место и с результатами лечения пациентов из группы сравнения, которым внутрисуставно вводили препарат ГК. По их мнению, через 1 месяц наблюдения результат можно было считать слабым у 3,3 % респондентов, удовлетворительным – у 46,7 %, хорошим – у 50 %. Достигнутый качественный уровень оценки не претерпел существенных изменений к 3 месяцам, но ухудшился за счет перераспределения результатов через 6 месяцев в большей степени, чем у пациентов основной группы. Так, количество слабых результатов увеличилось до 13,3 %, удовлетворительных – до 50 %, количество хороших результатов, напротив, уменьшилось до 30 % (табл. 2).

Таблица 2

Результаты лечения пациентов основной и группы сравнения по ВШОЭЛ (%)

Результат лечения	Нет эффекта		Слабый		Удовлетворительный		Хороший		Отличный	
	ГК	ОТП	ГК	ОТП	ГК	ОТП	ГК	ОТП	ОТП	ГК
До лечения	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
1 месяц	–	–	3,3	3,3	46,7	23,3*	50	73,3*	–	–
3 месяца	4,4	3,4	6,6	10	40	26,6	50	60	–	–
6 месяцев	6,7	3,4	13,3	13,3	50	33,3	30	50	–	–

\* – достоверные отличия по отношению к группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Опрос пациентов основной группы по ВАШ через 1 месяц после введения ОТП показал существенное снижение интенсивности болевого синдрома с исходных  $50,5 \pm 5,38$  до  $9,8 \pm 3,39$  балла ( $p < 0,05$ ). Положительная динамика в отношении боли продолжала сохраняться до 3 месяцев наблюдения, а к 6 месяцам показатели несколько ухудшались, возвращаясь к уровню начальной оценки (1 месяц) без достоверных различий с последним (табл. 3).

Несколько меньшее снижение интенсивности болевого синдрома по ВАШ отмечали и у пациентов из группы сравнения после внутрисуставного введения препарата ГК. Спустя 1 месяц показатели шкалы демонстрировали положительную динамику и уменьшались с  $46,8 \pm 6,49$  до  $19,73 \pm 5,84$  балла ( $p < 0,05$ ), практически не имели изменений через 3 месяца наблюдения и ухудшались к 6 месяцам до  $27,7 \pm 7,72$  балла ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Прекращение или снижение выраженности болевого синдрома у пациентов обеих клинических групп, отмеченное с помощью ВАШ, положительно сказалось на функциональных возможностях коленного сустава, характеризующихся индексом Лекена. Более того, изменения индекса Лекена отражали динамику не только показателей ВАШ, но и ВШОЭЛ.

По прошествии 1 месяца после введения ОТП пациентам основной группы индекс Лекена уменьшался почти в 3 раза – с  $10,88 \pm 1,63$  до  $3,7 \pm 0,45$  балла ( $p < 0,05$ ), а затем через 3 и 6 месяцев незначительно увеличивался без достоверных различий между показателями (табл. 4).

В группе сравнения введение препарата ГК приводило к двукратному уменьшению индекса Лекена через 1 месяц наблюдения. Снижение показателей с  $9,9 \pm 1,6$  до  $4,7 \pm 0,66$  ( $p < 0,05$ ) балла сохранялось без изменений к 3 месяцам, а в последующем сменилось на недостоверное их увеличение до  $5,11 \pm 1,15$  балла к 6 месяцам наблюдения.

В ходе лечения ОТП или препаратом ГК было отмечено одно осложнение. После первой инъекции 9 пациентов основной группы и 7 пациентов из группы сравнения проявляли беспокойство по поводу небольшого усиления болевого синдрома в коленном суставе, которое проходило без специального лечения в течение нескольких суток и не повторялось при последующих введениях.

Других местных осложнений, включая появление или усиление околосуставного отека, синовита, возникновение воспалительного процесса, выявлено не было.

Лечение ОТП или препаратом ГК не оказывало влияния на течение сопутствующей остеоартрозу гипертонической болезни.

Таблица 3

Выраженность болевого синдрома у пациентов 1 и 2 групп по ВАШ

Клинические группы	До лечения	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Основная группа (ОТП)	$50,5 \pm 5,38$	$9,8 \pm 3,39^*$	$12,8 \pm 6,66^{**}$	$10,1 \pm 3,25^{**}$
Группа сравнения (ГК)	$46,8 \pm 6,49$	$19,73 \pm 5,84^*$	$20,43 \pm 4,99^*$	$27,76 \pm 7,72^*$

\* – достоверные изменения по отношению к показателям до лечения ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверные различия между показателями 1 и 2 групп ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4

Оценка результатов лечения пациентов 1 и 2 групп с использованием шкалы Лекена

Клинические группы	До лечения	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Основная группа (ОТП)	$10,88 \pm 1,63$	$3,7 \pm 0,45^{**}$	$4,9 \pm 1,62^*$	$4,17 \pm 0,84^*$
Группа сравнения (ГК)	$9,9 \pm 1,6$	$4,7 \pm 0,66^*$	$4,66 \pm 1,3^*$	$5,11 \pm 1,15^*$

\* – достоверные изменения по отношению к показателям до лечения ( $p < 0,05$ ); \*\* – достоверные различия между показателями 1 и 2 групп ( $p < 0,05$ ).

## ДИСКУССИЯ

Среди трудно разрешаемых проблем, возникающих в ходе лечения пациентов с остеоартрозом коленного сустава, уменьшение боли и купирование синовита имеют первостепенное значение. Указанные симптомы не всегда поддаются коррекции назначением известных групп лекарственных средств (нестероидные противовоспалительные средства, кортикостероиды) [7]. Большинство из обезболивающих и противовоспалительных препаратов характеризуется зависимыми от длительности применения побочными эффектами воздействия на

различные органы и системы. Некоторые пациенты не переносят нестероидные противовоспалительные средства или не могут использовать их в силу сопутствующих заболеваний внутренних органов [8].

Арсенал вводимых в сустав обезболивающих и противовоспалительных лекарственных средств ограничен применением анестетиков, гиалуроновой кислоты и кортикостероидов. Последние наиболее эффективны в купировании воспалительного процесса и уменьшении боли, однако кратность их использования

ограничена 1 внутрисуставной инъекцией в 4 месяца. В то же время существует риск быстрого прогрессирования заболевания, развития асептического некроза и инфекционного процесса [9].

Более чем 20-летний опыт применения препаратов гиалуроновой кислоты показал их хорошую эффективность, связанную с тем, что гиалуронаны восстанавливают механические свойства синовиальной жидкости – упругость, вязкость, в связи с чем снижается трение суставных поверхностей при движении. Фармакокинетический профиль препаратов гиалуроновой кислоты указывает, что роль этих субстанций не ограничивается чисто механической. В ходе движений гиалуронаты попадают в лимфатическую систему суставной капсулы, в общий кровоток, и, в итоге, абсорбируются печенью, где деградируют до воды и углекислого газа. Длительность терапевтического эффекта препаратов гиалуроновой кислоты, как показывают клинические испытания, также не соотносится с их чисто механической ролью, поскольку положительный эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после проведения курса инъекций, хотя период полувыведения большинства гиалуронатов из суставов составляет несколько часов или дней. Другой предполагаемый механизм воздействия опосредован рецепторами и включает ингибирование медиаторов воспаления и фагоцитарной функции клеток, стимуляцию синтеза хряща и подавление его деградации. Считается, что концентрация гиалуронатов отслеживается синовиальными фибробластами, и гомеостаз поддерживается за счет специальных рецепторов на поверхности клеток [4, 10].

В ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований была отмечена эффективность введения препаратов гиалуроновой кислоты в отношении боли и функции коленного сустава, сохраняющаяся до 1 года. Однако противовоспалительное и обезболивающее действие развивались постепенно к 3–5 инъекции, что создавало достаточно высокую стоимость и малую доступность, обосновывая необходимость поиска и разработки других методов лечения [9].

Данные нашего исследования в целом подтвердили это заключение. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ через 1 месяц после прохождения курса лечения препаратом гиалуроновой кислоты уменьшалась почти в 3 раза по сравнению с исходным уровнем. Однако к 6 месяцам наблюдения показатели, характеризующие степень проявления боли, несколько ухудшались, что подтверждалось перераспределением субъективных результатов по ВШОЭЛ в сторону "слабых" и "удовлетворительных". Аналогичную динамику представляли изменения индекса Лекена – двукратное его снижение через 1 месяц после завершения лечения сменилось постепенным недостоверным регрессивным увеличением, главным образом, от 3 до 6 месяцев наблюдения.

В последние годы активно изучается эффективность внутрисуставного введения ОТП у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Полученные в ряде исследований данные остаются неоднозначными в своем суждении о механизме, симптом- и болезньюмодифицирующем действии плазмы, зависимости достигнутых результатов и их динамики от стадии заболевания [6, 11].

Большинство исследователей считает, что действующие начала ОТП – это факторы роста, содержащиеся

в тромбоцитарных гранулах. Сигнальные молекулы – TGF- $\beta$ , FGF, PDGF, IGF-I, IGF-II, VEGF – высвобождаются при активации тромбоцитов и участвуют в ряде универсальных биологических процессов в опорных тканях – воспалении, пролиферации клеток и регуляции их синтетической активности, что гипотетически способно оказать положительное влияние на состояние синовиальной среды суставов при дегенеративных заболеваниях. Интересно, что попытки установить решающую роль одного или нескольких факторов роста не увенчались успехом, по отдельности они не демонстрировали высокой активности [5, 12].

Помимо непосредственного воздействия самих факторов роста на регуляцию репаративных процессов положительный эффект связывают с усилением под их влиянием экспрессии цитокинов, например, ИЛ-1Ra. Концентрация последнего в плазме возрастала почти в 140 раз [13].

В отдельных исследованиях удалось установить зависимость степени выраженности противоспалительного действия ОТП от концентрации тромбоцитов. Наиболее заметный клинический эффект прослеживали в том случае, когда достигали 4–6-кратного её увеличения в плазме. При меньшей концентрации тромбоцитов в ОТП, а также когда их количество превышало 1000000 в мкл., активность плазмы в отношении воспалительного и регенеративного процессов резко ослабевала или вообще отсутствовала [12].

Обезболивающий эффект и улучшение функции коленного сустава после введения ОТП оказались наиболее заметными у пациентов с ранними стадиями остеоартроза. Несколько исследований последних лет, безусловно, заслуживают внимание.

Убедиться в возможности уменьшения болевого синдрома и улучшения качества жизни после трехкратного внутрисуставного введения ОТП 91 пациенту (57 мужчин и 37 женщин) в возрасте 50 лет с остеоартрозом смогли Filardo J. et al. (2011). Средняя продолжительность клинического эффекта составляла 9 месяцев, однако по прошествии 12 месяцев достигнутые результаты все равно оставались несколько выше исходного уровня [6].

Kon E. et al. (2011) в проспективном рандомизированном исследовании оценили результаты лечения 150 пациентов с остеоартрозом коленного сустава путем трехкратного внутрисуставного введения ОТП в течение 3 недель. Высокая эффективность плазмы в отношении уменьшения болевого синдрома и улучшения функции сустава в сроки до 6 месяцев была отмечена у пациентов с начальными стадиями заболевания [14].

Широкова Л.Ю. с соавт. (2012) вводили ОТП в коленные суставы 83 женщинам в возрасте от 42 до 70 лет кратностью 2 раза в неделю в течение 3 недель и наблюдали за результатами в течение 3 месяцев. Авторы пришли к заключению о том, что выраженная положительная динамика характеризует функциональное состояние коленных суставов у лиц с начальными проявлениями остеоартроза только в течение 1 месяца наблюдения [14].

Результаты, полученные в рандомизированном контролируемом исследовании Cerza F. et al. (2012), выглядят более обнадеживающими. В течение 6 месяцев наблюдения за 120 пациентами с остеоартрозом авторы

не выявили зависимости эффективности 4 инъекций ОТП от стадии заболевания. По сравнению с препаратом гиалуроновой кислоты ОТП в большей степени уменьшала выраженность болевых ощущений [15].

В рандомизированном контролируемом исследовании, включающем наблюдения за 78 пациентами с остеоартрозом, Patel S. et al. (2013) не обнаружили достоверных различий в функциональных результатах после 1 или 2 внутрисуставных инъекций ОТП. Однако в обеих клинических группах результаты лечения были лучше, чем в группе с плацебо, но постепенно ухудшались в течение 6 месяцев [16].

Систематический обзор Khoshbin A. et al. (2013), объединяющий 4 рандомизированных и 2 нерандомизированных исследования с анализом результатов лечения 577 пациентов в 2 клинических группах, показал значительное преимущество ОТП перед гиалуроновой кислотой или 0,9 % NaCl при введении в сустав пациентам старше 55 лет с дегенеративными изменениями легкой или средней степени выраженности в течение 6 месяцев наблюдения [17].

Mangone G. et al. (2014) с 2010 по 2013 год обследовали 72 пациента с начальными проявлениями остеоартроза коленного сустава после трехкратного внутрисуставного введения ОТП. Достигнутый выраженный обезболивающий эффект достоверно сохранялся в течение 1 года наблюдения [18].

В рандомизированном плацебо-неконтролируемом исследовании, включающем 160 пациентов с остеоартрозом коленного сустава, Raeissadat S.A. et al. (2015) отметили предпочтительный положительный эффект внутрисуставного введения ОТП перед применением гиалуроната спустя 12 месяцев после приведённого курса лечения, независимо от стадии заболевания [10].

Результаты проведенного нами исследования показали также, что вводимая в сустав ОТП обладает обезболивающим действием – интенсивность болевого синдрома по ВАШ уменьшалась в 5 раз по прошествии 1 месяца наблюдений, а регресс был выражен в значительно большей степени, чем после лечения препаратом гиалуроновой кислоты. Положительная динамика в отношении боли продолжала сохраняться до 3 месяцев наблюдения, а к 6 месяцам показатели несколько ухудшались, возвращаясь к уровню начальной оценки (1 месяц) без достоверных различий с последним.

Судя по результатам ВШОЭЛ, хороший результат через 1 месяц после завершения лечения отмечали более чем на 20 % больше пациентов из основной группы (ОТП), чем из группы сравнения (ГК). Ухудшение в субъективных оценках первоначально достигнутых ре-

зультатов происходило постепенно к 3 и 6 месяцам, однако и в отдаленные сроки наблюдения положительный эффект лечения, соответствующий уровню хорошего результата, продолжали ощущать на 20 % больше пациентов из основной группы, чем из группы сравнения.

Прекращение или снижение выраженности болевого синдрома, отмеченное с помощью ВАШ, положительно сказывалось на функциональных возможностях коленного сустава, характеризующихся динамикой индекса Лекена – почти трехкратным уменьшением его через 1 месяц после завершения лечения и незначительным последующим увеличением к 3 и 6 месяцам без достоверных различий между показателями. При этом изменения индекса Лекена выглядели более предпочтительными по сравнению с таковыми у пациентов, проходивших лечение препаратом гиалуроновой кислоты, как ближайших, так и в отдаленные сроки наблюдения.

В ходе лечения ОТП мы не встретили каких-либо осложнений и побочных эффектов, кроме незначительного усиления болевых ощущений в коленном суставе у 9 пациентов, которые проходили без дополнительных назначений в течение нескольких суток после первой инъекции. Подобное явление было отмечено и в ряде других клинических работ [6].

Наблюдение за пациентами основной группы не выявило раздражающего сустава действия ОТП, проявляющегося возникновением или усилением около-суставного отека, синовита. Напротив, указанные проявления заболевания имели некоторую тенденцию к регрессированию, а степень выраженности внутрисуставной экссудации на момент начала лечения плазмой не представлялась строгим предиктором его неэффективности, как это было отмечено в работе Широковой Л.Ю. с соавт. (2012).

Введение плазмы не оказывало заметного влияния на течение гипертонической болезни, которой страдал среднестатистический пациент, включенный в данное исследование. Большинство пациентов (95 %) продемонстрировали высокую приверженность к лечению и завершили весь курс введения ОТП, что также являлось одним из косвенных аргументов в пользу изучаемой методики.

Представленное исследование имело ряд недостатков и, прежде всего, малое количество наблюдений. Вполне справедливое замечание может быть высказано по поводу отсутствия контрольной группы в виде трехкратного внутрисуставного введения 0,9 % NaCl. Несмотря на это, результаты нашего исследования в совокупности с данными ряда других авторов позволяют констатировать положительный эффект внутрисуставного введения ОТП у пациентов со II стадией остеоартроза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутрисуставное введение ОТП при лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава II стадии позволяет в большей степени уменьшить выраженность болевого синдрома и улучшить функцию коленного сустава по сравнению с применением препарата гиалуро-

новой кислоты на протяжении 6 месяцев наблюдения.

Пациенты со II стадией остеоартроза коленного сустава демонстрируют достаточно высокую приверженность к лечению ОТП при её внутрисуставном введении (95 %).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 573–588.
2. Насонова В.А., Фоломеева О.М. Медико-социальное значение XIII класса болезней для населения России // Науч.–практ. ревматология. 2001. № 1. С. 7–11.

3. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications / T.E. Foster, B.L. Puskas, B.R. Mandelbaum, M.B. Gerhardt, S.A. Rodeo // *Am. J. Sports Med.* 2009. Vol. 37, no. 11, pp. 2259-2272. doi: 10.1177/0363546509349921.
4. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intraarticular infiltration in the treatment of gonarthrosis / F. Cerza, S. Carni, A. Carcangiu, I. di Vavo, V. Schiavilla, A. Pecora, G. de Buasi, M. Ciuffreda // *Am. J. Sports Med.* 2012. Vol. 40, no. 12, pp. 2822-2827. doi: 10.1177/0363546512461902.
5. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review / P.A. Everts, J.T. Knape, G. Weibrich, J.P. Schönberger, J. Hoffmann, E.P. Overdeest, H.A. Box, A. van Zundert // *J. Extra Corpor. Technol.* 2006. Vol. 38, no. 2, pp. 174-187.
6. Platelet-rich plasma intraarticular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis / G. Filardo, E. Kon, R. Buda, A. Timoncini, A. di Martino, A. Cenacchi, P.M. Fornasari, S. Giannini, M. Marcacci // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2011. Vol. 19, no. 4, pp. 528-535. doi: 10.1007/s00167-010-1238-6.
7. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA / J.L. Nam, K.L. Winthrop, R.F. van Vollenhoven, K. Pavelka, G. Valesini, E.M. Hensor, G. Worthy, R. Landewé, J.S. Smolen, P. Emery, M.H. Buch // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69, no. 6, pp. 976-986. doi: 10.1136/ard.2009.126573.
8. Loke Y.K., Trivedi A.N., Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 27, no. 1, pp. 31-40.
9. Аникин С.Г., Алексеева Л.И. Внутрисуставное и периартикулярное введение кортикостероидных препаратов : метод. рекомендации. М. : МЕДпресс-информ, 2013. 32 с.
10. Knee Osteoarthritis Injection Choices: Platelet- Rich Plasma (PRP) Versus Hyaluronic Acid (A one-year randomized clinical trial) / S.A. Raeissadat, S.M. Rayegani, H. Hassanabadi, M. Fathi, E. Ghorbani, M. Babae, K. Azma // *Clin. Med. Insights Arthritis Musculoskelet. Disord.* 2015. Vol. 8, pp. 1-8. doi: 10.4137/CMAMD.S17894.
11. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с гонартрозом III стадии / Д.А. Маланин, В.В. Новочадов, С.А. Демкин, М.В. Демешенко, Д.И. Данилов // *Травматология и ортопедия России.* 2014. № 3 (73). С. 52-59.
12. Crane D., Everts P.A.M. Platelet Rich Plasma (PRP) Matrix Grafts // *Practical Pain Management.* 2008. No 8, pp. 12-26.
13. Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis / D.D. Frisbie, C.E. Kawcak, N.M. Werypy, R.D. Park, C.W. McIlwraith // *Am. J. Vet. Res.* 2007. Vol. 68, no. 3, pp. 290-296.
14. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis / E. Kon, B. Mandelbaum, R. Buda, G. Filardo, M. Delcogliano, A. Timoncini, P.M. Fornasari, S. Giannini, M. Marcacci // *Arthroscopy.* 2011. Vol. 27, no. 11, pp. 1490-1501. doi: 10.1016/j.arthro.2011.05.011.
15. Применение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы при гонартрозе / Л.Ю. Широкова, С.М. Носков, Ю.В. Голикова, К.Ю. Широкова, Р.К. Буланов // *Клинич. геронтология.* 2012. Т. 18, № 3-4. С. 9-13.
16. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial / S. Patel, M.S. Dhillon, S. Aggarwal, N. Marwaha, A. Jain // *Am. J. Sports Med.* 2013. Vol. 41, no. 2, pp. 356-364. doi: 10.1177/0363546512471299.
17. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis / A. Khoshbin, T. Leroux, D. Wasserstein, P. Marks, J. Theodoropoulos, D. Ogielvie-Harris, R. Gandhi, K. Takhar, G. Lum, J. Chahal // *Arthroscopy.* 2013. Vol. 29, no. 12, pp. 2037-2048. doi: 10.1016/j.arthro.2013.09.006.
18. Infiltrative treatment with Platelet Rich Plasma (PRP) in gonarthrosis / G. Mangone, A. Orioli, A. Pinna, P. Pasquetti // *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2014. Vol. 11, no. 1, pp. 67-72.

#### REFERENCES

1. Nasonov E.L., Nasonova V.A. *Revmatologija: natsional'noe rukovodstvo*. [Rheumatology: national guidelines. Nasonov E.L., Nasonova V.A., eds.]. M., GEOTAR-Media, 2008, pp. 573-588. (In Russ.)
2. Nasonova V.A., Folomeeva O.M. Mediko-sotsial'noe znachenie XIII klassa boleznei dlia naselenija Rossii [Medical and social importance of XIII Class diseases for the population of Russia]. *Nauch.-prakt. Revmatologija*, 2001, no. 1, pp. 7-11. (In Russ.)
3. Foster T.E., Puskas B.L., Mandelbaum B.R., Gerhardt M.B., Rodeo S.A. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am. J. Sports Med.*, 2009, vol. 37, no. 11, pp. 2259-2272. doi: 10.1177/0363546509349921.
4. Cerza F., Carni S., Carcangiu A., di Vavo I., Schiavilla V., Pecora A., de Buasi G., Ciuffreda M. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intraarticular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am. J. Sports Med.*, 2012, vol. 40, no. 12, pp. 2822-2827. doi: 10.1177/0363546512461902.
5. Everts P.A., Knape J.T., Weibrich G., Schönberger J.P., Hoffmann J., Overdeest E.P., Box H.A., van Zundert A. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J. Extra Corpor. Technol.*, 2006, vol. 38, no. 2, pp. 174-187.
6. Filardo G., Kon E., Buda R., Timoncini A., di Martino A., Cenacchi A., Fornasari P.M., Giannini S., Marcacci M. Platelet-rich plasma intraarticular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.*, 2011, vol. 19, no. 4, pp. 528-535. doi: 10.1007/s00167-010-1238-6.
7. Nam J.L., Winthrop K.L., van Vollenhoven R.F., Pavelka K., Valesini G., Hensor E.M., Worthy G., Landewé R., Smolen J.S., Emery P., Buch M.H. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, vol. 69, no. 6, pp. 976-986. doi: 10.1136/ard.2009.126573.
8. Loke Y.K., Trivedi A.N., Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008, vol. 27, no. 1, pp. 31-40.
9. Anikin S.G., Alekseeva L.I. *Vnutrisustavnoe i periartikulyarnoe vvedenie kortikosteroidnykh preparatov : metod. rekomendatsii* [Intraarticular and periarticular management of corticosteroid preparations: technique manual]. M.: MEDpress-inform, 2013, 32 p. (In Russ.)
10. Raeissadat S.A., Rayegani S.M., Hassanabadi H., Fathi M., Ghorbani E., Babae M., Azma K. Knee Osteoarthritis Injection Choices: Platelet- Rich Plasma (PRP) Versus Hyaluronic Acid (A one-year randomized clinical trial). *Clin. Med. Insights Arthritis Musculoskelet. Disord.*, 2015, vol. 8, pp. 1-8. doi: 10.4137/CMAMD.S17894.
11. Malanin D.A., Novochadov V.V., Demkin S.A., Demeshchenko M.V., Danilov D.I. Obogashchennaia trombotsitami autologichnaia plazma v lechenii patsientov s gonartrozom III stadii [Platelet-rich autologous plasma in treatment of patients with Stage III gonarthrosis]. *Travmatologija i Ortopediya Rossii*, 2014, no. 3 (73), pp. 52-59. (In Russ.)
12. Crane D., Everts P.A.M. Platelet Rich Plasma (PRP) Matrix Grafts. *Practical Pain Management*, 2008, no. 8, pp. 12-26.
13. Frisbie D.D., Kawcak C.E., Werypy N.M., Park R.D., McIlwraith C.W. Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. *Am. J. Vet. Res.*, 2007, vol. 68, no. 3, pp. 290-296.
14. Kon E., Mandelbaum B., Buda R., Filardo G., Delcogliano M., Timoncini A., Fornasari P.M., Giannini S., Marcacci M. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy*, 2011, vol. 27, no. 11, pp. 1490-1501. doi: 10.1016/j.arthro.2011.05.011.
15. Широкова Л.Ю., Носков С.М., Голикова Ю.В., Широкова К.Ю., Буланов Р.К. Применение аутологичной обогашенной тромбоцитами плазмы при гонартрозе [Use of autologous platelet-rich plasma for gonarthrosis]. *Klinich. Gerontologija*, 2012, vol. 18, no. 3-4, pp. 9-13. (In Russ.)
16. Patel S., Dhillon M.S., Aggarwal S., Marwaha N., Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am. J. Sports Med.*, 2013, vol. 41, no. 2, pp. 356-364. doi: 10.1177/0363546512471299.

17. Khoshbin A., Leroux T., Wasserstein D., Marks P., Theodoropoulos J., Ogilvie-Harris D., Gandhi R., Takhar K., Lum G., Chahal J. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy*, 2013, vol. 29, no. 12, pp. 2037-2048. doi: 10.1016/j.arthro.2013.09.006.
18. Mangone G., Orioli A., Pinna A., Pasquetti P. Infiltrative treatment with Platelet Rich Plasma (PRP) in gonarthrosis. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.*, 2014, vol. 11, no. 1, pp. 67-72.

Рукопись поступила 24.10.2016

**Сведения об авторах:**

1. Демкин Сергей Анатольевич – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра травматологии, ортопедии, ВПХ с курсом травматологии и ортопедии ФУВ, заочный аспирант; e-mail: smdem@mail.ru
2. Маланин Дмитрий Александрович – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии, ВПХ с курсом травматологии и ортопедии ФУВ, д. м. н., профессор
3. Демещенко Максим Васильевич – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра травматологии, ортопедии, ВПХ с курсом травматологии и ортопедии ФУВ, ассистент
4. Байдова Ксения Валерьевна – ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», лаборант

**Information about the authors:**

1. Sergei A. Demkin, M.D., FSBEI HPE Volgograd State Medical University of the RF Ministry of Health, Volgograd, Department of Traumatology, Orthopaedics and Military Field Surgery; e-mail: smdem@mail.ru
2. Dmitrii A. Malanin, M.D., Ph.D., FSBEI HPE Volgograd State Medical University of the RF Ministry of Health, Volgograd, Head of the Department of Traumatology, Orthopaedics and Military Field Surgery
3. Maksim V. Demeshchenko, M.D., FSBEI HPE Volgograd State Medical University of the RF Ministry of Health, Volgograd, Department of Traumatology, Orthopaedics and Military Field Surgery
4. Kseniia V. Baidova, State Budgetary Institution Volgograd Medical Scientific Center, Volgograd