

ВНУТРИСУСТАВНЫЕ ИНЪЕКЦИИ БОГАТОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ В СРАВНЕНИИ С ПРЕПАРАТАМИ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ХРЯЩА

ЕЛИЗАВЕТА КОН, Д.М.Н., БЕРТ МАНДЕЛБАУМ, Д.М.Н.,
РОБЕРТО БУДА, Д.М.Н.

WWW.PRPLAB.RU

ВНУТРИСУСТАВНЫЕ ИНЪЕКЦИИ БОГАТОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ В СРАВНЕНИИ С ВВЕДЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ХРЯЩА: ОТ НАЧАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ ДО ОСТЕОАРТРОЗА.

ЕЛИЗАВЕТА КОН, Д.М.Н., БЕРТ МАНДЕЛБАУМ, Д.М.Н., РОБЕРТО БУДА, Д.М.Н., ДЖУЗЕППЕ ФИЛАРДО, Д.М.Н., МАРКО ДЕЛЬКОГЛЯНО, Д.М.Н., АНТОНИО ТИМОНЧИНИ, Д.М.Н., ПЬЕР МАРИА ФОРНАСАРИ, Д.М.Н., САНДРО ДЖАННИНИ, Д.М.Н. И МАУРИЛИО МАРКАЧЧИ, Д.М.Н.

Задача: Цель нашего исследования — сравнить эффективность внутрисуставных инъекций богатой тромбоцитами плазмы (PRP) и вискосупплементации (гиалуроновая кислота [HA]) для лечения дегенеративного повреждения и остеоартрита (OA) хряща коленного сустава. Методика: В исследовании приняли участие 150 пациентов с дегенеративными повреждениями хряща и OA на ранней стадии и в тяжелой форме. Пятьдесят пациентов с явными клиническими проявлениями заболевания получили 3 внутрисуставных инъекции аутологичной PRP, и их состояние было оценено перед инъекцией и спустя 2 и 6 месяцев последующего врачебного наблюдения. Полученные результаты сравнивались с 2 однородными группами пациентов, получивших лечение в форме инъекций HA. Одной группе вводилась высокомолекулярная HA; другой группе — низкомолекулярная (LW) HA. Для клинической оценки использовалась шкала Международного общества IKDC (International Knee Documentation Committee) и визуальная аналоговая шкала EQ VAS; также регистрировались осложнения и степень удовлетворенности пациентов.

Результаты: На врачебном контроле спустя 2 месяца в группах PRP и LW HA наблюдалось одинаковое улучшение; результаты были лучше по сравнению с группой, получившей высокомолекулярную HA ($P < .005$). На врачебном контроле спустя 6 месяцев, лучшие результаты показала группа PRP ($P < .005$). Терапия PRP и LW HA продемонстрировала одинаковые результаты у пациентов старше 50 лет и при лечении OA на поздней стадии. PRP показала лучшие результаты по сравнению с HA у более молодых пациентов с повреждениями хряща или OA на ранней стадии.

Выводы: Инъекции аутологичной PRP показали лучший и более длительный эффект по сравнению с инъекциями HA для уменьшения боли и симптомов, а также восстановления функциональности суставов. Более значимые результаты были получены у молодых и более активных пациентов с малой степенью дегенеративного повреждения хряща, тогда как худшие результаты были получены на более поврежденных суставах и у пациентов старшего возраста, у которых наблюдались результаты сходные с полученными при вискосупплементации.

Уровень доказательности: Уровень II, перспективное сравнительное исследование.

From the Biomechanics Laboratory–III Clinic (E.K., G.F., M.D., M.M.), Santa Monica Orthopaedic and Sports Medicine Group (B.M.), Santa Monica, California, U.S.A.; II Clinic (R.B., A.T., S.G.), and Immunohematology and Transfusion Medicine Service (P.M.F.), Rizzoli Orthopaedic Institute, Bologna, Italy.

The authors report no conflict of interest. Received July 20, 2010; accepted May 13, 2011.

Address correspondence to Giuseppe Filardo, M.D., Biomechanics Laboratory–III Clinic, Rizzoli Orthopaedic Institute, Via Di Barbiano 1/10, 40136, Bologna, Italy. E-mail: g.filardo@biomec.ior.it

© 2011 by the Arthroscopy Association of North America 0749-8063/10436/\$36.00

doi:10.1016/j.arthro.2011.05.011

Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery, Vol xx, No x (Month), 2011: pp xxx

Влияние на социальное общество дегенеративных заболеваний, таких как патология хрящевой ткани и остеоартрит (ОА) постоянно усиливается в связи с устойчивым ростом среднего возраста экономически активного населения.^{1,2}

К сожалению, повреждения суставных хрящей, особенно учитывая свойственную им ограниченную способность к заживлению, с трудом поддаются лечению и остаются сложной проблемой для хирургов-ортопедов в частности и всех врачей, в общем.

Хрящевая ткань обладает ограниченной способностью к восстановлению в связи с тем, что она изолирована от системной регуляции, и в ней отсутствуют сосуды и иннервация.³⁻⁵ В отличие от большинства тканей, ни один из воспалительных процессов в хряще не поддается лечению, и хондроциты не могут мигрировать из здоровых областей в поврежденные.^{3,4} Биомеханические, метаболические и биологические изменения, а также травмы и изолированные хрящевые повреждения могут привести к потере гомеостаза ткани, а затем и к ускоренной дистрофии суставной поверхности и последней стадии артрита. Остеоартрит оказывает существенное влияние на функционирование и независимость и входит в число 10 основных причин инвалидности по всему миру.⁶ По мере старения населения распространенность остеоартрита увеличивается, а его последствия оказывают значительное воздействие на общество. Таким образом, одна из задач современной медицины — улучшить качество жизни и продлить срок физической активности населения, имеющего повреждения хрящевой ткани и остеоартрит.

Для лечения болевого синдрома и улучшения функциональности, а, в конечном счете, изменения тяжелых повреждений хрящевой ткани были предложены различные неинвазивные растворы, с различной степенью успеха.⁷ Фармакологическая терапия обычно начинается с обезболивания и противовоспалительных средств⁸; большое разнообразие индивидуальных реакций на каждое лекарство, отсутствие четких клинических данных в отношении лечебных возможностей и возможные побочные действия создают ограничения для их применения.⁹ Доказано, что лекарства местного применения могут быть полезными только при кратковременном применении для умень-

шения боли от слабой до средней степени тяжести при умеренной дистрофии сустава.¹⁰ Как показали несколько исследований, внутрисуставные инъекции кортикостероидов приносят лишь кратковременное облегчение боли и улучшение функциональности.¹¹ Более того, по некоторым данным они не могут изменить течение болезни и могут также иметь негативные последствия для структуры коленного сустава.¹² Глюкозамин и хондроитин сульфат также не продемонстрировали явной эффективности, и их нельзя считать идеальными средствами для устранения боли при хронической дистрофии хрящевой ткани в тяжелой стадии или ОА.¹³ Среди имеющихся фармакологических решений, несмотря на полученные противоречивые результаты и разногласия в отношении эффективности, гиалуроновая кислота (НА) широко применяется внутрисуставно в клинической практике, и многие исследования сообщают о хороших результатах.¹⁴⁻¹⁸

Современные клинические решения страдают от существенных ограничений, таких как безопасность и полезность, и они не могут полностью восстановить подвижность и качество жизни. Изучаются инновационные подходы стимулирующего заживления или замены поврежденного хряща,¹⁹ а исследования в области биологии тканей придают большое значение комплексному управлению факторами роста (GFs) структуры обычной ткани и реакции на повреждения тканей. В действительности, сейчас широко изучается роль GFs в восстановлении хрящевой ткани.²⁰⁻²² Богатая тромбоцитами плазма (PRP) — это простой, недорогой и малоинвазивный метод, позволяющий получить из крови естественный концентрат аутогенных факторов роста.^{23, 24}

Цель данного исследования — изучить этот новый биологический подход к лечению дегенеративных повреждений суставного хряща, анализируя и сравнивая его с результатами, полученными в ходе другого распространенного метода лечения инъекциями, вискусупплементации, при краткосрочном последующем наблюдении. Предполагалось, что богатая тромбоцитами плазма сможет улучшить симптомы и функции, возможно, посредством высвобождения GFs и биоактивных молекул, у пациентов с дистрофией коленного сустава.

МЕТОДИКА

Отбор пациентов

Клиническое проведение этого проспективного сравнительного исследования было одобрено комитетом по этике нашей больницы и внутренним наблюдательным советом; информированное согласие всех пациентов было получено.

Для отбора пациентов использовались следующие диагностические показатели: пациенты с односторонним поражением и хронической (≥ 4 месяцев) болью или опуханием колена в анамнезе и подтвержденными визуально (рентгеном или МРТ) дегенеративными изменениями сустава. Исключением для участия являлись такие общие нарушения как диабет, ревматизм, гематологические заболевания (коагулопатии), тяжелые сердечнососудистые заболевания, инфекции, иммунодепрессия, терапия антикоагулянтами-антиагрегантами, прием нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 5 дней до сдачи крови (ввиду предосторожности, т.к. существуют разногласия о возможности приема сопутствующих нестероидных противовоспалительных лекарств перед терапией PRP²⁵), а также показатель гемоглобина (г/дцл) менее 11 и показатели тромбоцитов менее 150 000/куб. мм.

Для участия в данном исследовании были отобраны 150 пациентов с дегенеративными повреждениями хрящевой ткани (0 стадия по шкале Келлгрена) (Рис. 1), ОА на ранней стадии (с I по III стадию по шкале Келлгрена) и ОА на поздней стадии (IV стадия по шкале Келлгрена), которые прошли лечение при помощи внутрисуставных инъекций в колено. Всем пациентам был сделан рентген для определения степени ОА (сустав оценивался по участку с самым плохим состоянием). Пациентам с 0 стадией по шкале Келлгрена также сделали МРТ, чтобы диагностировать хрящевое повреждение. Пациенты, у которых МРТ не подтвердила наличие изменений хрящевой ткани, исключались из участия в исследовании. Симптомы были связаны с дегенеративным состоянием колена, и не имели непосредственного отношения к предыдущим травмам. Треть пациентов ранее имели операции на коленном суставе, но это было не менее чем за 1 год до лечения при по-



Рис. 1: Магнитно-резонансное изображение 22-летнего мужчины с проявляющейся клинически дистрофией суставной поверхности бокового бедренного сочленения.

мощи инъекций. Среди отобранных пациентов, 50 человек получили 3 внутрисуставные инъекции аутологичной PRP, а 2 однородные группы пациентов прошли лечение инъекциями HA, одна — высокомолекулярной (HW) HA (30 мг/2 мл HA с молекулярным весом от 1 000 до 2 900 кДа), а другая — низкомолекулярной (LW) HA (20 мг/2 мл HA с молекулярным весом от 500 до 730 кДа). Каждая группа пациентов получала различное лечение в зависимости от центра: каждый центр выполнял только 1 вид терапии, так что распределение пациентов на лечение осуществлялось центром, в котором обследовались эти пациенты. Все 3 центра последовательно набирали пациентов для исследования на основании тех же самых критериев включения в исследование. Все пациенты прошли проспективную оценку спустя 2 и 6 месяцев на контрольных посещениях.

Среди групп PRP, HW HA, и LW HA не было обнаружено никаких статистически значимых отличий в плане возраста, пола и предыдущих операций, в то время как в группе LW HA наблюдался более высокий индекс массы тела (Таблица 1).

Подготовка и введение богатой тромбоцитами плазмы

Для процедуры использовали 150 мл образца венозной крови для каждого колена, подвергнутому лечению PRP. В момент первоначального забора крови также собиралось и общее количество периферической крови. Затем 2 центрифугированиями (первое — на скорости 1 480 об/мин в течение 6 минут для отделения эритроцитов и второе — на скорости 3 400 об/мин в течение 15 минут для концентрирования тромбоцитов) получали одну партию (20 мл) PRP. Все операции проводились в одних и тех же условиях. Партия PRP подразделялась на 4 партии меньшего размера по 5 мл каждая. Все открытые операции проводились в стерильном вытяжном шкафу А-класса. 1 партию мы отправляли в лабораторию на анализ концентрации тромбоцитов и на проверку качества (количество тромбоцитов и бактериологический тест), 2-ю партию использовали для первой инъекции в течение 2 часов, а оставшиеся 2 партии хранили при температуре -30°C (несмотря на то, что нет данных о влиянии заморозки на клиниче-

ские результаты инъекций тромбоцитов, некоторые исследования показывают незначительное воздействие на выделение GF, и несколько авторов использовали замороженные тромбоциты^{26,27}). Общее число тромбоцитов на миллилитр в PRP, в среднем, составляло 600% от показателей цельной крови, а при каждой инъекции место повреждения получало в среднем более 6 млн. тромбоцитов.

Инъекции вводились каждые 14 дней; для второй и третьей процедуры образцы размораживали в сухом термостате при температуре 37°C в течение 30 минут непосредственно перед применением. Перед инъекцией, к каждой партии богатой тромбоцитами плазмы добавляли 10% хлористый кальций ($\text{Ca}^{++}=0,22\text{ мг-экв} \times \text{доза}$) для активации тромбоцитов. Пациент был одет в стерильную одежду, а введение осуществлялось классическим боковым способом при помощи иглы 22-gauge. В конце процедуры пациента просили несколько раз согнуть и разогнуть колено, чтобы богатая тромбоцитами плазма распределилась по всему суставу до приобретения гелеобразной формы (Рис. 2).

Таблица 1. Сравнение характеристик пациентов 3 групп

	PRP	LW HA	HW HA	
Возраст (годы)	50,6±13,8(30-81)	53,2±13,0(26-75)	54,9±12,6(29-76)	NS
Пол	30 М, 20 Ж	27 М, 23 Ж	25 М, 25 Ж	NS
Индекс массы тела (кг/м ²)	24,6±3,2(18-32)	26,2±2,2(20-31)	24,8±3,5(20-35)	P =.004
Патология				NS
Дистрофия хряща	22	19	21	
ОА на ранней стадии	20	22	19	
ОА на поздней стадии	8	9	10	
Ранее перенесенные хирургические операции	18 (7 менискэктомий, 6 ACL, 1 PCL, 1 коленный остеосинтез, 4 шевингования, 1 микроперелом, 1 мозаичная пластика, 3 ACI второго поколения)	13 (12 менискэктомий, 2 ACL, 1 верхняя суставная поверхность большеберцовой кости, 5 шевингований)	17 (7 менискэктомий, 9 ACL, 2 микроперелома, 5 шевингований)	NS

ПРИМЕЧАНИЕ. Группы были однородными за исключением массы индекса тела, который был выше в группе LW HA. Сокращения: ACI — имплантация аутогенного хондроцита; ACL — передняя крестообразная связка; PCL — задняя крестообразная связка.

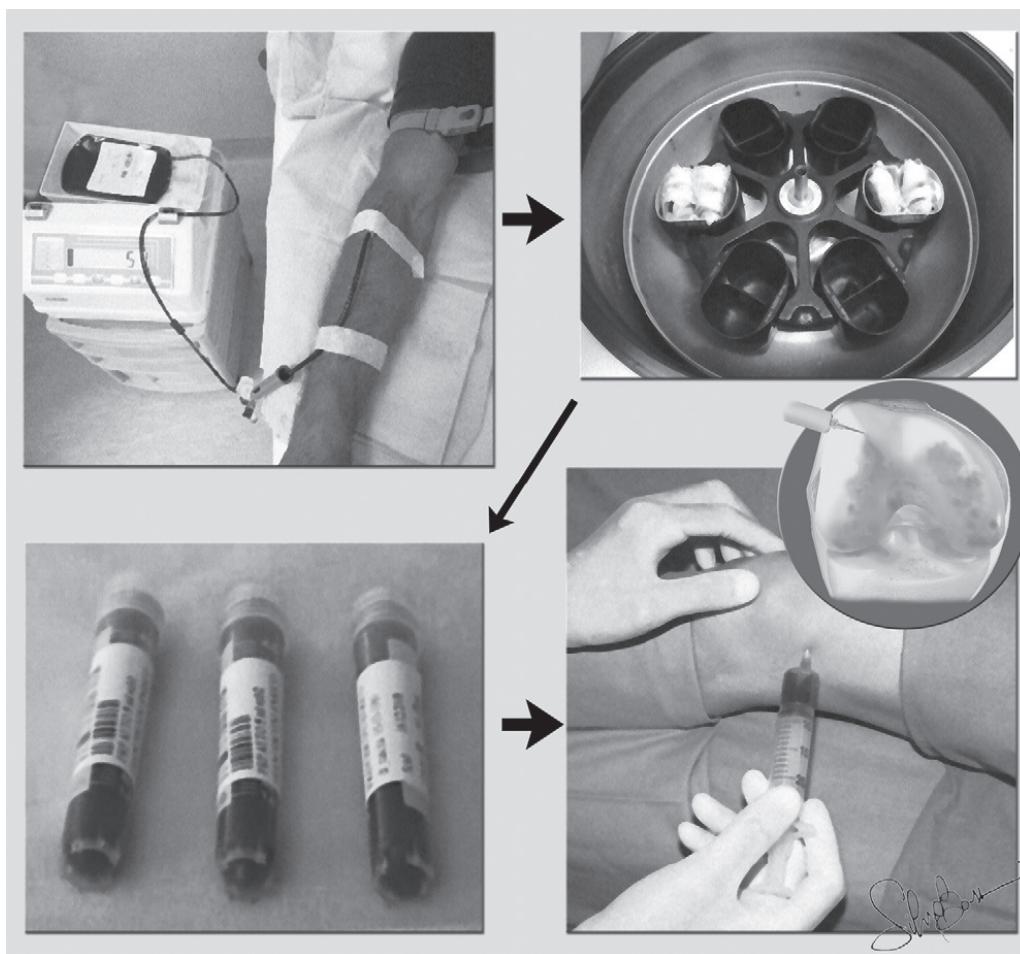


Рис. 2: Процедура подготовки и введения PRP. Для каждого колена берется 150 мл образца венозной крови. Затем 2 центрифугированиями получают небольшие партии по 5 мл каждая. Пациент одет в стерильную одежду, а введение осуществляется классическим боковым способом при помощи иглы 22-gauge.

Послеоперационный протокол и последующая врачебная оценка

Структурно оформленного протокола реабилитации не было; скорее, ряд рекомендаций. После инъекции пациентов отправляли домой с инструкциями уменьшить нагрузку на ногу и не использовать нестероидные медицинские препараты, а только терапию холодом при боли в течение не менее 24 часов. Во время цикла инъекций показан покой или спокойная деятельность (например, езда на велосипеде или неактивные занятия в бассейне), и, впоследствии, постепенное возвращение к нормальной спортивной или оздоровительной деятельности пациентами всех групп.

Пациенты прошли проспективную клиническую оценку до начала лечения и на контрольных посещениях спустя 2 и 6 месяцев. Для клинической оценки использовались субъективная

бальная шкала Международного комитета IKDC и визуальная аналоговая шкала EQ VAS (в соответствии с рекомендациями Международного общества по восстановлению хрящевой ткани (ICRS). Также регистрировались нежелательные явления и степень удовлетворенности пациентов.

Статистический анализ

Все фактические данные выражались в виде среднего значения и стандартного отклонения от среднего значения. Односторонний дисперсионный анализ проводился для оценки различий между группами, когда критерий однородности дисперсий Левена не имел значения ($P < .05$); в других случаях применялся тест Манна-Уитни (2 группы) или критерий Крускала-Уоллиса (>2 групп). Тест на наименьшую значимую разность проводился для последующего двухточечного анализа критерия Кру-

шкала-Уоллиса. Для проверки разницы в баллах на различных сроках врачебного контроля выполнялась универсальная линейная модель для повторяющихся мер с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Влияние переменных в группах на оценку на различных сроках врачебного контроля изучалось при помощи универсальной линейной модели для повторяющихся мер, где переменная в группе являлась фиксированным уровнем. Непараметрический тест Пирсона χ^2 проводился для изучения связей между переменными в группе. Коэффициент корреляции Пирсона использовался для оценки корреляции между непрерывными переменными.

Анализ мощности проводился для первоначального предельного значения субъективной балльной шкалы IKDC на врачебном контроле спустя 6 месяцев после лечения для PRP и LW HA и для PRP и HW HA. Из предварительного исследования стандартное отклонение было установлено на 18 баллах. С погрешностью α в 0,05, погрешностью β в 0,2 и минимальной клинически значимой разницей в 10 баллов, минимальный размер выборки составил 50 для каждой группы. Для всех тестов $P < .05$ — существенный показатель.

Равнозначность несущественной разницы оценивалась при помощи критерия эквивалентности в соответствии с Хенигом и Хейси,²⁸ считая уровень α равным 5% и минимальную разницу в 5% от балла.

Статистический анализ проводился при помощи программного обеспечения SPSS, version 15.0 (SPSS, Chicago, IL).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе лечения и последующего врачебного наблюдения, никаких осложнений зарегистрировано не было. Статистически значимое улучшение по всем клиническим показателям наблюдалось во всех группах при сравнении первоначальных данных и данных 2-месячного и 6-месячного врачебного осмотра (Таблица 2, Рис. 3 и 4). Эти результаты были подтверждены, в том числе возраст, в качестве независимой переменной в анализе.

Дополнительный анализ показал самые плохие результаты были у пациентов старше 50 лет: на врачебном контроле спустя 6 месяцев после лечения, оценка IKDC показала более низкие

Таблица 2. Оценка по субъективной балльной шкале IKDC и аналоговой визуальной шкале EQ VAS на первоначальном, 2-месячном и 6-месячном осмотре в 3 группах, прошедших лечение

	PRP			LW HA			HW HA		
	Средн. показатель \pm SD (95% CI)	P Value*	Mean \pm SD (95% CI)	Mean \pm SD (95% CI)	P Value*	Mean \pm SD (95% CI)	Mean \pm SD (95% CI)	P Value*	
IKDC									
Basal	11.2 \pm 10.9 (38.2-44.3)	<.0005	44.7 \pm 6.6 (41.6-47.7)	Basal v 2 mo	<.0005	47.3 \pm 13.9 (44.2-50.3)	Basal v 2 mo	<.0005	
2 mo	62.7 \pm 14.0 (58.7-66.7)	<.0005	\pm 13.1 (57.7-65.6)	Basal v 6 mo	<.0005	54.8 \pm 15.6 (50.8-58.8)	Basal v 6 mo	<.0005	
6 mo	64.0 \pm 18.7 (59.5-68.6)	.99	\pm 13.7 (49.2-58.3)	2 mo v 6 mo	<.0005	54.0 \pm 16.0 (49.5-58.5)	2 mo v 6 mo	.3	
EQ									
VAS	53.6 \pm 18.3 (49.8-57.3)	<.0005	51.2 \pm 7.8 (47.4-55.0)	Basal v 2 mo	<.0005	52.2 \pm 12.5 (48.4-56.0)	Basal v 2 mo	<.0005	
Basal	73.0 \pm 13.9 (69.1-76.9)	<.0005	68.7 \pm 13.5 (64.8-72.6)	Basal v 6 mo	<.0005	63.0 \pm 14.7 (59.1-66.9)	Basal v 6 mo	<.0005	
2 mo	72.3 \pm 17.3 (68.2-77.1)	.99	61.7 \pm 14.8 (57.3-66.1)	2 mo v 6 mo	<.0005	62.4 \pm 15.2 (58.0-66.8)	2 mo v 6 mo	.99	

ПРИМЕЧАНИЕ. Статистически значимое улучшение во всех клинических оценках при сравнении данных первоначального врачебного осмотра и врачебного контроля спустя 2 и 6 месяцев во всех группах.

*С учетом поправки Бонферрони

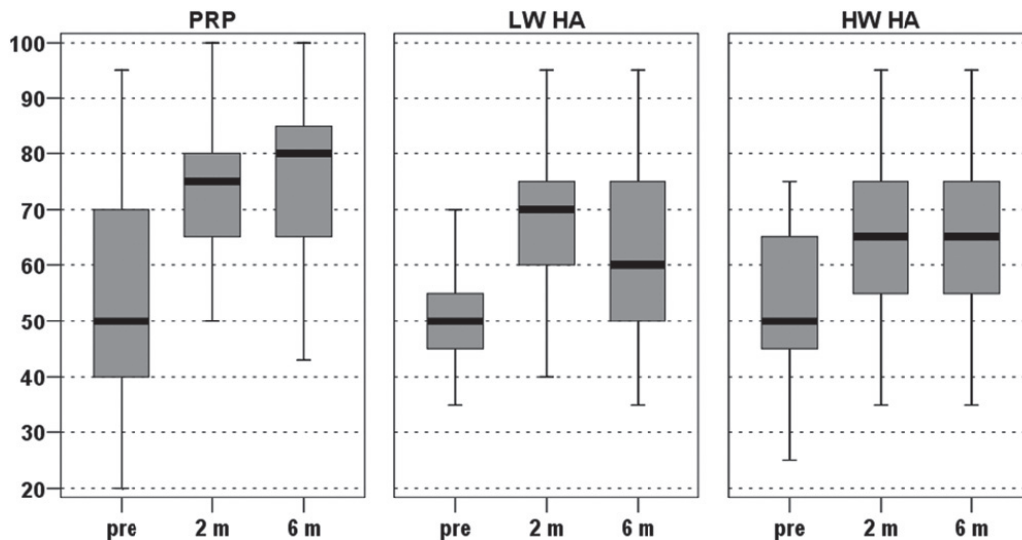


Рис. 3: Состояние здоровья, оцененное по шкале IKDC (0 до 100) в 3 группах. На контроле спустя 2 месяца (2 m), в группах PRP и LW HA наблюдалось одинаковое улучшение, тогда как у пациентов, получивших HW HA, баллы были ниже. Анализ контроля спустя 6 месяцев (6 m) показал лучшие результаты в группе PRP по сравнению с группами LW HA и HW HA (черная линия – средний показатель; область в квадрате — квантили; крайние значения, минимум — максимум. (pre — перед лечением.)

баллы у пациентов старшего возраста в группе PRP ($r = -0.399$, $P = .004$), а также в группе LW HA ($r = -0.412$, $P = .003$) и группе HW HA ($r = -0.416$, $P = .003$) (Рис. 5).

Степень дистрофии коленного сустава также повлияла на результаты лечения (Рис. 6). В группе PRP у пациентов с дистрофией хряща наблюдалось более заметное улучшение по классификации IKDC на врачебном контроле спустя 6 месяцев после лечения по сравнению с пациентами, у которых был остеоартрит на ранней стадии ($P = .004$) или остеоартрит в тяжелом состоянии ($P < .0005$). В группе LW HA через 2 месяца результаты IKDC у пациентов с остеоартритом на поздней стадии были хуже по сравнению с пациентами с дистрофией хряща ($P = .001$) или остеоартритом на ранней стадии ($P = .002$).

В группе HW HA спустя 2 месяца у пациентов с дистрофией хряща были обнаружены более высокие результаты по шкале EQ VAS по сравнению с пациентами с ранней стадией остеоартрита ($P = .003$) или остеоартритом в тяжелой стадии ($P = .05$).

Сравнение уровня удовлетворенности в 3 группах показало существенную разницу, большее количество удовлетворенных пациентов приходилось на группу PRP (82% [41 из 50] про-

тив 64% [32 из 50] в группе LW HA и 66% [33 из 50] в группе HW HA; $P = .04$). Сравнение результатов также продемонстрировало различные данные в ходе 2 контрольных осмотров. В ходе оценки спустя 2 месяца после полученного лечения в группах PRP и LW HA были обнаружены одинаковые результаты (что подтверждено критерием эквивалентности, с учетом того, что эквивалентные 2 балла имеют разницу < 5 очков), тогда как более низкие баллы по шкале IKDC ($P = .009$) и EQ VAS

($P = .001$) наблюдались у пациентов, получивших HW HA. **Анализ на 6-месячном врачебном контроле, предварительный результат нашего исследования, показал лучшие результаты по шкале IKDC в группе PRP по сравнению с группой LW HA ($P = .003$), а также с группой HW HA ($P = .005$), а по шкале EQ VAS наблюдались одинаковые результаты (PRP против LW HA, $P = .001$; PRP против HW HA, $P = .002$).**

После 2-месячного осмотра (когда одинаковые результаты были получены в группах PRP и LW HA), существенная разница была зарегистрирована в динамике по времени ($P = .001$), с дальнейшим улучшением в группе PRP и ухудшением результатов у пациентов после инъекций LW HA (Рис. 3, 4 и 6). Анализ улучшений в период с 2 до 6

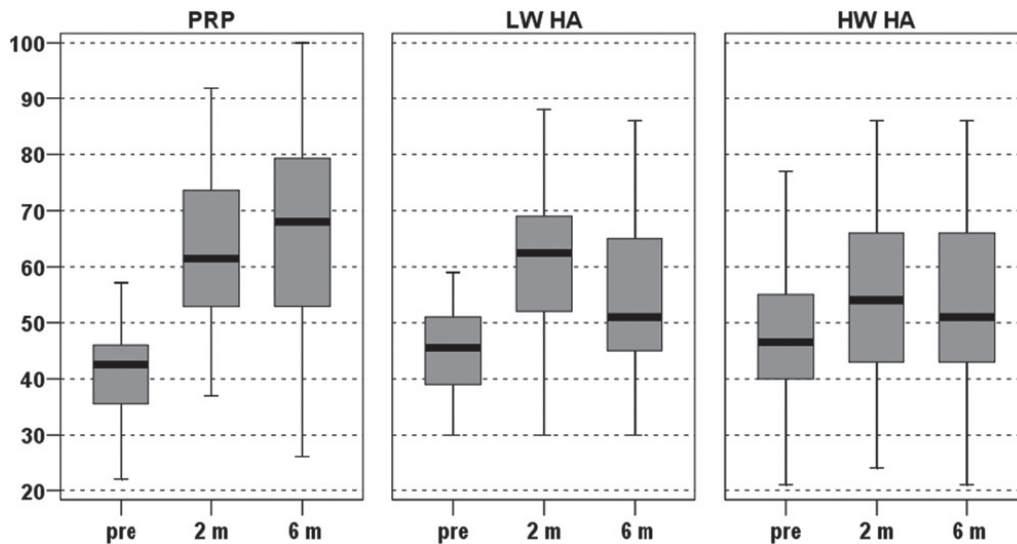


Рис. 4: Состояние здоровья, оцененное по шкале EQ VAS (от 0 до 100) в 3 группах. На контроле спустя 2 месяца (2 m), в группах PRP и LW HA наблюдалось одинаковое улучшение, тогда как у пациентов, получивших HW HA, баллы были ниже. Анализ контроля спустя 6 месяцев (6 m) показал лучшие результаты в группе PRP по сравнению с группами LW HA и HW HA (черная линия — средний показатель; область в квадрате — квантили; крайние значения, минимум — максимум. (pre — перед лечением.)

месяцев показал различные тенденции для различных видов лечения при анализе патологий в подгруппе.

Умеренные улучшения, продемонстрированные на 2-месячном осмотре в группе HW HA, были отмечены на следующем контроле в 6 месяцев у всех пациентов. Состояние пациентов с дистрофией хряща в группе PRP продолжало улучшаться и спустя 6 месяцев, тогда как в группе LW HA 6-месячный осмотр продемонстрировал ухудшение. Пациенты с ранней стадией остеоартрита в группе PRP показали стабильные результаты, тогда как состояние таких пациентов в группе LW HA ухудшилось. И наоборот, в группе PRP результаты IKDC пациентов с тяжелой формой OA ухудшилось в промежуток между 2-месячным и 6-месячным осмотрами, тогда как группа, получившая инъекции LW HA показала более стабильные результаты (Таблица 3, Рис. 7).

Для более подробного изучения влияния возраста на результаты 2 видов лечения, продемонстрировавших лучшие результаты (PRP и LW HA; самые плохие результаты, в общем, были получены при инъекциях HW HA), были проведены дополнительные исследования. Для этих целей, мы подразделили наших паци-

ентов на 2 основные группы — старше 50 лет и в возрасте 50 лет или моложе, и в каждой группе мы проанализировали результаты, полученные различными методами. Анализ более молодых пациентов показал те же самые результаты спустя 2 месяца (что подтверждено критерием эквивалентности, с учетом того, что эквивалентные 2 балла имеют разницу <5 очков), тогда

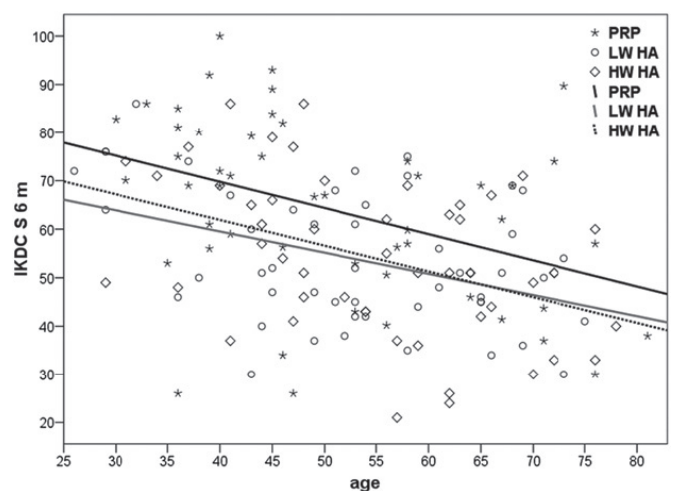


Рис. 5: Во всех группах устанавливалась взаимосвязь между возрастом и результатом лечения: на врачебном контроле спустя 6 месяцев (6 m), чем старше пациент, тем хуже субъективные (S) результаты IKDC.

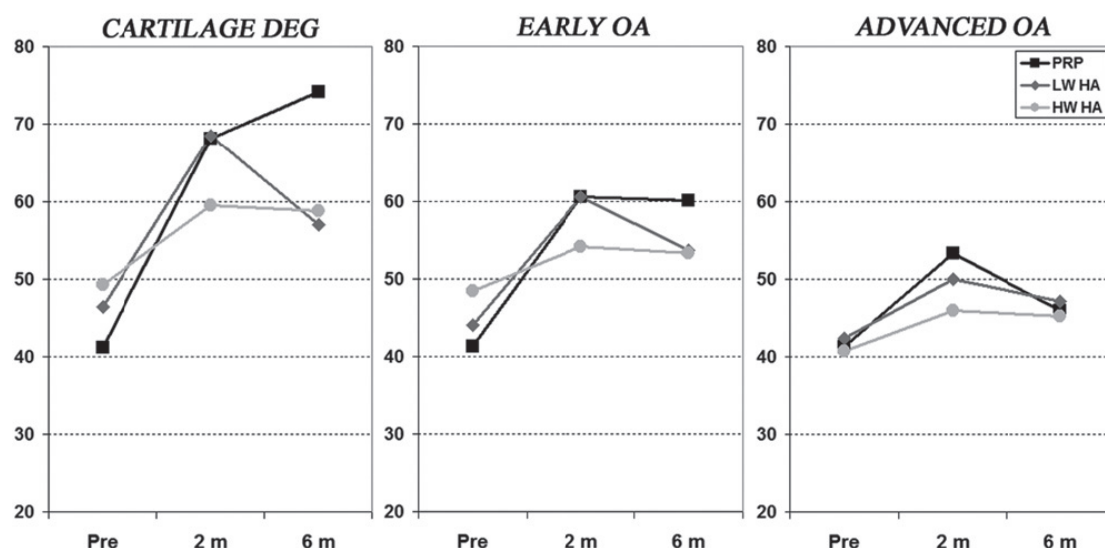


Рис. 6: Во всех 3 группах, у пациентов с дегенеративными повреждениями хрящевой ткани были лучше субъективные результаты IKDC по сравнению с пациентами, имевшими OA на ранней стадии, у которых улучшения были более заметны по сравнению с пациентами с OA на поздней стадии. PRP продемонстрировала лучшие результаты на 6-месячном контроле (6 m) в группах с дистрофией хряща (DEG) и OA на ранней стадии (2 m, 2-месячный контроль). (pre — до лечения.)

как спустя 6 месяцев, результаты предыдущего общего анализа были подтверждены, со статистически значимой разницей ($P = .01$). Группа PRP продемонстрировала дальнейшее улучшение при субъективной оценке IKDC, тогда как в группе LW HA отмечено ухудшение. И наоборот, пациенты старшего возраста продемонстрировали одинаковые тенденции в 2 группах, без какой-либо статистически значимой разницы

в результатах IKDC на окончательной оценке, а может быть даже эквивалентные (Рис. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования продемонстрировали положительный эффект от PRP (улучшение симптомов и функциональности) для пациентов с дистрофией коленного сустава.

Таблица 3. Субъективные баллы IKDC, выставленные на первичном, 2-месячном и 6-месячном осмотрах в 3 группах пациентам с различной степенью дистрофии коленного сустава

	PRP [Средн. (95% CI)]			LW HA [Средн. (95% CI)]			HW HA [Средн. (95% CI)]		
	Первичн	2 мес.	6 мес.	Первичн	2 мес.	6 мес.	Первичн	2 мес.	6 мес.
Повреждение хряща	41 (38-45)	68 (63-74)	74 (67-81)	46 (44-49)	69 (63-74)	57 (50-64)	49 (43-56)	59 (53-66)	59 (52-65)
OA — ранняя стадия	41 (34-48)	61 (54-67)	60 (52-69)	44 (41-47)	61 (56-65)	54 (48-60)	48 (41-56)	54 (45-63)	53 (45-62)
OA — поздняя стадия	41 (34-49)	53 (45-62)	46 (37-55)	42 (36-49)	50 (40-60)	47 (38-57)	41 (34-47)	46 (39-53)	45 (37-54)

ПРИМЕЧАНИЕ. Во всех группах пациентами с дегенеративными повреждениями хрящевой ткани были получены лучшие субъективные результаты IKDC по сравнению с пациентами, страдающими OA на ранней стадии, которые продемонстрировали более заметное улучшение в отличие от пациентов с OA на поздней стадии.

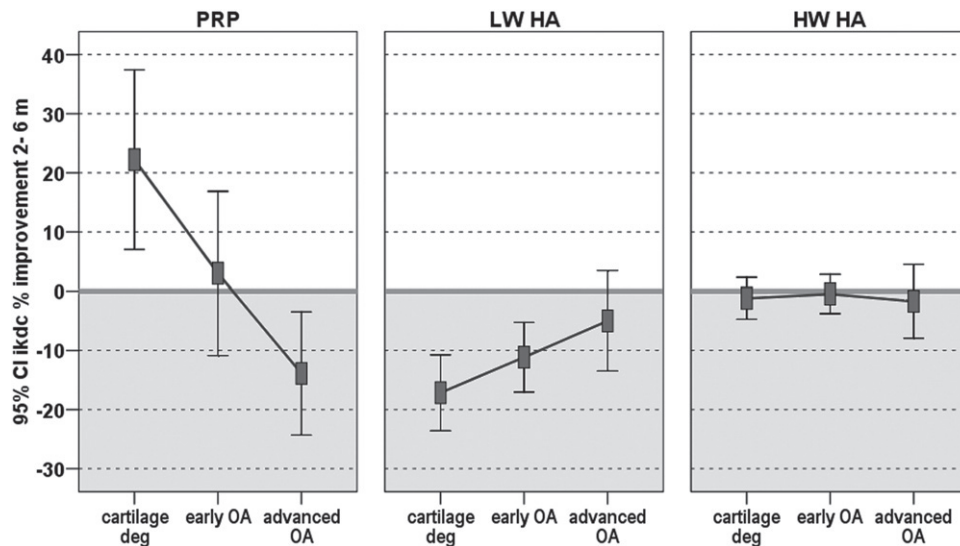


Рис. 7: Тенденция улучшения субъективной оценки IKDC между 2-месячным (2 m) и 6-месячным (6 m) контрольным осмотром для 3 видов лечения в 3 подгруппах по патологиям: верхняя часть представляет дальнейшее улучшение на врачебном осмотре через 6 месяцев, а серая линия означает стабильные результаты, тогда как нижняя часть представляет ухудшение, подтвержденное оценкой в промежутке между осмотрами через 2 и 6 месяцев. В подгруппе с дегенерацией хряща (deg), получившей PRP, дальнейшее улучшение наблюдалось в промежутке 2–6 месяцев. (CI — доверительный интервал.)

Повреждения и дистрофия суставного хряща трудно поддаются лечению и представляют реальную проблему для хирургов-ортопедов в связи с особенной структурой и функцией гиалинового хряща и свойственной ему низкой способности к заживлению.^{3,4,5,29} Для лечебного воздействия, лабораторные исследования фокусируются на возможности сохранить нормальный гомеостаз или остановить разрушение структуры, чтобы избежать или, по крайней мере, отсрочить необходимость инвазивных хирургических вмешательств.

Современные фармакологические вмешательства могут только временно уменьшить хроническую боль, но в данный момент нет ни одной подтвержденной методики лечения данного заболевания.¹⁵⁻¹⁷

Инъекции HA, широко используемые в клинической практике и оцениваемые в доклинических и клинических испытаниях, подтверждают то, что артрит вызывает изменения на поверхности сустава, а также в синовиальной жидкости. В суставах, поврежденных остеоартритом, концентрация HA существенно уменьшена, так что при помощи вискозупплементации HA доставляется внутрь сустава с целью восстановить нормальный уровень вязкости синовиальной жидкости и улучшить вязкоэластичные свойства

движения правильно соединенных суставов. В настоящее время существует несколько рецептов препаратов, улучшающих скольжение суставных поверхностей, с абсолютно разным молекулярным весом, выпускаемых различными производителями. Считается, что различия в молекулярном весе имеют значение в отношении объема

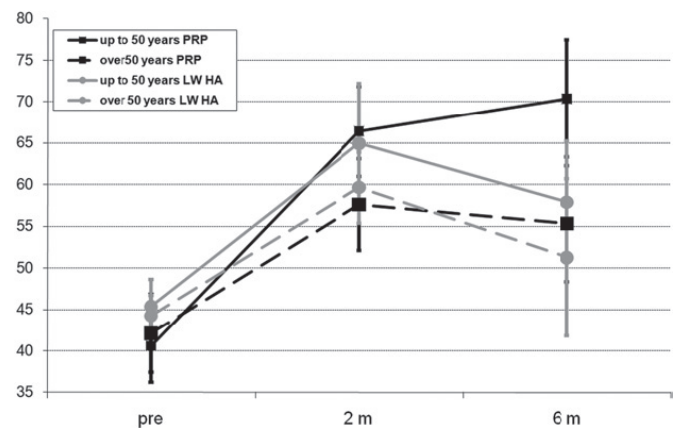


Рис. 8. Результаты в зависимости от возраста пациентов показывают субъективную оценку IKDC в 2 изученных подгруппах: пациенты в возрасте 50 лет или моложе и пациенты старше 50 лет. У более молодых пациентов PRP оказалась более эффективной спустя 6 месяцев, тогда как у старших пациентов результаты были эквивалентны на осмотре через 2 месяца (2 m) и через 6 месяцев (6 m). (pre — перед лечением.)

и количества инъекций, времени пребывания в суставе и биологического эффекта.

Тогда как воздействие НА, по-видимому, ограничено по времени, вискозупплементация показана для восстановления реологического гомеостаза в суставе, поврежденном остеоартритом, с улучшенными показателями боли и функционирования по **индексу** выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера на 10-15% через 12 месяцев после инъекции у 62% пациентов.¹⁷ Более того, исследования на животных показали, что внутрисуставные инъекции могут приостанавливать дегенеративные изменения в суставах внутри хрящевых клеток и хрящевой основы, уменьшать область синовиального воспаления и увеличивать содержание протеогликанов, а также стимулировать хондрогенную дифференциацию зарождающихся мезенхимных клеток, означая важную роль в содействии восстановлению хрящевой ткани.^{30,31} При использовании на кроликах, после лечения микропереломов, 3 инъекции НА оказали положительный эффект на заживление тканей на раннем контрольном наблюдении и ограничили последующее развитие дегенеративных изменений внутри коленного сустава,³² а при использовании на козах, комбинация НА и аспирата костного мозга показала лучшее восстановление хрящевой ткани после субхондрального просверливания.³³ Однако, несмотря на то, что эти результаты и многие исследования показали благоприятный эффект инъекций гиалуроновой кислоты при дистрофии коленного сустава,^{14,17,18} некоторые считают, что им не хватает эффективности.^{15,16}

В последнее время все большее распространение получает использование продуктов аутологичной крови, которые могут стать клеточными и гуморальными медиаторами, способствуя заживлению тканей в самых разных областях применения.^{15,34-38} Основная причина — активность GFs, переносимых кровью. GFs – это многообразная группа полипептидов, которые играют важную роль в управлении поведением всех клеток, в том числе хондроцитами. Было обнаружено, что многие GFs принимают участие в контролировании суставного хряща. В частности, преобразование фактора роста β , одного из самых важных факторов, участвующих в процессе регенерации хрящевой ткани, вызывает хондрогенную диф-

ференциацию мезенхимных стволовых клеток,³⁹ а также депонирование матрицы,²⁰ и борется с большинством подавляющих действий медиатора воспаления интерлейкина 1 на макромолекулярном синтезе, свойственном хрящевой ткани.⁴⁰ Фактор роста на основе тромбоцитов увеличивает пролиферацию хондроцитов, активирует синтез протеогликанов и является сильным хемотоксическим фактором для всех клеток мезенхимного происхождения, в том числе хондроцитов.⁴¹ Инсулиноподобный фактор роста также играет важную роль в качестве анаболического фактора,⁴² который стимулирует пролиферацию и синтез протеогликанов, а также замедляет их катаболизм, и может играть роль в усилении воздействия иных GFs в хрящевой ткани.⁴³ Многие другие факторы роста принимают участие в регенерации хряща и метаболизме, а также могут иметь хондро-индуктивное действие, автономно или даже с совокупным воздействием и синергическим взаимодействием.⁴⁴

Тромбоциты в своих α -гранулах²³ содержат запасы этих GFs, в том числе факторы роста получаемые из тромбоцитов, трансформирующий фактор роста β , инсулиноподобный фактор роста 1 и многие другие,²⁴ которые, как было подтверждено, играют важную роль в гомеостазе хряща и приносят пользу в процессе регенерации хрящевой ткани.^{20-22,41,44,45} PRP получают путем центрифугирования аутологичной крови, и количество тромбоцитов в ней в 4 — 5 раз превышает концентрацию в обычной крови. Концентрация тромбоцитов активируется добавлением хлорида кальция, и это приводит к формированию тромбоцитарного геля, связующего вещества, которое может ограничить выделение этих GFs определенным местом, с последовательным выпуском GFs.²³ Тот факт, что тромбоциты выделяют GFs и активные метаболиты, означает, что их практическое применение может иметь положительное воздействие в клинических ситуациях, воздействуя на ткани с плохой способностью к заживлению, таких как хрящевая ткань.

Ранее уже исследовалась способность GFs, полученных из крови, способствовать восстановлению хрящевой ткани.^{15,36,38,46-50} Гайсмайер и соавторы⁴⁷ изучали воздействие супернатанта человеческих тромбоцитов на хондроциты в образцах биопсии сустава и наблюдали ускорение распространения хондроцитов, тогда как Мишра

и соавторы⁵⁰ описали, как PRP усиливает пролиферацию мезенхимных стволовых клеток и хондрогенную дифференциацию в лабораторных условиях. Такие исследования предполагают важную роль, которую играют эти мощные биологические регуляторы хондроцитов в восстановлении хрящевой ткани. Однако доказательная база для клинического использования PRP все еще находится на ранней стадии, и написано лишь несколько статей, посвященных лечебному применению в области ортопедии. В пробном исследовании способов лечения дегенеративных состояний коленного сустава через многочисленные инъекции PRP, анализ 115 коленных суставов продемонстрировал безопасность этой процедуры и статистически значимое улучшение по всем оцениваемым параметрам в краткосрочной перспективе.³⁶

Анализ всех групп пациентов в этом исследовании также продемонстрировал статистически значимое улучшение на контрольном осмотре спустя 2 и 6 месяцев; самые худшие результаты были получены у пожилых пациентов и у пациентов с большой степенью дистрофии хряща. Однако результаты лечения в 3 группах существенно различались. В группе HW HA были самые плохие результаты и на 2-месячном, и на 6-месячном контрольном осмотре. Похожие результаты наблюдались спустя 2 месяца после инъекций PRP и LW HA. Лечение PRP в дальнейшем показало улучшение результатов, тогда как заметное ухудшение со временем было отмечено в группе LW HA.

Дополнительный анализ предложил более глубокое объяснение такой разной тенденции. В действительности, более хорошие результаты и дальнейшее улучшение в группе PRP, в основном, были только за счет пациентов с дегенеративными повреждениями хряща (не остеоартрит), тогда как стабильные результаты наблюдались у пациентов с OA на ранней стадии, а ухудшение со временем – у пациентов с тяжелой стадией OA. На поздней стадии OA, результаты выглядели более стабильными после инъекций HA, но, по большей части, это связано с незначительным улучшением через 2 месяца. Более того, следует отметить, что ни одна из этих процедур не продемонстрировала существенного улучшения на поздней стадии остеоартрита (Рис. 6 и 7).

Анализ влияния возраста также объясняет разницу между группами. В действительности, у пациентов старше 50 лет, лечение при помощи PRP и LW HA имело одинаковые результаты, тогда как результаты пациентов 50 лет и моложе абсолютно отличались: в отличие от зарегистрированного ухудшения со временем в группе LW HA, продолжающееся улучшение отмечалось в группе более молодых пациентов, получивших инъекции богатой тромбоцитами плазмы в период 2 – 6 месяцев после лечения.

Результаты были выше у более молодых пациентов с небольшой степенью дистрофии хряща при лечении HA, что легко можно объяснить механизмом действия предполагаемым для лечения PRP. Более поврежденные суставы в старшем возрасте содержат более низкий процент жизнедеятельных клеток и поэтому низкий потенциал возможной реакции на GFs. Кроме того обширное повреждение структуры сустава на поздней стадии OA вряд ли обратимо. Следовательно, биологические изменения, вызванные PRP, могут лишь слабо повлиять на старые суставы с большей степенью дистрофии.

Однако, несмотря на низкие результаты в этой группе, некоторые улучшения у более старших пациентов с OA все же наблюдались, с результатами схожими с вискозупплементацией. Еще один механизм действия PRP может отвечать за клиническое улучшение. В действительности, введенные тромбоциты могут действовать на разных уровнях, не только стимулируя хрящевой анаболизм или замедляя катаболические процессы. PRP может также влиять на общий гомеостаз суставов, уменьшая гиперплазию синовиальной оболочки и модулируя уровни цитокинов, тем самым улучшая результаты лечения, пусть даже лишь временно, без повреждения структуры хрящевой ткани и дальнейшего повреждения сустава.⁴⁶

Недостатки данного исследования — отсутствие метода слепого отбора и контрольной группы с плацебо, а только визуализация и биологические результаты, шкалы первичных результатов (подходящей для оценки повреждений сустава, но, возможно, менее чувствительной к остеоартриту, и пациентам старшего возраста), оценки пациентов, проходящих лечение в разных центрах, небольшое количество пациен-

тов, получивших лечение и оценка результатов только через короткий срок. Мы изучали наших пациентов самое позднее через 6 месяцев после лечения, так как, для вискосупплементации, лечение можно повторить через определенный временной интервал. В действительности, большинство пациентов в группе НА с тенденцией к ухудшению результатов лечения спустя 6 месяцев попросили второй цикл инъекций или иное лечение, так что не представлялось возможным продолжать оценку результатов в течение более длительного периода времени. В любом случае, мы считаем, что основная польза такого вида лечения должна быть очевидна в краткосрочной перспективе.

Для подтверждения полученных результатов требуется проведение «слепых» рандомизированных контролируемых исследований, чтобы понять механизм действия и определить, кратко-срочно ли ослабление симптома или PRP также играет более важную роль через свойства по изменению заболевания.

ВЫВОДЫ

Клинические результаты данного сравнительного исследования предполагают, что данная процедура может быть полезной для лечения дегенеративной патологии коленных суставов. Инъекции аутологичной PRP продемонстрировали более заметную и длительную эффективность, чем инъекции НА в отношении уменьшения боли и симптомов, а также восстановления функции сустава, в частности у более активных пациентов с меньшей степенью дистрофии сустава. Для пациентов в возрасте 50 лет или моложе, LW НА и PRP были более эффективны, чем HW НА спустя 2 месяца, а PRP была более эффективна, чем LW НА или HW НА спустя 6 месяцев, тогда как у пациентов старше 50 лет, результаты были одинаковыми через 2 и через 6 месяцев после лечения.

Благодарность: Авторы благодарят A. Di Martino, G. Altadonna, F. Balboni, M. Lo Presti, A. Bondi, S. Bassini, A. Montaperto, B. Di Matteo, and L. D’Orazio at the Biomechanics Laboratory–III Clinic, Rizzoli Orthopaedic Institute; A. Gabriele, F. Pieretti, M. Vaccari, A.M. Del Vento, M. Zagarella, V. Roverini, I. Brognara, L. D’Amato, and S. Ardone at the Immunohematology and Transfusion Medicine Service, Rizzoli Orthopaedic Institute; and E. Pignotti from the Task Force, Rizzoli Orthopaedic Institute, Bologna, Italy.

ССЫЛКИ

1. Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG. Cartilage injuries: A review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 1997;13:456-460.
2. Widuchowski W, Widuchowski J, Trzaska T. Articular cartilage defects: Study of 25,124 knee arthroscopies. *Knee* 2007; 14:177-182.
3. Buckwalter JA, Brown TD. Joint injury, repair, and remodeling: Roles in post-traumatic osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 2004;423:7-16.
4. Ochi M, Uchio Y, Kawasaki K, Wakitani S, Iwasa J. Transplantation of cartilage-like tissue made by tissue engineering in the treatment of cartilage defects of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:571-578.
5. Sgaglione NA, Miniaci A, Gillogly SD, Carter TR. Update on advanced surgical techniques in the treatment of traumatic focal articular cartilage lesions in the knee. *Arthroscopy* 2002; 18:9-32.
6. Lawrence JS, Bremner JM, Bier F. Osteoarthrosis. Prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes. *Ann Rheum Dis* 1966;25:1-24.
7. Hayami T. Osteoarthritis of the knee joint as a cause of musculoskeletal ambulation disability symptom complex (MADS). *Clin Calcium* 2008;18:1574-1580 (in Japanese).
8. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1995;38:1541-1546.
9. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:137-162.
10. Niethard FU, Gold MS, Solomon GS, et al. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2005;32:2384-2392.
11. Ostergaard M, Halberg P. Intra-articular corticosteroids in arthritic disease: A guide to treatment. *BioDrugs* 1998;9:95-103.
12. Nakazawa F, Matsuno H, Yudoh K, Watanabe Y, Katayama R, Kimura T. Corticosteroid treatment induces chondrocyte apoptosis in an experimental arthritis model and in chondrocyte cultures. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:773-781.
13. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795-808.
14. Ыни P, Reichenbach S, Trelle S, et al. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:3610-3619.
15. Baltzer AW, Moser C, Jansen SA, Krauspe R. Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:152-160.
16. Henderson EB, Smith EC, Pegley F, Blake DR. Intra-articular injections of 750 kD hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: A randomised single centre double-blind placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. *Ann Rheum Dis* 1994;53:529-534.
17. Marshall KW. Intra-articular hyaluronan therapy. *Foot Ankle Clin* 2003;8:221-232.
18. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;19:CD005321.
19. Ulrich-Vinther M, Maloney MD, Schwarz EM, Rosier R, O'Keefe RJ. Articular cartilage biology. *J Am Acad Orthop Surg* 2003;11:421-430.
20. Frazer A, Bunning RA, Thavarajah M, Seid JM, Russell RG. Studies on type II collagen and aggrecan production in human articular chondrocytes in vitro and effects of transforming growth factor-beta and interleukin-1beta. *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2:235-245.
21. Grimaud E, Heymann D, Rüdini F. Recent advances in TGF-beta effects on chondrocyte metabolism. Potential therapeutic roles of TGF-beta in cartilage disorders. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002;13:241-257.
22. Hickey DG, Frenkel SR, Di Cesare PE. Clinical applications of growth factors for articular cartilage repair. *Am J Orthop* 2003;32:70-76.
23. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2004;91:4-15.
24. Sónchez AR, Sheridan P, Kupp L. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:93-103.
25. Engebretsen L, Steffen K, Alsousou J, et al. IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine. *Br J Sports Med* 2010;44:1072-1081.
26. Borzini P, Mazzucco L. Tissue regeneration and in loco administration of platelet derivatives: Clinical outcome, heterogeneous products, and heterogeneity of the effector mechanism. *Transfusion* 2005;45:1759-1767.
27. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg* 2002;30:97-102.
28. Hoening JM, Heisey DM. The abuse of power: The pervasive fallacy of power calculations for data analysis. *Am Stat* 2001; 55:19-24.
29. Alford JW, Cole BJ. Cartilage restoration, part 1: Basic science, historical perspective, patient evaluation, and treatment options. *Am J Sports Med* 2005;33:295-306.
30. Miyakoshi N, Kobayashi M, Nozaka K, Okada K, Shimada Y, Itoi E. Effects of intraarticular administration of basic fibroblast growth factor with hyaluronic acid on osteochondral defects of the knee in rabbits. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005;125:683-692.

32. Kujawa MJ, Caplan AI. Hyaluronic acid bonded to cell-culture surfaces stimulates chondrogenesis in stage 24 limb mesenchyme cell cultures. *Dev Biol* 1986;114:504-518.
33. Strauss E, Schachter A, Frenkel S, Rosen J. The efficacy of intra-articular hyaluronan injection after the microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions. *Am J Sports Med* 2009;37:720-726.
34. Saw KY, Hussin P, Loke SC, et al. Articular cartilage regeneration with autologous marrow aspirate and hyaluronic acid: An experimental study in a goat model. *Arthroscopy* 2009;25: 1391-1400.
35. Filardo G, Kon E, Della Villa S, et al. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee. *Int Orthop* 2010;34:909-915.
36. Filardo G, Presti ML, Kon E, Marcacci M. Nonoperative biological treatment approach for partial Achilles tendon lesion. *Orthopedics* 2010;33:120-123.
37. Kon E, Buda R, Filardo G, et al. Platelet-rich plasma: Intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;18:472-479.
38. Kon E, Filardo G, Delcogliano M, et al. Platelet-rich plasma: New clinical application: A pilot study for treatment of jumper's knee. *Injury* 2009;40:598-603.
39. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: A retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:910-913.
40. Nұth U, Rackwitz L, Heymer A, et al. Chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells in collagen type I hydrogels. *J Biomed Mater Res A* 2007;83:626-635.
41. Pujol JP, Chadjichristos C, Legendre F, et al. Interleukin-1 and transforming growth factor-beta 1 as crucial factors in osteoarthritic cartilage metabolism. *Connect Tissue Res* 2008;49: 293-297.
42. Schmidt MB, Chen EH, Lynch SE. A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:403-412.
43. Martin JA, Buckwalter JA. The role of chondrocyte-matrix interactions in maintaining and repairing articular cartilage. *Biorheology* 2002;37:129-140.
44. O'Keefe RJ, Crabb ID, Puzas JE, Rosier RN. Effects of transforming growth factor-beta 1 and fibroblast growth factor on DNA synthesis in growth plate chondrocytes are enhanced by insulin-like growth factor-I. *J Orthop Res* 1994;12:299-310.
45. Song SU, Cha YD, Han JU, et al. Hyaline cartilage regeneration using mixed human chondrocytes and transforming growth factor-beta1-producing chondrocytes. *Tissue Eng* 2005;11:1516-1526.
46. Song SU, Hong YJ, Oh IS, et al. Regeneration of hyaline articular cartilage with irradiated transforming growth factor beta-1 producing fibroblasts. *Tissue Eng* 2004;10:665-672.
47. Frisbie DD, Kawcak CE, Werpny NM, Park RD, McIlwraith CW. Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. *Am J Vet Res* 2007;68:290-296.
48. Gaissmaier C, Fritz J, Krackhardt T, Flesch I, Aicher WK, Ashammakhi N. Effect of human platelet supernatant on proliferation and matrix synthesis of human articular chondrocytes in monolayer and three-dimensional alginate cultures. *Biomaterials* 2005;26:1953-1960.
49. Saito M, Takahashi KA, Arai Y, et al. Intraarticular administration of platelet-rich plasma with biodegradable gelatin hydrogel microspheres prevents osteoarthritis progression in the rabbit knee. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:201-207.
50. Wu W, Chen F, Liu Y, Ma Q, Mao T. Autologous injectable tissue-engineered cartilage by using platelet-rich plasma: Experimental study in a rabbit model. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:1951-1957.
51. Mishra A, Tummala P, King A, et al. Buffered platelet-rich plasma enhances mesenchymal stem cell proliferation and chondrogenic differentiation. *Tissue Eng Part C Methods* 2009;15:431-435.