

УДК 617.3:615.38:612.11.7
doi: 10.22494/cot.v8i2.112

Аналіз показників якості життя у пацієнтів з гонартрозом після застосування лейкоцитарної та збідненої на лейкоцити плазми, збагаченої тромбоцитами



Голюк Є. Л.¹, Пшеничний Т. Є.¹, Остапенко Т. А.², Яворовська В. І.¹, Магомедов О. М.¹

¹ДУ «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

²Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

e-mail: viyavr@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Останніми роками зростає інтерес до застосування методів регенеративної медицини при лікуванні дегенеративно-дистрофічних уражень опорно-рухового апарату. Остеоартроз колінного суглоба (гонартроз) – одна з найпоширеніших причин звернень пацієнтів за допомогою до ортопедів-травматологів.

МЕТА. Оцінити за показниками якості життя у пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба різної стадії результати лікування при застосуванні лейкоцитвмісної плазми, збагаченої тромбоцитами (leukocyte-rich platelet-rich plasma, LR-PRP), та збідненої на лейкоцити плазми, збагаченої тромбоцитами (leukocyte-poor platelet-rich plasma, LP-PRP).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Порівняно результати лікування 48 пацієнтів з деформуючим артрозом колінного суглоба 1-3 стадії за Kellgren-Lawrence, у яких внутрішньосуглобово застосовували LR-PRP або LP-PRP. Використовували опитувальники з оцінки якості життя: візуальна аналогова шкала болю, Lysholm та Oxford перед початком лікування, після першої ін'єкції препарату, кожні 2 тижні до закінчення лікування і кожні 3 місяці протягом 1 року.

РЕЗУЛЬТАТИ. Оцінка отриманих результатів лікування при 1 та 2 стадії гонартрозу показала позитивний результат для обох груп пацієнтів протягом 12 місяців спостереження, а при 3 стадії захворювання достовірного покращення вдалось досягти на строк до 6 місяців. При цьому достовірної різниці між результатами застосування LR-PRP та LP-PRP у періодах 9-12 місяців виявлено не було. При застосуванні LP-PRP динаміка показників якості життя протягом року носила більш плавний та поступовий характер, без періодів регресу, в той час як для LR-PRP відмічали чітке достовірне короточасне зниження ефекту лікування у строк близько 6 місяців порівняно як з вихідними показниками, так і показниками попереднього періоду при 1 та 2 стадії захворювання з подальшим покращенням і стабільним позитивним ефектом до 12 місяців.

ВИСНОВКИ. Використання збагаченої тромбоцитами плазми дозволило досягти покращення показників якості життя протягом 12 місяців у пацієнтів з 1-2 стадією остеоартрозу та 6 місяців при 3 стадії захворювання. Отримані позитивні результати обґрунтовують необхідність подальших досліджень з метою визначення перспектив застосування ін'єкцій збагаченої тромбоцитами плазми в комплексному лікуванні остеоартрозу колінного суглоба у порівнянні з іншими засобами.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: регенеративна медицина; збагачена тромбоцитами плазма; артроз колінного суглоба; якість життя

Регенеративна терапія – новітній міждисциплінарний напрямок медицини, який вивчає використання клітинних технологій та нових матеріалів для забезпечення репаративної або фізіологічної регенерації при різних захворюваннях, в тому числі і опорно-рухової системи [34]. Остеоартроз колінного суглоба (гонартроз) – одна з найпоширеніших причин звернень пацієнтів за допомогою до ортопедів-травматологів. Саме тому дана патологія є перспективним об'єктом застосування сучасних клітинних технологій. Висока ефективність засобів регенеративної медицини та широкі можливості застосування в ортопедії викликають інтерес у практикуючих лікарів та сприяють її активному впровадженню в повсякденну практику. Разом з тим, необхідність фундаментальних знань та розуміння ключових процесів в фізіології та регенерації хрящової тканини, недостатня кількість клінічних досліджень роблять регенеративні методики вразливими та компрометують їх.

Під плазмою, збагаченою тромбоцитами (platelet-rich plasma, PRP) розуміють аутологічну плазму пацієнта, в якій концентрація тромбоцитів збільшена у кілька разів порівняно з показниками периферичної крові шляхом етапного центрифугування. Під лейкоцитарною плазмою, збагаченою тромбоцитами (leukocyte-rich platelet-rich plasma, LR-PRP) мають на увазі аутологічну плазму з вмістом тромбоцитів та лейкоцитів понад фізіологічну норму. Збіднена на лейкоцити плазма, збагачена тромбоцитами (leukocyte-poor platelet-rich plasma, LP-PRP) – це збагачена тромбоцитами плазма зі зниженим вмістом лейкоцитів, порівняно з кров'ю, з якої був одержаний препарат [5, 6, 15].

Якщо концентрації тромбоцитів практикуючими лікарями приділяється достатньо уваги, то роль лейкоцитів у PRP у багатьох випадках залишається поза увагою. Доведено, що лейкоцити здатні виділяти велику кількість прозапальних цитокинів, ензимів (інтерлейкін IL-1 β , металопротейназа MMP-9, фактор некрозу пухлини TNF- α та ін.), що можуть викликати посилення катаболізму позаклітинного матриксу та гальмування процесів регенерації [16, 25]. Крім того, утворення лейкоцитарно-тромбоцитарних комплексів відіграє важливу роль у патогенезі захворювань, пов'язаних з системним запальними процесами. Підвищена концентрація лейкоцитарно-тромбоцитарних комплексів зустрічається у хворих на ішемію мозку [13] при гострому коронарному синдромі [12, 22, 24], ішемічному інсульті [13, 24], у пацієнтів інфікованих ВІЛ-1 [26], системному червоному вовчаку та ревматоїдному артриті [14].

МЕТОЮ РОБОТИ було оцінити результати лікування за показниками якості життя у пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба різної стадії при застосуванні лейкоцитвмісної плазми, збагаченої тромбоцитами, та збідненої на лейкоцити плазми, збагаченої тромбоцитами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було оцінено результати лікування 48 пацієнтів з деформуючим артрозом колінного суглоба різної стадії (25 чоловіків та 23 жінки), що перебували в Науково-практичному центрі тканинної та клітинної терапії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України з 2015 по 2020 роки. Середній вік на початок лікування у пацієнтів з гонартрозом 1 стадії складав $40,5 \pm 7,3$ роки, у пацієнтів з 2 стадією – $50,6 \pm 9,4$ роки, у пацієнтів з 3 стадією – $61,9 \pm 7,1$ рік. В залежності від забору, що використовувався, пацієнтів було розподілено на дві групи: до першої групи увійшли 27 пацієнтів, у яких застосовували LR-PRP, до другої – 21 пацієнт, у яких застосовували LP-PRP (табл. 1).

З метою лікування проводили внутрішньосуглобові введення 4-5 мл препарату під ультразвукографічним контролем в колінний суглоб та 10-12 мл збідненої плазми параартикулярно з інтервалом від 7 до 14 діб між ін'єкціями. Загальний курс складався з 5 ін'єкцій.

Усім пацієнтам перед початком лікування було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження. Розгорнутий аналіз крові з оцінкою лейкоцитарної формули та швидкості осідання еритроцитів проводили з використанням гематологічного аналізатора Celltix Alpha

Таблиця 1. Розподіл досліджуваних пацієнтів з гонартрозом по групах.

СТАДІЯ ЗАХВОРУВАННЯ (ЗА J. KELLGREN)	ВСЬОГО	ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ	
		LR-PRP	LP-PRP
1	15	9	6
2	18	10	8
3	15	8	7
Всього	48	27	21

Примітки: LR-PRP – leukocyte-rich platelet-rich plasma, лейкоцитарна плазма, збагачена тромбоцитами; LP-PRP – leukocyte-poor platelet-rich plasma, збіднена на лейкоцити плазма, збагачена тромбоцитами.

(Nihon Kohden, Японія). Біохімічний аналіз крові на загальний білок, білірубін, сечовину, креатинін, а також визначення С-реактивного білка, антистрептолізину-О, ревматоїдного фактора проводили за допомогою біохімічного аналізатора Pentra-400 (HORIBA ABX, Франція) з використанням відповідних діагностичних реактивів цього ж виробника. Додатково проводили швидкий імунохроматографічний комбінований тест «PROFITEST» (InTec Products, Inc., КНР) з 5 смужками для виявлення антитіл до вірусу імунодефіциту людини типу 1 та 2 (ВІЛ 1/2), поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg), антитіл до вірусу гепатиту В (HBsAb), антитіл до гепатиту С (HCV), антитіл до збудника сифілісу (*Treponema pallidum*).

До абсолютних протипоказань терапії з використанням PRP відносили: гіпофібриногенемію, лихоманку протягом тижня до початку лікування, висип в ділянці запланованої процедури, онкологічні захворювання в анамнезі, інфекційні захворювання, анемію з рівнем гемоглобіну менше 100 г/л, тромбоцитопенію менше $1 \cdot 10^9$ клітин/л, наявність трансмісивних інфекцій (ВІЛ, гепатит В, гепатит С).

Препарати LR-PRP та LP-PRP отримували методом диференційного центрифугування. Для цього 50 мл венозної крові з антикоагулянтном цитратом декстрози розділяли на плазму та формені елементи крові при 250 хг протягом 10 хв. за допомогою центрифуги CM-3 (MICROMED, КНР). Для отримання LR-PRP відбирали плазму та осад, що містив лейкоцити. Для одержання LP-PRP відбиралась лише плазма. Після цього, відібрану плазму для приготування обох препаратів, центрифугували при 2300 хг протягом 5 хв. Осад, що містив тромбоцити, ресуспендували в 4-5 мл плазми, збідненої тромбоцитами, яку одержували після другого центрифугування.

Для оцінки результатів лікування використовувались шкали та опитувальники: візуальна аналогова шкала (ВАШ) болю, Lysholm, Oxford. Оцінка результатів проводилась перед початком лікування, через 2-5 днів після першої ін'єкції, потім – кожні 2 тижні до закінчення лікування і кожні 3 місяці після його завершення протягом не менше 12 місяців від початку терапії PRP.

Числові значення досліджуваних показників опрацьовано методами описової статистики з використанням програмного забезпечення MS Excel (Microsoft, США) та представлено як середні значення та стандартні відхилення. Як критерій достовірності використовували параметричний F-критерій Фішера після проведення тесту на нормальність розподілу Шапіро-Вілка. Статистично значущою вважалась різниця при $p \leq 0,05$. Для визначення взаємозв'язків між показниками використовували коефіцієнт кореляції Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінка отриманих результатів у пацієнтів з гонартрозом 1-ї стадії.

Впродовж першого місяця зменшення больових відчуттів та збільшення функціональної здатності колінного суглоба мало позитивну динаміку у пацієнтів обох груп. У пацієнтів першої групи із введенням

LR-PRP середні показники індексу болю за ВАШ до початку лікування склали $34,1 \pm 3,8$ мм, у пацієнтів другої групи – $35,0 \pm 6,3$ мм (рис. 1). Через місяць інтенсивність больового синдрому зменшилась до $22,8 \pm 6,2$ мм у першій та до $27,3 \pm 6,2$ у другій групі.

В обох групах відзначали подальший регрес больових відчуттів за ВАШ, однак в період з 1-го по 3-й місяць від початку лікування у першій групі спостерігалось своєрідне «плато» – сповільнення динаміки. В подальшому у пацієнтів обох груп відзначали зниження інтенсивності болю, через 6 місяців показники за ВАШ склали $11,7 \pm 4,3$ мм

у першій та $12,5 \pm 7,6$ мм у другій групі. Через 12 місяців показник болю за ВАШ знизився до $1,1 \pm 2,2$ мм у першій групі та $0,7 \pm 0,5$ мм у другій групі (рис. 1). Не відмічалось різниці за показниками ВАШ при порівнянні в лікуванні препаратами LR-PRP та LP-PRP у пацієнтів з обох груп протягом 12 місяців.

Середні показники функціональної здатності колінного суглоба на початку лікування за шкалою Lysholm склали $72,4 \pm 2,1$ бали для пацієнтів першої групи та $67,8 \pm 3,2$ балів для другої (рис. 2). Протягом першого місяця від початку лікування показники за Lysholm у хворих після застосування LR-PRP зросли до $81,6 \pm 4,3$ балів, а після застосування LP-PRP до $73,3 \pm 3,8$ балів. Позитивна динаміка в обох групах зберігалась протягом усього періоду спостереження: через 9 місяців середні показники склали $93,9 \pm 2,4$ бали, через 12 місяців – $92,2 \pm 1,7$ бали у першій групі, $93,9 \pm 2,4$ і $90,2 \pm 2,9$ балів через 9 і 12 місяців відповідно у другій групі пацієнтів.

Середні показники функціональної здатності колінного суглоба на початку лікування за шкалою Oxford склали відповідно $134,8 \pm 8,8$ для групи першої та $138,5 \pm 5,2$ балів для другої групи. При оцінці функції суглоба за шкалою Oxford через 3 місяці від початку лікування середні показники склали $152,1 \pm 2,3$ балів після застосування LR-PRP та $145,7 \pm 5,1$ балів після LP-PRP.

Через 6 місяців у пацієнтів першої групи показники становили $166,0 \pm 5,2$ балів з подальшим зростанням до $185,5 \pm 2,4$ та $191,2 \pm 5,3$ балів через 9 та 12 місяців. У пацієнтів другої групи показники функції колінного суглоба склали $166,0 \pm 6,2$ через 6 місяців, $187,0 \pm 4,2$ та $190,0 \pm 6,9$ балів через 9 і 12 місяців відповідно.

Виявлено високу негативну кореляцію за критерієм Пірсона між показниками ВАШ та оцінкою функціональної здатності колінного суглоба за Lysholm (рис. 3) та Oxford (рис. 4) у пацієнтів з 1 стадією захворювання у обох досліджених груп. Отже, можна зробити висновок, що зменшення болю супроводжувалось підвищенням функціональної здатності колінного суглоба.

Рис. 1. Динаміка індексу болю за ВАШ протягом року у досліджуваних пацієнтів 1-ї (n = 9) та 2-ї (n = 6) групи з гонартрозом 1-ї стадії порівняно показниками до лікування; M ± m.

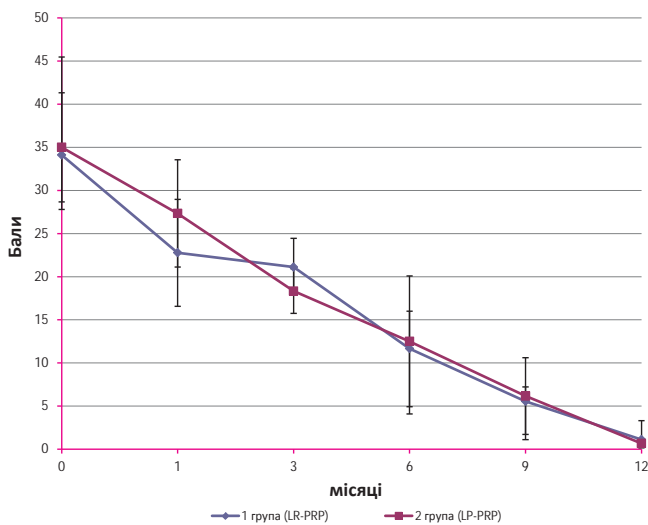


Рис. 2. Динаміка показників функціональної здатності колінного суглоба за Lysholm (A) та Oxford (B) у досліджуваних пацієнтів 1-ї (n = 9) та 2-ї (n = 6) групи з гонартрозом 1-ї стадії порівняно показниками до лікування; M ± m.

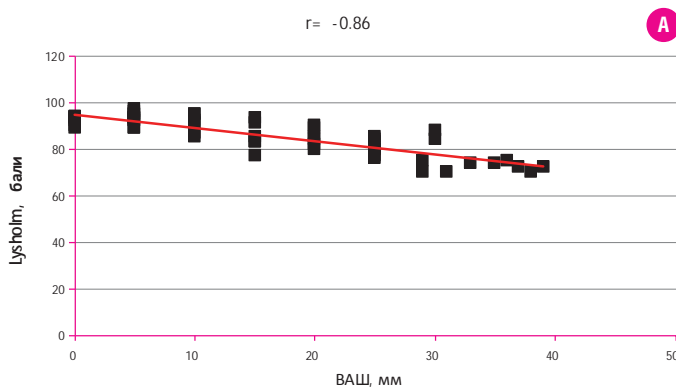
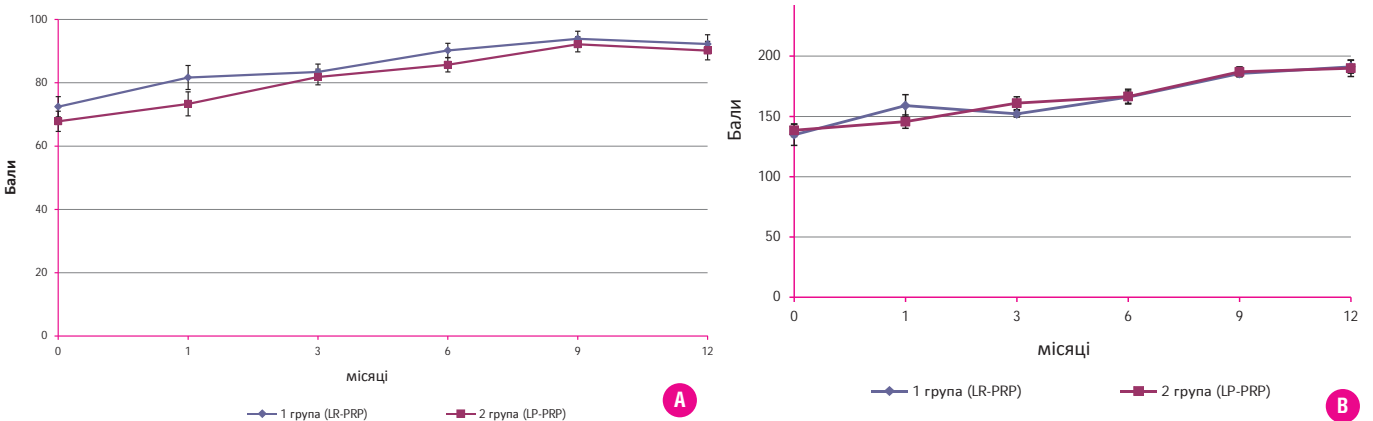


Рис. 3. Кореляція за критерієм Пірсона між шкалами ВАШ та Lysholm у досліджуваних пацієнтів 1 (A) та 2 (B) групи з гонартрозом 1-ї стадії.

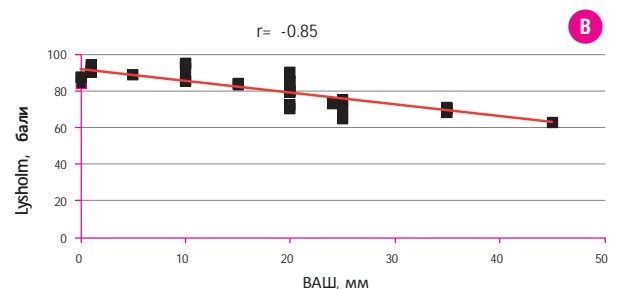
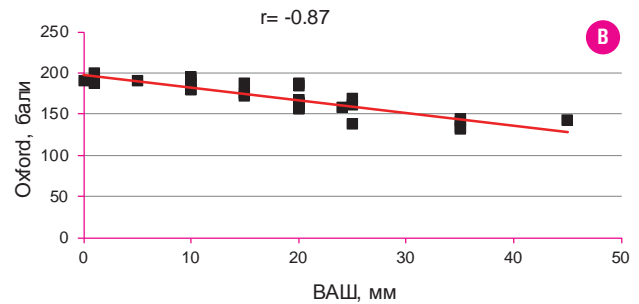
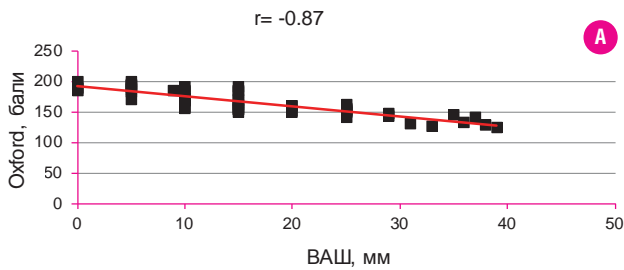


Рис. 4. Кореляція за критерієм Пірсона між шкалами ВАШ та Oxford у досліджуваних пацієнтів 1 (А) та 2 (В) групи з гонартрозом 1-ї стадії.



Оцінка отриманих результатів у пацієнтів з гонартрозом 2 стадії.

У пацієнтів першої групи впродовж місяця відмічалось зменшення больових відчуттів за шкалою ВАШ до середнього значення $25,5 \pm 9,3$ мм (початкове значення $44,5 \pm 11,2$ мм) та до $29,4 \pm 9,1$ мм (початкове значення $42,5 \pm 12,2$ мм) у пацієнтів другої групи (рис. 5).

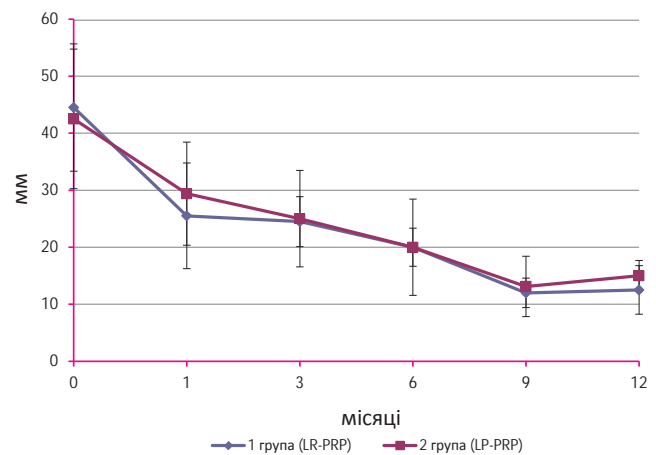
В обох групах зменшення болю за ВАШ зберігалось до 12 місяців від початку лікування, однак в період з 1 по 3 місяць у пацієнтів першої групи, як і при гонартрозі 1-ї стадії, спостерігалось «плато» – сповільнення динаміки до трьох місяців від початку лікування. В подальшому у пацієнтів обох груп відзначали зниження інтенсивності болю до $12,0 \pm 2,6$ мм і $12,5 \pm 5,3$ мм у першій та $13,1 \pm 0,5$ мм і $15,0 \pm 0,5$ у другій групі через 9 та 12 місяців відповідно ($p \leq 0,05$). У пацієнтів з обох груп не відмічалось достовірної різниці за показниками ВАШ (рис. 1) при порівнянні в лікуванні LR-PRP та LP-PRP протягом 12 місяців ($p \geq 0,05$).

На початку лікування середні показники функціональної здатності у пацієнтів з артрозом колінного суглоба 2-ї стадії за шкалою Lysholm оцінені в $64,8 \pm 7,4$ балів для першої та $65,6 \pm 5,6$ балів для другої групи. За шкалою Oxford показники для першої та другої групи склали $116,4 \pm 3,9$ та $110,4 \pm 3,9$ балів відповідно (рис. 6).

Протягом першого місяця від початку лікування показники за Lysholm у першій групі зросли до $74,1 \pm 5,1$, у другій – до $73,3 \pm 4,3$ балів. В подальшому, до 3 місяців у першій групі відмічалось сповільнення динаміки ($75,0 \pm 3,5$ балів), з подальшим зростанням показників до $84,1 \pm 2,5$ через 6 місяців та $87,3 \pm 2,5$ через 12 місяців від початку лікування ($p \leq 0,05$). У другій групі наростання функціональної здатності суглобів носило більш плавний і рівномірний характер – $80,8 \pm 5,1$ балів через 3 місяці, $84,4 \pm 3,3$ через 6 місяців та $87,8 \pm 3,3$ балів через рік від початку лікування ($p \leq 0,05$). У пацієнтів з обох груп не відмічалось різниці у покращенні функціональної здатності суглоба за показниками шкали Lysholm (рис. 6 А) при порівнянні лікування препаратами LR-PRP та LP-PRP протягом 12 місяців ($p \geq 0,05$).

Протягом першого місяця від початку лікування показники за шкалою Oxford у першій групі зросли до $141,9 \pm 4,8$, у другій – до $130,0 \pm 4,1$

Рис. 5. Динаміка ВАШ у досліджуваних пацієнтів 1-ї ($n = 10$) та 2-ї ($n = 8$) групи з гонартрозом 2-ї стадії порівняно показниками до лікування; $M \pm m$.



балів (рис. 6 В). Через 3 місяці від початку лікування середні показники склали $150,5 \pm 8,6$ балів у пацієнтів першої групи та $152,8 \pm 4,7$ балів у другій групі. Як і у випадку із оцінкою за Lysholm, у період до 3 місяців відмічалось уповільнення динаміки показників у першій групі. Через 6 місяців у першій групі середні показники за Oxford склали $173,0 \pm 8,6$ балів з подальшим зростанням до $185,6 \pm 4,1$ та $188,4 \pm 7,3$ балів через 9 та 12 місяців ($p \leq 0,05$). У другій групі наростання функції колінного суглоба за Oxford було більш рівномірним протягом всього періоду – $173,0 \pm 3,7$ балів через 6 місяців, $182,0 \pm 2,5$ та $185,6 \pm 8,2$ балів через 9 і 12 місяців ($p \leq 0,05$). У пацієнтів першої та другої груп не відмічалось достовірної різниці у покращенні функціональної здатності суглоба за показниками шкали

Рис. 6. Динаміка показників функціональної здатності колінного суглоба за шкалами Lysholm (А) та Oxford (В) у досліджуваних пацієнтів 1-ї ($n = 10$) та 2-ї ($n = 8$) групи з гонартрозом 2-ї стадії порівняно показниками до лікування; $M \pm m$.

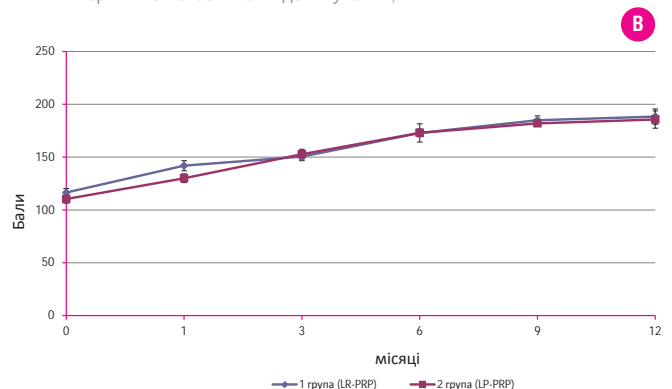
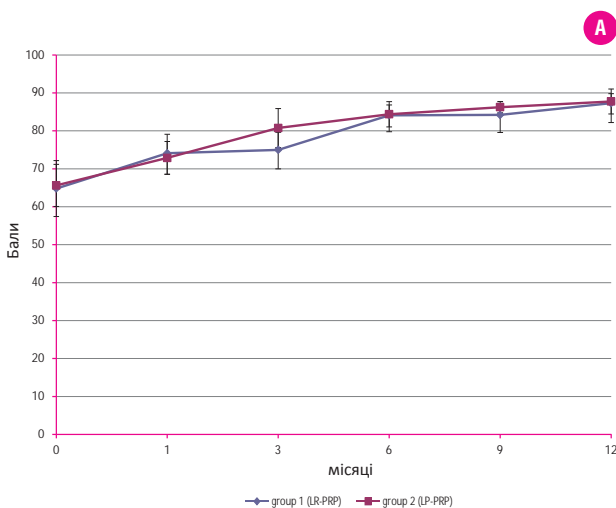


Рис. 7. Кореляція за критерієм Пірсона між шкалами ВАШ та Lysholm у досліджуваних пацієнтів 1-ї (А) та 2-ї (В) групи з гонартрозом 2-ї стадії.

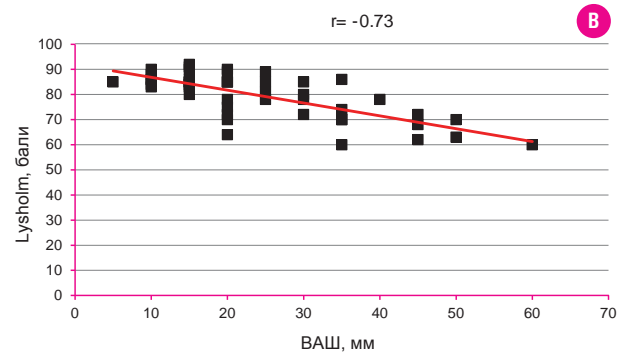
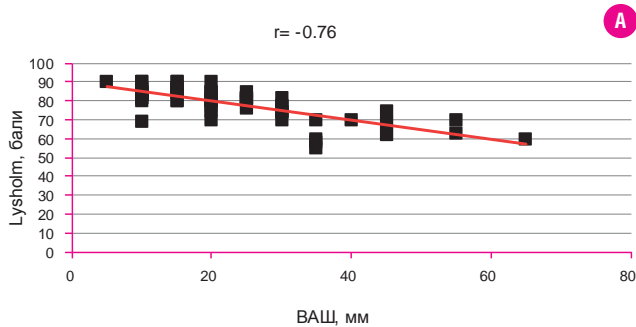
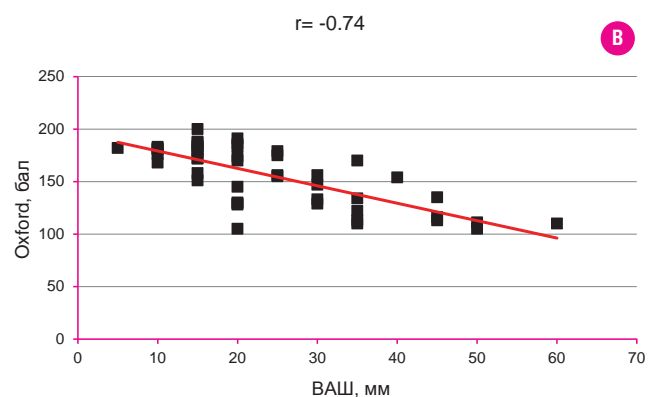
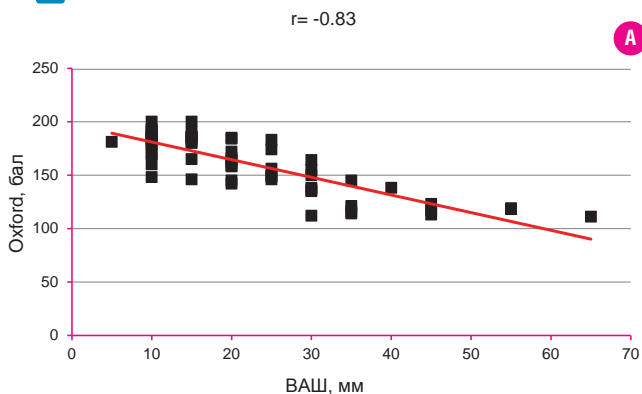


Рис. 8. Кореляція за критерієм Пірсона між шкалами ВАШ та Oxford у досліджуваних пацієнтів 1-ї (А) та 2-ї (В) групи з гонартрозом 2-ї стадії.



Oxford (рис. 6) при порівнянні методів лікування обома різновидами препаратів упродовж 12 місяців ($p \geq 0,05$).

Встановлено високу негативну кореляцію за критерієм Пірсона між больовими відчуттями за показниками ВАШ та оцінкою функціональної здатності колінного суглоба за шкалами Lysholm (рис. 7) та Oxford (рис. 8) у пацієнтів з 2-ю стадією гонартрозу в обох досліджуваних групах. Таким чином, можна припустити, що підвищення функціональної здатності колінного суглоба співвідносилось зі зниження показників за ВАШ.

Оцінка отриманих результатів у пацієнтів з гонартрозом 3 стадії.

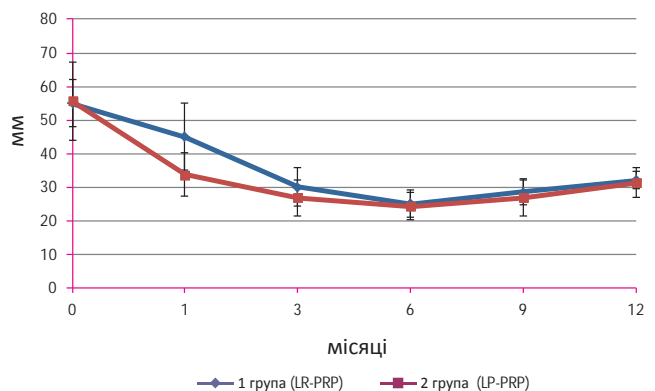
У пацієнтів з гонартрозом 3-ї стадії незалежно від препарату, який використовувався, вдалося досягнути зменшення больових відчуттів та незначного покращення функціональної здатності впродовж 6 місяців. В подальшому у пацієнтів обох груп відзначали поступовий регрес позитивної симптоматики.

У пацієнтів з гонартрозом 3-ї стадії впродовж першого місяця відмічалось зменшення больових відчуттів за шкалою ВАШ до середнього значення $33,8 \pm 6,4$ мм у першій групі ($55,6 \pm 11,8$ мм на початку) та до $45,1 \pm 10,0$ мм у другій ($55,0 \pm 7,1$ мм на початку) (рис. 9) ($p \geq 0,05$). В обох групах позитивна динаміка зменшення ВАШ зберігалась до 6 місяців від початку лікування: індекси склали $26,9 \pm 5,3$ і $25,0 \pm 4,1$ мм відповідно, після чого через 12 місяців від початку лікування відмічалось поступове відновлення больового відчуття до $31,3 \pm 4,4$ мм за ВАШ у першій групі та $32,1 \pm 2,7$ мм у другій ($p \leq 0,05$). У пацієнтів з обох груп не було різниці у зменшенні больових відчуттів за показниками ВАШ при порівнянні в лікуванні LR-PRP та LP-PRP протягом 12 місяців ($p \geq 0,05$).

На початку лікування середні показники функціональної здатності у пацієнтів з артрозом колінного суглоба 3-ї стадії за шкалою Lysholm оцінені в $52,8 \pm 4,5$ бали для пацієнтів першої групи, та $52,4 \pm 4,3$ балів для другої. За шкалою Oxford показники склали відповідно $115,4 \pm 4$ та $112,3 \pm 7,1$ балів (рис. 10).

Оцінка функціональної здатності колінного суглоба у пацієнтів показала позитивну динаміку з піком ефективності впродовж

Рис. 9. Динаміка ВАШ у досліджуваних пацієнтів 1-ї ($n = 8$) та 2-ї ($n = 7$) групи з гонартрозом 3-ї стадії порівняно показниками до лікування; $M \pm m$.



3 місяців – зростання показника до $72,1 \pm 3,3$ балів у першій та $70,6 \pm 2,3$ у другій групі з поступовим зменшенням досягнутого ефекту до $59,8 \pm 4,9$ і $51,6 \pm 18,7$ балів відповідно через 12 місяців від початку лікування ($p \geq 0,05$).

За шкалою Oxford пік ефективності склав $138,0 \pm 0,7$ балів для першої та $123,1 \pm 0,7$ для другої групи, що також припадав на 3 місяць від початку лікування з подальшим регресом. Через 12 місяців середні показники склали $119,8 \pm 8,7$ балів у першій та $113,0 \pm 8,7$ для у другій групі ($p \geq 0,05$). При порівнянні впливу лікування у пацієнтів з обох груп не встановлено достовірної різниці у функціональній здатності суглоба за показниками шкал Lysholm та Oxford протягом 12 місяців ($p \geq 0,05$).

Виявлено середню негативну кореляцію за критерієм Пірсона між больовими відчуттями за показниками ВАШ та оцінкою функціональної здатності колінного суглоба за шкалами Lysholm (рис. 11) та Oxford (рис. 12) у пацієнтів з 3-ю стадією гонартрозу у обох

Рис. 10. Динаміка показників функціональної здатності колінного суглоба за Lysholm (A) та Oxford (B) у досліджуваних пацієнтів 1-ї (n = 8) та 2-ї (n = 7) групи з гонартрозом 3-ї стадії порівняно показниками до лікування; M ± m.

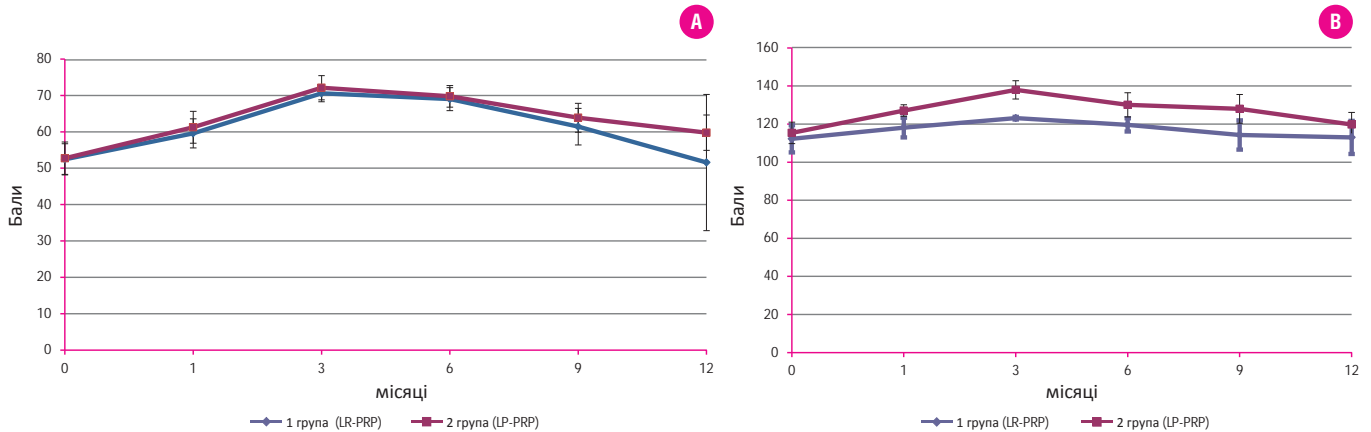


Рис. 11. Кореляція за критерієм Пірсона між шкалами ВАШ та Lysholm у досліджуваних пацієнтів 1-ї (A) та 2-ї (B) групи з гонартрозом 3-ї стадії.

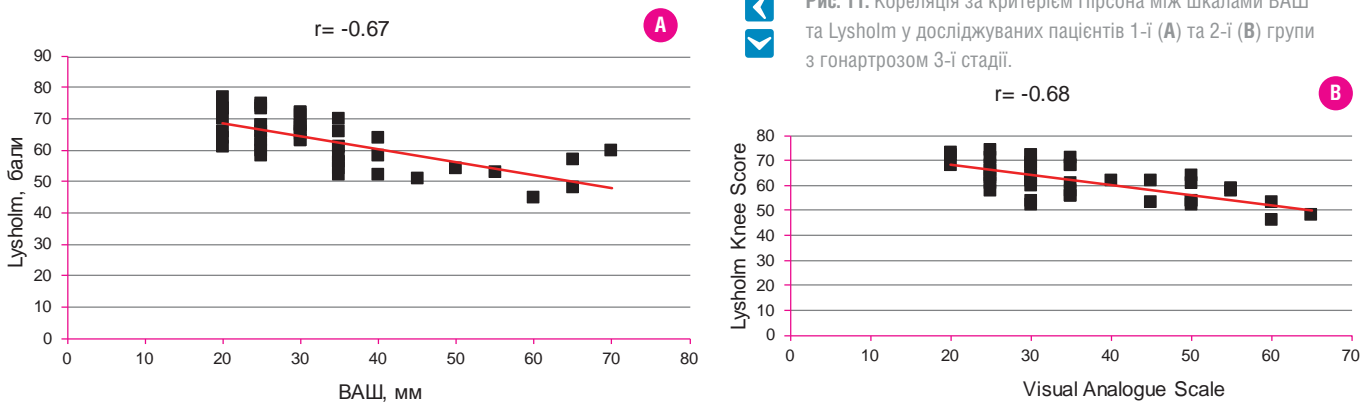
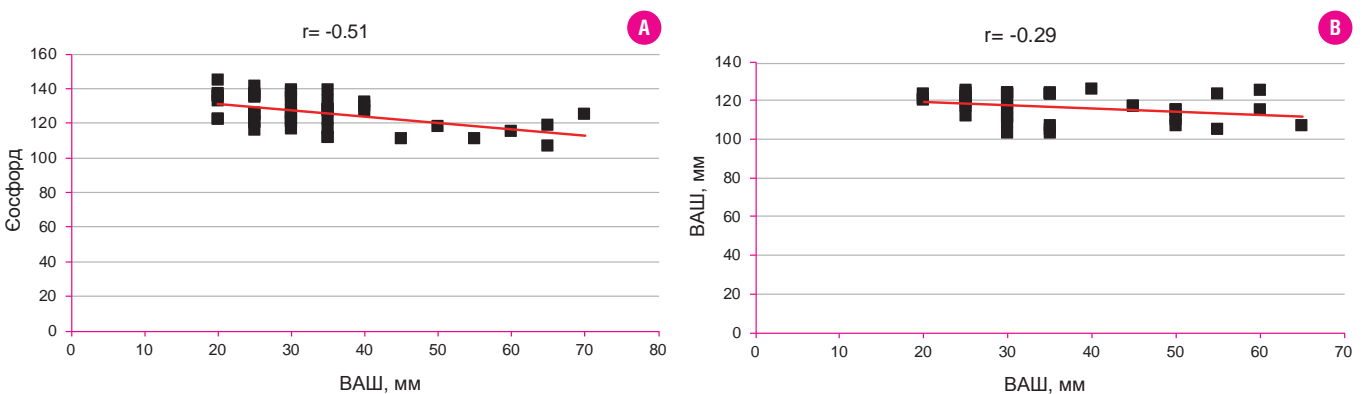


Рис. 12. Кореляція за критерієм Пірсона між шкалами ВАШ та Oxford у досліджуваних пацієнтів 1-ї (A) та 2-ї (B) групи з гонартрозом 3-ї стадії.



досліджуваних групах. Можна зробити припущення про взаємозв'язок функціональної здатності колінного суглоба із зниженням больових відчуттів за показниками шкали ВАШ.

Порівнюючи отримані результати лікування пацієнтів з гонартрозом різної стадії, можна виділити декілька важливих моментів. Основною скаргою пацієнтів, незалежно від стадії захворювання, був біль (85 % пацієнтів). Обмеження рухів, як ізольований симптом непокоїв лише у 12,5 % випадків (5 пацієнтів з 2-ю стадією та 1 з 3-ю стадією гонартрозу). Біль під час ходи, фізичних навантажень був притаманний 44 % пацієнтів (у 11 – з 1-ю стадією, 10 – з 2-ю стадією захворювання), постійний біль був характерний для 35 % пацієнтів (при 3-й стадії захворювання – 11 пацієнтів, при 2-й стадії – 4, при 1-й стадії – 2 пацієнти). В решті випадків больовий синдром носив непостійний характер.

Посилення больових відчуттів протягом перших діб при застосуванні LR-PRP, на нашу думку, безпосередньо пов'язане з наявністю в препараті лейкоцитів та прозапальних інтерлейкінів, які посилюють процеси запалення. Крім того, ці цитокіни підвищують експресію генів, що сприяють катаболічним змінам в хрящовій тканині та посилюють процеси запалення, зокрема прозапальні інтерлейкіни (IL-1 β , IL-6 та IL-8), індукційна NO-синтаза (iNOS), циклооксигеназа 2 (COX2) та металопротеїнази 1 і 13 (MMP1, MMP13) [1, 29, 30, 32]. Зокрема, iNOS відповідає за синтез NO – одного з основних прозапальних медіаторів при остеоартрозі [19]. Підвищення концентрації металопротеїназ MMP1 та MMP13, які належать до колагеназ, може викликати руйнування позаклітинного колагену II типу. Відомо, що підвищені рівні цих металопротеїназ характерні для остеоартрозу та ревматоїдного артриту [4].

Крім того, під дією прозапальних цитокінів IL-1 β та TNF- α знижується синтез основних компонентів позаклітинного матриксу в хрящовій тканині агреканів та колагена II, посилюється загибель хондроцитів шляхом апоптозу та підвищується утворення активних форм кисню, які сприяють оксидативному пошкодженню хряща [33]. Однак, плазма містить значну кількість протизапальних факторів, зокрема агоніст рецептора IL-1 (IL-1Ra). Він інгібує активацію IL-1 через блокування його взаємодії з власним рецептором. Крім того, у плазмі знаходиться значна кількість протизапальних інтерлейкінів IL-4, IL-10 та IL-13. Вони гальмують синтез простагландину E2 під впливом TNF- α . Цим може пояснюватись поступове та відчутне зниження больових відчуттів у пацієнтів на різних стадіях гонартрозу [17, 28].

Нейтрофіли – одні з перших клітин, які з'являються в зоні гострого запалення. Це реакція на вплив цитокінів, таких як інтерлейкіни (IL-1, IL-8) та TNF- α разом з багатьма іншими. За фізіологічних обставин нейтрофіли зазнають апоптозу та повністю знищуються тканинними макрофагами [2, 27]. За певних умов, наприклад через брак макрофагів, нейтрофіли зазнають некрозу, в результаті якого вивільняється увесь їх внутрішньоклітинний вміст, що спричиняє посилення та подовження запальної реакції.

Моноцити здатні гальмувати презентацію антигенів та вироблення цитокінів. Як правило, LR-PRP містить значно підвищену (до 3-6 разів від вихідної) концентрацію моноцитів, а підвищена концентрація тромбоцитів здатна стимулювати міграцію мононуклеарних клітин [11, 31]. Це мало б нейтралізувати вплив значних концентрацій нейтрофілів, проте деякі дослідження свідчать, що це також спричиняє ріст концентрації прозапальних інтерлейкінів, які посилюють запальну реакцію в ранньому періоді. Крім того, моноцити мігрують до місця ураження та диференціюються в макрофаги та дендритні клітини, що ініціює, на відміну від нейтрофілів, імунну відповідь тривалого характеру (місяці, а не дні порівняно з нейтрофілами) [18, 32]. При цьому у групи пацієнтів, яким було застосовано LR-PRP, частота та вираженість больового ефекту в перші кілька днів після застосування препарату були достовірно вищими, ніж у пацієнтів після застосування LP-PRP незалежно від стадії захворювання ($p \leq 0,05$). У цієї ж групи пацієнтів клінічний ефект проявлявся у більш ранньому періоді (після 1-2 ін'єкцій порівняно з 4-5 ін'єкціями), ніж після застосування LP-PRP ($p \leq 0,05$).

При застосуванні LR-PRP у пацієнтів з 1-ю та 2-ю стадією гонартрозу відмічали характерне зменшення досягнутого клінічного ефекту протягом 1-3 місяців – досягнення «плато». Пацієнти відмічали уповільнення зменшення клінічних проявів – болю, скутості, набряків, синовіту тощо. Однак явища ці носили тимчасовий характер та при обстеженні через 6 місяців від початку лікування було виявлено позитивну динаміку як в порівнянні з вихідними показниками, так

і з попередніми періодами спостереження. ($p \leq 0,05$). Саме зменшення больових відчуттів, на нашу думку, призводило до короточасного покращення функціональної здатності колінного суглоба у пацієнтів з гонартрозом 3-ї стадії.

Уповільнення динаміки протягом 1-3 місяців характерне для пацієнтів, що отримували LR-PRP, на нашу думку, пов'язане з активацією іншого шляху реалізації протизапального ефекту, а саме – активації ендогенних мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин (ММСК). Порівняно з LR-PRP, позитивний терапевтичний ефект пацієнти відмічали дещо пізніше (від 3-4 тижнів) після початку лікування. Активність ММСК частково відбувається за посередництва хемокіну SDF-1 α (CXCL12), що міститься в альфа-гранулах тромбоцитів. Цей ефект посилення міграції клітин-попередників використовується в лікуванні остеоартрозу та дефектів хряща – мікрофрактурування, тунелізація під час оперативних втручань. Відсутність вираженого і тривалого клінічного ефекту у пацієнтів з 3 стадією гонартрозу, порівняно з пацієнтами із стадією 1-2, може пояснюватись глибокими змінами в суглобових та навколосуглобових тканинах, вираженим субхондральним склерозом, трофічними розладами, що обмежують клінічну ефективність методу та стоять на заваді проліферації та міграції ММСК. Разом з тим, стимуляція регенеративних процесів навіть за такої несприятливої ситуації, дозволила досягти значного зменшення больових відчуттів, вираженості клінічної симптоматики та дозволила покращити якість життя пацієнтів.

Крім того, відомо, що судинний ендотеліальний фактор росту (vascular endothelial growth factor, VEGF) та фактор росту тромбоцитів (platelet-derived growth factor, PDGF), які в значній кількості містяться в тромбоцитах, сприяють міграції мезенхімальних стовбурових клітин, а також макрофагів та фібробластів [3, 8, 21].

У дослідженні Yin W. та ін. дійшли висновку, що за однакової концентрації тромбоцитів в LP-PRP та LR-PRP, вища концентрація лейкоцитів викликає активацію різних сигнальних шляхів регенерації [29]. На моделі остеоартрозу у лабораторних тварин LR-PRP спричиняла значне підвищення рівня прозапальних цитокінів, що негативно впливали на процеси регенерації, метаболізм хрящової тканини та нівелювали позитивний вплив факторів росту [29].

В інших дослідженнях також було продемонстровано переваги використання LP-PRP у лікуванні остеоартрозу колінного суглоба на різних стадіях та її здатність рекрутувати ММСК в процеси регенерації [7, 9, 10, 20]. Протилежні дані продемонстровані у дослідженні Oltulu I. та ін. – кращі результати було отримано у групі пацієнтів після застосування LR-PRP [23]. Однак, в даному дослідженні звертає на себе увагу клітинний склад – достовірна вища концентрація тромбоцитів у LR-PRP порівняно з LP-PRP та майже незмінна концентрація лейкоцитів у LR-PRP порівняно з початковим рівнем.

ВИСНОВКИ

Оцінка результатів лікування через 12 місяців порівняно з вихідними даними при 1-й та 2-й стадіях гонартрозу показала позитивний результат для обох груп пацієнтів із застосуванням LR-PRP та LP-PRP, а при 3-й стадії захворювання достовірного покращення вдалося досягти на строк до 6 місяців. При цьому достовірної різниці між результатами LR-PRP та LP-PRP у періодах 9-12 місяців виявлено не було.

При застосуванні LP-PRP динаміка показників якості життя протягом року носила більш плавний та поступовий характер без періодів регресу, в той час як для LR-PRP відмічали чітке достовірне короточасне зниження ефекту лікування у строк близько 6 місяців порівняно як з вихідними показниками, так і з показниками попереднього періоду при 1-й та 2-й стадії захворювання з подальшим покращенням і стабільним ефектом до 12 місяців.

СПИСОК ЦИТОВАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. *Assirelli E., Filardo G.* Effect of two different preparations of platelet-rich plasma on synoviocytes. *Knee Surg. Sports. Traumatol. Arthrosc.* 2015. **23**, № 6. P. 2690-2703. DOI: 10.1007/s00167-014-3113-3.
2. *Borregaard N.* Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity.* 2010. **33**, № 5. P. 657-70. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.11.011. PMID: 21094463.
3. *Caplan A. I., Correa D.* PDGF in bone formation and regeneration: New Insights into a Novel Mechanism Involving MSCs. *J Orthop Res.* 2011. P. 1795-1803. DOI: 10.1002/jor.21462.
4. *Chubinskaya S., Kuettnner K. E., Cole A. A.* Expression of matrix metalloproteinases in normal and damaged articular cartilage from human knee and ankle joints. *Lab Invest.* 1999. **79**, № 12. P. 1669-77. PMID: 10616215.
5. *DeLong J. M., Russell R. P., Mazzocca A. D.* Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy.* 2012. **28**, № 7. P. 998-1009 DOI: 10.1016/j.arthro.2012.04.148.
6. *Dohan Ehrenfest D. M., Rasmusson L., Albrektsson T.* Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009. **27**, № 3. P. 158-67. DOI:10.1016/j.tibtech.2008.11.009.
7. *Duif C., Vogel T., Topcuoglu F., Spyrou G., von Schulze Pellengahr C., Lahner M.* Does intraoperative application of leukocyte-poor platelet-rich plasma during arthroscopy for knee degeneration affect postoperative pain, function and quality of life? A 12-month randomized controlled double-blind trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015. **135**, № 7. P. 971-7. DOI:10.1007/s00402-015-2227-5.
8. *Eppley B. L., Woodell J. E., Higgins J.* Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2004. **114**, № 6. P. 1502-1508. DOI:10.1097/01.prs.0000138251.07040.51.
9. *Filardo G., Kon E., Di Marino A., Sessa A., Merli M., Marcacci M., et al.* Leukocyte-poor PRP application for the treatment of knee osteoarthritis. *Joints.* 2013. **1**, № 3. P.112-20.
10. *Filardo G., Previtali D., Napoli F., Candrian C., Zaffagnini S., Grassi A.* PRP injections for the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cartilage.* 2020. DOI: 10.1177/1947603520931170.
11. *Fitzpatrick J., Bulsara M. K., McCrory P. R., Richardson M. D., Zheng M. H.* Analysis of Platelet-Rich Plasma Extraction: Variations in Platelet and Blood Components Between 4 Common Commercial Kits. *Orthopaedic journal of sports medicine.* 2017. **5**, № 1. P. 1-8. DOI:org/10.1177/2325967116675272.
12. *Furman M. I., Barnard M. R., Krueger L. A., Fox M. L., Shilale E. A., Lessard D. M.* Circulating Monocyte-platelet aggregates are an early marker of acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. **38**. P. 1002-6. DOI:10.1016/s0735-1097(01)014851.
13. *Htun P., Fateh-Moghadam S., Tomandi B., Klinger K., Stellos K., Garlachs C.* Course of platelet activation and platelet-leukocyte interaction in cerebrovascular ischemia. *Stroke.* 2006. **37**. P. 2283-7. DOI: 10.1161/01.STR.0000236638.75591.61.
14. *Joseph J. E., Harrison P., Mackie I. J., Isenberg D. A.* Increased circulating plateletleukocyte complexes and platelet activation in patients with antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Brithsh J. Haematol.* 2001. **115**. P. 451-9. DOI:10.1046/j.1365-2141.2001.03101.
15. *Kikuchi N., Yoshioka T., Taniguchi Y., Sugaya H., Arai N., Kanamori A., et al.* Optimization of leukocyte-poor platelet-rich plasma preparation: a validation study of leukocyte-poor platelet-rich plasma obtained using different preparer, storage, and activation methods. *J Exp Orthop.* 2019. **6**, № 1. P. 24. DOI:10.1186/s40634-019-0190-8.
16. *Kobayashi Y., Saita Y., Nishio H., Ikeda H., Takazawa Y., Nagao M., et al.* Leukocyte concentration and composition in platelet-rich plasma (PRP) influences the growth factor and protease concentrations. *J Orthop Sci.* 2016. **21**, № 5. P. 683-9. DOI:10.1016/j.jos.2016.07.009.
17. *Kennedy M. I., Whitney K., Evans T., LaPrade R. F.* Platelet-rich plasma and cartilage repair. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018. **11**, № 4. P. 573-82. DOI:10.1007/s12178-018-9516.
18. *Lana J. F., Huber S. C., Purita J., Tambeli C. H., Santos G. S., Paulus C., et al.* Leukocyte-rich PRP versus leukocyte-poor PRP - The role of monocyte/macrophage function in the healing cascade. *J Clin Orthop Trauma.* 2019. **10**, № 1. P. 7-12. DOI:10.1016/j.jcot.2019.05.008.
19. *Leonidou A., Lepetsos P., Mintzas M., Kenanidis E., Macheras G., Tzetis M., et al.* Inducible nitric oxide synthase as a target for osteoarthritis treatment. *Expert Opin Ther Targets.* 2018. **22**, № 4. P. 299-318. DOI: 10.1080/14728222.2018.1448062.
20. *Lucarelli E., Beccheroni A., Donati D., Sangiorgi L., Cenacchi A., Del Vento A. M., et al.* Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells. *Biomaterials.* 2003. **24**, № 18. P. 3095-100. DOI:10.1016/S0142-9612(03)00114-5.
21. *Meeson R., Sanghani-Keri A., Coathup M., Blunn G.* VEGF with AMD3100 endogenously mobilizes mesenchymal stem cells and improves fracture healing. *J Orthop Res.* 2019. **37**, № 6. P. 1294-302. DOI:10.1002/jor.24164.
22. *Mickelson J. K., Lakkis N. M., Villarreal-Levy G., Hughes B. J., Smith C. W.* Leukocyte activation with platelet adhesion after coronary angioplasty: a mechanism for recurrent disease? *J Am Coll Cardiol.* 1996. **28**, № 2. P. 345-53. DOI:10.1016/0735-1097(96)00164-7.
23. *Oitulu I., Korkmaz O., Isyar M., Kara A., Bulbul A. M., Mahirogullari M.* Does the Difference in Leukocyte Concentration of PRP Affect the Short-Term Follow-Up Results in Cases Diagnosed with Early Stage Knee Osteoarthritis? *Serbian J Exp Clin Res.* 2019. DOI:10.2478/sjecr-2019-0010.
24. *Ott I., Neumann F. J., Gawaz M., Schmitt M., Schömig A.* Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina. *Circulation.* 1996. **94**, № 6. P. 1239-46. DOI: 10.1161/01.cir.94.6.1239
25. *Pifer M. A., Maerz T., Baker K. C., Anderson K.* Matrix metalloproteinase content and activity in low-platelet, low-leukocyte and high-platelet, high-leukocyte platelet rich plasma (PRP) and the biologic response to PRP by human ligament fibroblasts. *Am J Sports Med.* 2014. **42**, № 5. P. 1211-8. DOI:10.1177/0363546514524710.
26. *Singh M. V., Davidson D. C., Kiebal M., Maggirwar S. B.* Detection of circulating platelet-monocyte complexes in persons infected with human immunodeficiency virus type-1. *J Virol Methods.* 2012. **181**, № 2. P. 170-6. DOI: 10.1016/j.jviromet.2012.02.005.
27. *Stark M. A., Huo Y., Burcin T. L., Morris M. A., Olson T. S., Ley K.* Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity.* 2005. **22**, № 3. P. 285-94. DOI:10.1016/j.immuni.2005.01.011.
28. *Xie X., Zhang C., Tuan R. S.* Biology of platelet-rich plasma and its clinical application in cartilage repair. *Arthritis Res Ther.* 2014. **16**, № 1. P. 204. DOI:10.1186/ar4493.
29. *Yin W.-J., Xu H.-T., Sheng J.-G., An Z.-Q., Guo S.-C., Xie X.-T., et al.* Advantages of pure platelet-rich plasma Compared with leukocyte- and platelet-rich plasma in treating rabbit knee osteoarthritis. *Med Sci Monit.* 2016. **22**. P. 1280-90. DOI:10.12659/msm.898218.
30. *Yin W., Qi X., Zhang Y., Sheng J., Xu Z., Tao S., et al.* Advantages of pure platelet-rich plasma compared with leukocyte- and platelet-rich plasma in promoting repair of bone defects. *J Transl Med.* 2016. **14**, № 1. P. 73. DOI:10.1186/s12967-016-0825-9.
31. *Yoshida R., Murray M. M.* Peripheral blood mononuclear cells enhance the anabolic effects of platelet-rich plasma on anterior cruciate ligament fibroblasts: PBMCs and prp stimulate fibroblasts. *J Orthop Res.* 2013. **31**, № 1. P. 29-34. DOI:10.1002/jor.22183.

32. Wang S-Z., Fan W-M., Jia J., Ma L-Y., Yu J-B., Wang C. Is exclusion of leukocytes from platelet-rich plasma (PRP) a better choice for early intervertebral disc regeneration? Stem Cell Res Ther [Internet]. 2018. **9**, № 1. DOI:10.1186/s13287-018-0937-7.
33. Wojdasiewicz P., Poniatowski Ł. A., Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. Mediators Inflamm. 2014. DOI: 10.1155/2014/561459.
34. Wong V. W., Wan D. C., Gurtner G. C., Longaker M. T. Regenerative surgery: tissue engineering in general surgical practice. World J Surg. 2012. **36**, № 10. 2288-99. DOI:10.1007/s00268-012-1710-1.



СТАТТЯ НА САЙТІ
[TRANSPLANTOLOGY.ORG](https://www.transplantology.org)

Автори заявили про відсутність потенційного конфлікту інтересів щодо дослідження, авторства та/або публікації даної статті.