

Воздействие повторных внутрисуставных инъекций богатой тромбоцитами плазмы (PRP) на клинические результаты раннего остеоартрита коленного сустава

Альберто Гобби (Alberto Gobbi) • Днианеш Лад (Dnyanesh Lad) • Георгиос Карнатзикос (Georgios Karnatzikos)

Получено: 11 октября 2013 года/Утверждено: 2 апреля 2014 года

(с) «Шпрингер-Ферлаг» (Springer-Verlag), Берлин, Хайдельберг, 2014 год

Тезисы

Цель: Оценить результат внутрисуставных инъекций богатой тромбоцитами плазмы (PRP) в колено у пациентов с остеоартритом (ОА) на ранних стадиях и определить, повлияет ли циклическое применение доз препарата на конечный результат.

Методы: Это проспективное, рандомизированное исследование. В нем участвовали 93 пациента (119 коленей) с последующим наблюдением в течение минимум 2 лет. Пятьдесят коленей были рандомизированно выбраны до выполнения первой инъекции; проведение второго цикла запланировано через 1 год. Цикл включал три инъекции, каждая выполнялась с интервалом в месяц. Результат оценивался с помощью Шкалы оценки исхода травмы и остеоартроза коленного сустава (KOOS), визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), систем оценок Тегнера (Tegner) и Маркса (Marx). Результаты регистрировались до выполнения первой инъекции и затем в 12, 18 и 24 месяца.

Результаты: В динамике имелось значительное улучшение по всем показателям по сравнению со значением при предварительном лечении ($p < 0,001$). Через 12 месяцев обе группы продемонстрировали схожее и значительное улучшение. Через 18 месяцев, за исключением KOOS (Симптомы) и показателя Тегнера, в обеих группах по всем показателям было продемонстрировано значительное различие в пользу пациентов, у которых проводился второй цикл ($p < 0,001$). Через 2 года в обеих группах показатели снизились, но оставались выше значения при предварительном лечении. Значительное различие между группами пациентов отсутствовало несмотря на то, что пациенты, проходившие оба цикла лечения, демонстрируют более высокие значения по всем показателям.

А. Гобби (почтовый адрес) • Д. Лад • Г. Карнатзикос

Международный фонд биомедицинских исследований в области артроскопической и ортопедической хирургии (OASI), Италия, 20133, Милан, Виа Амадео, 24 (Via Amadeo 24, 20133 Milan, Italy)

Эл. почта: gobbi@cartilagedoctor.it

Д. Лад

Эл. почта: dnyaneshlad@gmail.com

Г. Карнатзикос

Эл. почта: giokarnes@gmail.com

Опубликовано онлайн: 20 апреля 2014 года

Заключение: Внутрисуставные инъекции PRP в колено при симптоматических ранних стадиях ОА являются действенным методом лечения. Через 12 месяцев наблюдается значительное уменьшение боли и улучшение функции, и при повторении лечения

ежегодно можно наблюдать дальнейшее улучшение через 18 месяцев. Несмотря на то, что положительный эффект плохо поддерживается во 2 год, результаты обнадеживающие по сравнению с функцией до предварительного лечения.

Уровень доказательности II.

Ключевые слова: богатая тромбоцитами плазма • остеоартрит • колено • дозировка • циклическая терапия

Введение

Остеоартрит (ОА) оказывает значительное воздействие на функцию и независимость, и согласно оценке в 2012 году поразил 27 миллионов американцев [41]. Хирурги-ортопеды, врачи и ревматологи всего мира обеспокоены вопросами лечения ОА на ранней стадии той у группы населения, которая на сегодняшний день слишком молода или находится в хорошей физической форме, чтобы подвергаться полной замене коленного сустава.

В 2007 году богатая тромбоцитами плазма (PRP) была определена базой данных Медицинских предметных рубрик как ограниченный объем плазмы, содержащей концентрированные тромбоциты (минимум 200 000 тромбоцитов/мкл), факторы роста которых ускоряют заживление ран и регенерацию. Внутрисуставные инъекции аутологичной PRP при хрящевых поражениях применялись в течение многих лет с обнадеживающими на сегодняшний день предварительными результатами [17,33, 42].

Они основываются на внутрисуставной доставке аутологичных препаратов, обогащенных тромбоцитами, содержащих большой пул факторов роста (ФР) и белки, накопленные в альфа-гранулах и тромбоцитах. Эти ФР и белки вовлечены в механизмы восстановления тканей, и участвуют в регуляции суставного хряща [40]. Они направлены на стимулирование регенерации и замещения поврежденного хряща, который неспособен к восстановлению, учитывая его аваскулярную, аневральную и гипоклеточную природу.

Различные факторы роста (тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий ростовой фактор бета, факторы роста эндотелия сосудов), эндостатины, тромбоцитарный фактор 4, ангиопоэтины и тромбоспондин-1 вырабатываются в результате активации тромбоцитов, и они вовлечены в процесс заживления [2]. Более того, установлено, что тромбоциты обладают анальгезирующими свойствами за счет высвобождения активируемых протеазами рецепторов 4 пептидов [3]. Тем не менее, PRP содержит не только тромбоциты, но также плазму с фибрином и другими факторами роста, которые влияют на заживление. «Терапевтическая доза» PRP рассматривается в диапазоне, превышающем нормальное количество тромбоцитов минимум в 2-6 раз [12, 26].

Почти во всех ранее опубликованных данных относительно инъекций PRP при ОА на ранних стадиях имелись короткие периоды последующего наблюдения, до 12 месяцев. Необходимы исследования с более длительными периодами последующего наблюдения, и должен быть установлен более определенный терапевтический режим дозирования. Дозировка важна, чтобы понять действительный потенциал PRP, которая является перспективным лечением ОА на ранних стадиях и потенциальным средством отсрочить или совсем избежать процедуры поверхностного протезирования металлическим протезом. Ранее ни одно исследование не рассматривало клинических результатов применения внутрисуставных инъекций аутологичной PRP в колено при ОА на ранних стадиях.

Целью данного исследования являлась оценка клинического воздействия внутрисуставных инъекций PRP в колено при ОА на ранних стадиях в отношении боли, качества жизни, или восстановления активности. Также целью было определить, может

ли ежегодное лечение с применением внутрисуставных инъекций аутологичной PRP в колено улучшить конечный результат.

Гипотезой являлось то, что три внутрисуставных инъекции PRP с промежутками в месяц, повторяющиеся ежегодно, могли бы улучшить результат конечного последующего наблюдения по сравнению с группой, в которой лечение не повторялось.

Материалы и методы

Это проспективное, рандомизированное исследование, инициированное в 2009 году. Из 319 пациентов 93 (119 коленей) удовлетворяли критериям включения. Они получали внутрисуставные инъекции аутологичной богатой тромбоцитами плазмы (PRP) (Regen ACR-C, «Реген Лаб» (Regen Lab), Швейцария) в колено при ОА на ранних стадиях (оценка по шкале Келлгрена-Лоуренса (Kellgren-Lawrence): 1-2) [21], систематически в последующем наблюдались в течение минимум 2 лет с момента начала лечения. Все пациенты занимались активными видами спорта (бег трусцой, плавание, лыжи, велосипед, ходьба или горный туризм) на непрофессиональном уровне, появление симптомов отмечалось в течение предшествующих 3 лет.

Критерии включения

В исследование были включены пациенты с симптоматическим ОА коленей (оценка по шкале Келлгрена-Лоуренса: 1-2 по рентгенограммам) в возрасте от 40 до 65 лет, с индексом массы тела (ИМТ) <30, со стабильными коленными суставами, без смещения или плохого скольжения надколенника. Дополнительными критериями включения были: сильная боль, не ослабевающая при применении противовоспалительных препаратов даже через 3 месяца, нормальные результаты анализа крови и коагулограмма (тромбоциты в пределах от 150 000 до 450 000 мкл), пациенты, у которых не проводилось операционное вмешательство на пораженном коленном суставе в течение 2 лет до первой инъекции, а также имеющие показатели ноль, черта или 1+ экссудата по шкале оценок нагрузочной пробы [37].

Критерии исключения

В исследование не включались пациенты с диагнозом ОА трех частей коленного сустава, ревматоидным артритом или сопутствующим тяжелым ОА бедренного сустава. Предшествующая высокая остеотомия большеберцовой кости или операция по трансплантации хряща, экссудат коленного сустава степени 2+ и 3+ (требуется аспирация) на основании нагрузочной пробы, заболевания крови, системные метаболические нарушения, иммунодефицит, гепатит В или С, ВИЧ-положительный статус, местная или системная инфекция, прием внутрь антитромбоцитарных лекарственных препаратов в течение 7 дней до инъекции и лечение с применением внутрисуставных и пероральных кортикостероидов в течение 3 месяцев до первой инъекции рассматривались как критерии для исключения.

Те пациенты, которые соответствовали критериям включения, получали минимум 1 цикл лечения с применением внутрисуставной инъекции PRP в пораженное колено. Цикл состоял из трех инъекций, каждая выполнялась с интервалом в месяц. Тридцать восемь пациентов (50 коленей) были рандомизированно отобраны на основании сгенерированных компьютером случайных чисел (Анализ исследования (с) 1997-2013 гг. Г. Урбаниак (G. Urbaniak) и С. Плоус (S. Plous)) до выполнения первой инъекции с целью проведения второго цикла через 1 год. Между циклами пациенты не будут получать никаких других внутрисуставных или пероральных лекарственных

препаратов, за исключением ацетаминофена по мере необходимости. При каждом последующем наблюдении пациентов опрашивали относительно употребления болеутоляющих средств и альтернативных видов лечения. Все пациенты проходили физиотерапию в одном центре с применением одного протокола в течение 4 недель, начиная с 1 недели после первой инъекции для улучшения силы четырехглавых мышц и диапазона движения.

Рентгенографическая оценка перед лечением включала рентгенографию в положении стоя в передней и задней проекциях для получения снимков ног (включая бедренные и голеностопные суставы), коленей в положении стоя в переднезадней/латеральной проекциях, проекции пателлофemorальной связки в горизонтальной плоскости и в положении стоя с согнутым под углом 45° коленом, и магнитно-резонансное исследование.

Перед началом лечения выполнялись обычные исследования крови, включая общий анализ крови, коагулограмму и проверку на передаваемые заболевания (ВИЧ, поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg)).

Приготовление PRP

Из локтевой вены забирали восемь миллилитров крови и центрифугировали в течение 5 минут с относительной центробежной силой (ОЦС) 1500 г и 3500 оборотов в минуту в соответствии с рекомендациями производителя. В данной системе второй процесс центрифугирования не использовался. Центрифугирование всей венозной крови целиком имеет преимущества градиентов переменной плотности компонентов крови для концентрации тромбоцитов. Эритроциты, которых чрезвычайно много, остаются в виде осажженного клеточного слоя на дне контейнера центрифуги. Над ним лейкоцитарная пленка из белых кровяных телец, тогда как тромбоциты достигают самой высокой концентрации в плазме, непосредственно над лейкоцитарной пленкой, и их концентрация понижена по направлению к верхнему слою плазмы. После центрифугирования возвращение тромбоцитов к норме составило $>80\%$ (увеличение в два раза), и общая концентрация лейкоцитов была ниже нормального специфического уровня деплеции гранулоцитов $>95\%$ (большинство восстановленных мононуклеаров 75% лимфоцитов; 50% моноцитов) в 4 мл PRP. Обедненная лимфоцитами PRP (LP-PRP) была получена в соответствии с классификацией Дохана Эренфеста (Dohan Ehrenfest) [11], тогда как это составило P2 В-бета по классификации PAW (на основании 3 компонентов: абсолютное число тромбоцитов, способ активации, наличие/отсутствие лейкоцитов) [9]. Шприц наполнялся PRP, и с соблюдением стерильных асептических мер предосторожности применялось охлаждающее кожную местное анестезирующее средство до проведения внутрисуставного введения с супрапателлярным доступом. PRP была активирована *in vivo*, когда тромбоциты подвергались воздействию коллагена или фактора фон Виллебранда (von Willebrand), которые приводили к их агрегации. После лечения пациентам разрешалась нагрузка, и рекомендовалось местное прикладывание льда на 20 минут каждые 2-3 часа в течение 24 часов. В течение 48 часов не рекомендовалась интенсивная физическая нагрузка на колено.

Показатели

Результат после лечения оценивался с помощью Шкалы оценки исхода травмы и остеоартроза коленного сустава (KOOS) [32], визуальной аналогово шкалы (ВАШ), (от 0 = отсутствие боли, до 10 = самая сильная боль) [7], систем оценок Тегнера [38] Маркса [25], которые регистрировались с помощью опросников, заполняемых

пациентами до выполнения первой инъекции и затем через 12, 18 и 24 месяца последующего наблюдения. Данные регистрировались в базе данных результатов ортопедического лечения SOCRATES™ (2012 г., «Ортолинк ПТИ Лтд.» (Ortholink PTY Ltd.)).

Институтский наблюдательный совет одобрил исследование (Итальянская ассоциация солидарности между народами (AISPO) Сан-Рафаэле в Милане, Италия, протоколом номер 20081203/14). Дата одобрения 12 ноября 2008 года. До включения в исследование все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся независимым специалистом по статистике с использованием ПО SPSS (SPSS 17.0, SPSS, США, Иллинойс, Чикаго (Chicago, IL, USA)). Была составлена общая линейная модель для теста повторных измерений с целью исследования временных изменений непрерывных переменных (KOOS, Маркс, ВАШ) для всех пациентов в каждой оцениваемой подгруппе. Оцениваемыми факторами являлось «число циклов», также сообщалось и *p*-значение Гринхаус-Гайсер (Greenhouse-Geisser). Выполнялся апостериорный анализ с корректировкой Бонферрони (Bonferroni) для попарных сравнений в течение времени с целью исследования улучшений и ухудшений для каждой переменной и между подгруппами. Непараметрический критерий Фридмана выполнялся для определения различий с поправкой на время порядковых переменных (Тегнер), и применялся непараметрический ранговый критерий Уилкоксона (Wilcoxon) в качестве апостериорного с корректировкой Бонферрони статистически значимого уровня. Для исследования различия в улучшении между оцениваемыми подгруппами использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Анализ модифицированного контингента в зависимости от назначенного лечения выполнялся для изначально рандомизированных терапевтических групп с целью исключения искажения в связи с переходом. Сообщаемые *p*-значения являются двусторонними с 0,05 альфа-уровнем указываемой значимости.

Результаты

Две группы с лечением циклами были одного пола (не значительно (н.з.)), возраста (н.з.), имели одинаковый ИМТ (н.з.) и последующее наблюдение (н.з.). Демографические данные описаны в Таблице 1. В заключительный период последующего наблюдения было семьдесят девять пациентов (102 колена): 51 пациент (69 коленей) в группе с применением одного цикла (группа 1) и 28 пациентов (33 колена) в группе с применением двух циклов (группа 2). В первый год последующего наблюдения 14 пациентов (17 коленей) из группы 2 продемонстрировали значительное симптоматическое улучшение; у этих пациентов не возникла необходимость в применении второго цикла. Поскольку они получили полный цикл инъекций, они оставались в исследуемой группе, но результаты сообщались с пациентами в группе 1. Чтобы уменьшить любые искажения, порожденные таким переходом, выполнялся анализ модифицированного контингента в зависимости от назначенного лечения. Различий между сообщаемыми результатами и оцененными данными выявлено не было (н.з.). С четырнадцатью пациентами (17 коленей) из группы 1 был утрачен контакт для последующего наблюдения или они были исключены. Не считая 10

пациентов, которые перешли в группу 1, во 2 группе не было пациентов, контакт с которыми был утрачен для последующего наблюдения (Рис. 1).

Имелось значительное улучшение по всем показателям (KOOS, ВАШ, Тегнер и Маркс) на каждом периоде последующего наблюдения по сравнению со значением при предварительном лечении ($p < 0,001$). При сравнении эффекта от лечения циклами в 12 месяцев обе группы продемонстрировали схожее и значительное улучшение. Тем не менее, результаты через 18 месяцев продемонстрировали существенное различие между двумя группами с

Таблица 1

Демографические данные

Значения, представленные в виде среднего показателя \pm стандартное отклонение (СО)

Группы	Число мужчин (колени)	Число женщин (колени)	Возраст (диапазон 40–65 лет)	Индекс массы тела (ИМТ)	Последующее наблюдение (года)
1 цикл	30 (41)	21 (28)	54,8 \pm 1,1	24,3 \pm 0,2	2,1 \pm 0,2
2 цикл	20 (24)	8 (9)	54,3 \pm 1,4	24,7 \pm 0,3	2,2 \pm 0,2

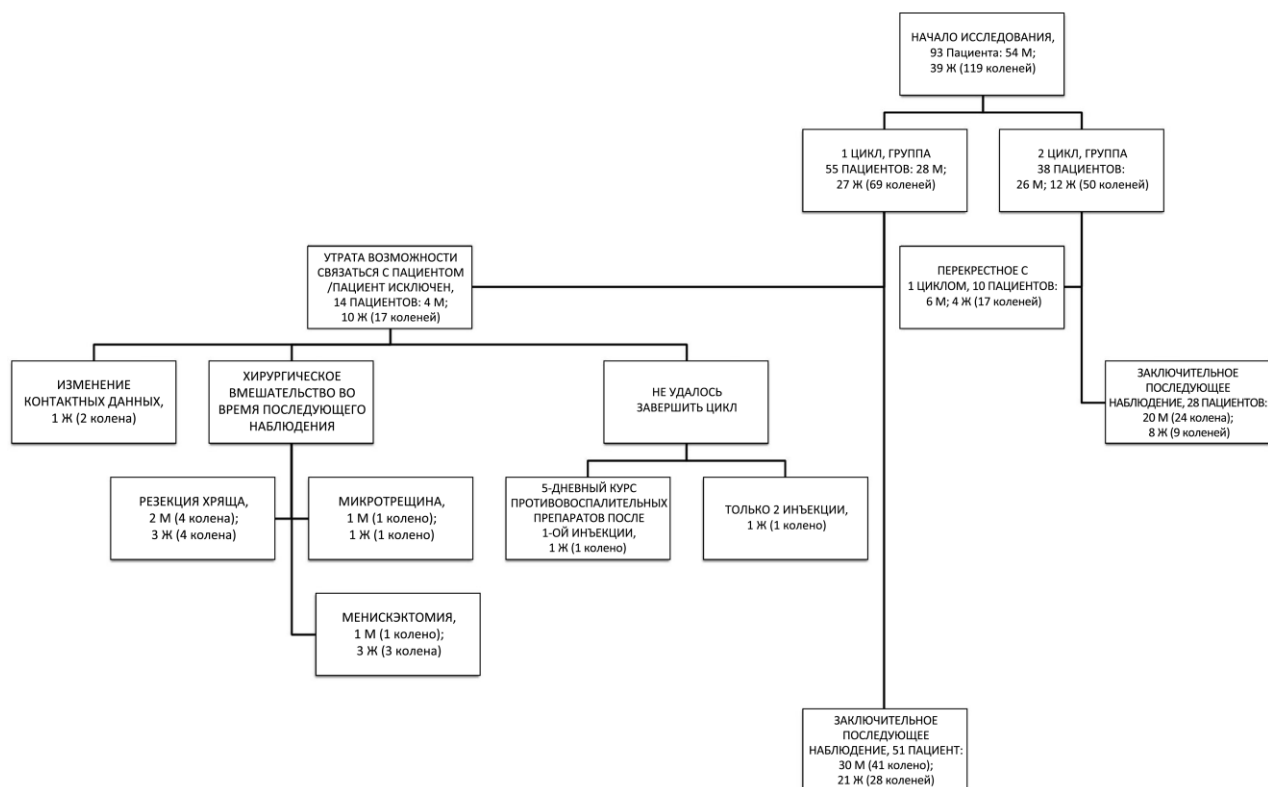


Рисунок 1 Схема, показывающая обследуемую группу пациентов, включенных в исследование и их распределение, а также случаи, в которых утрачена возможность связаться с пациентом, и случаи исключения. М – мужчины, Ж – женщины

большим улучшением результатов у пациентов, которые получали второй цикл лечения инъекциями ($p < 0,001$). Только два значения, которые значительно не различались между группами через 18 месяцев, были симптомы субшкалы KOOS и показатель Тегнер.

Во 2 год последующего наблюдения показатели в обеих группах снизились по сравнению со значением через 18 месяцев. Тем не менее, среднее значение в обеих группах оставалось значительно выше значения при предварительном лечении. Значительного различия между показателями в двух группах не выявлялось, несмотря на то, что у пациентов в группе 2 по всем показателям были более высокие значения (Рис. 2; Таблица 2).

Дискуссия

Наиболее важным результатом данного исследования является то, что внутрисуставные инъекции PRP могут улучшать функциональные результаты и снижать боль у пациентов с ОА коленного сустава на ранней стадии, а повторения трех таких инъекций ежегодно может улучшить результаты лечения. Положительный эффект пика лечения через 6 месяцев инъекций и последующее снижение, а также исход лечения остаются значительно выше значений при предварительном лечении даже через 24 месяца после лечения.

Во многих случаях PRP применяется вместе с другими методами биологической аугментации, такими как мезенхимальные стволовые клетки [6, 15, 16, 18] или биоконструкционные каркасы [10, 35], затрудняющими оценку чистого вклада PRP в исход лечения. Данное исследование изучало PRP в качестве изолированного фактора при лечении ОА на ранних стадиях. Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* изучали воздействие PRP на суставной хрящ [1, 4, 5, 24, 27, 28, 30, 34, 36], но, ни одно исследование не рассматривало результат после лечения с применением PRP циклами. Противоречивые результаты наблюдались даже в исследованиях *in vivo*. Серра и др. (Serra et al.) [34]

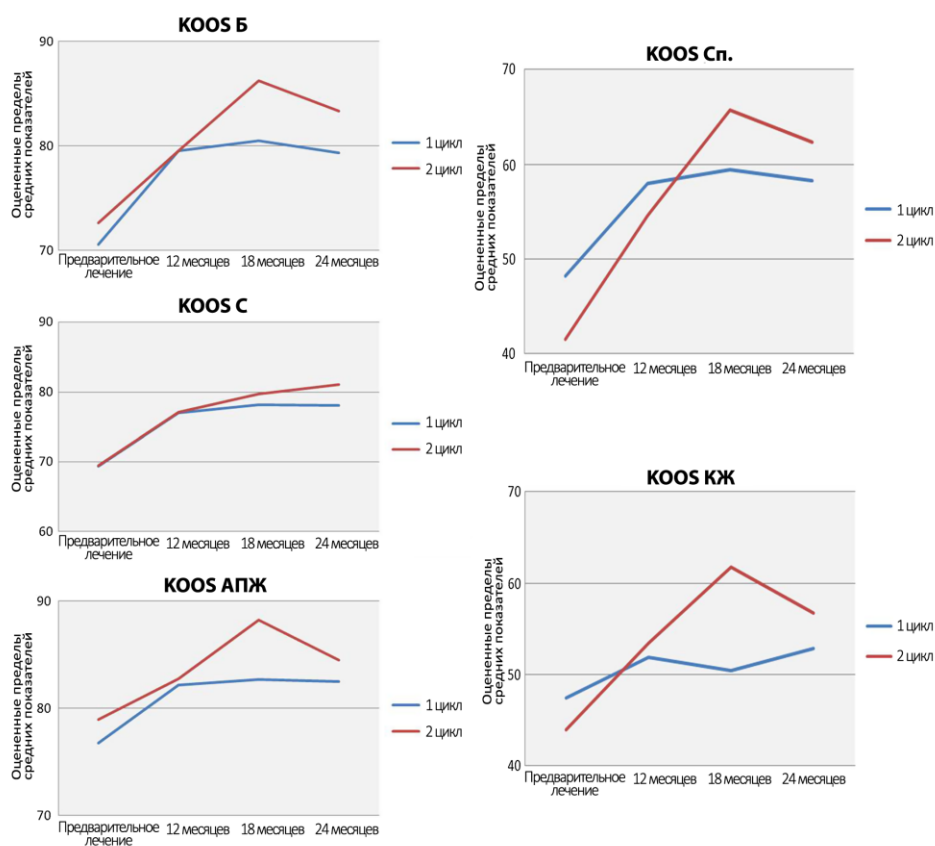


Рисунок 2 Вариации оценки по Шкале оценки исхода травмы и остеоартроза коленного сустава (KOOS) в ходе исследования при каждом последующем наблюдении. Значительное улучшение показателей наблюдается в обеих группах в первый год, улучшение продолжается до 18 месяцев у тех пациентов, которые проходили 2 цикл

лечения. Ко 2 году даже у данных пациентов наблюдается ухудшение результатов, несмотря на то, что конечное среднее значение выше среднего значения при предварительном лечении и в 1 год. KOOS: Б – боль, С – симптомы, АПЖ – активность повседневной жизни, Сп. – спорт, КЖ – качество жизни.

использовали 24 кролика-альбиноса Новозеландской породы в контрольном исследовании, но так и не продемонстрировали значительного различия, когда PRP

применялась для лечения полнослойных хрящевых поражений. С другой стороны, гистологические данные восстановления хряща были продемонстрированы после только 4 недель у крыс и овец с иммунодефицитом [27, 28] в отношении улучшения жесткости хряща, обосновывая дальнейшие исследования метода клинического использования PRP. Предыдущие клинические исследования предполагают, что PRP является эффективным краткосрочным (от 6 недель до 6 месяцев) лечением при поражении хряща, но имеется очень мало рандомизированных контрольных исследований (РКИ). Среди клинических исследований, в недавно опубликованном РКИ Патель и др. (Patel et al.) [31] сравнили результат через 6 недель, 3 месяца и 6 месяцев после однократной и повторной инъекции PRP при ОА, появился результат на ранней стадии по сравнению с контрольной группой. Они сделали вывод, что при применении PRP имелось значительное улучшение показателей по индексу выраженности остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастера (WOMAC) во все периоды последующего наблюдения. При этом не наблюдалось разницы между однократными и повторными инъекциями. В проспективном исследовании (50 пациентов) Харт и др. (Hart et al.) [19] применяли девять инъекций в 1 год с целью оценить, может ли PRP улучшить регенерацию хряща тибιοфemorального участка коленного сустава. Они сообщали об улучшении по всем показателям через 12 месяцев, но отсутствии значимой регенерации хряща. Торреро и др. (Torrero et al.) [39] в проспективном исследовании включали пациентов в возрасте 18-65 лет и сообщали о значительном улучшении показателей по шкале KOOS и ВАШ после применения однократной инъекции в течение 6 месяцев после лечения.

Таблица 2. Средние значения \pm стандартное отклонение (СО) показателей ВАШ, Маркс и Тегнер в период последующего наблюдения

Показатель	Группа	Предварительное лечение	12 месяцев	P-значение	18 месяцев	P-значение	24 месяца	P-значение
ВАШ	1	4,2 \pm 1,8	2,8 \pm 1,7	н.з.	2,9 \pm 1,8	<0,001	2,6 \pm 1,8	н.з.
	2	4,3 \pm 2,2	3,2 \pm 2,2		1,9 \pm 1,6		2,1 \pm 1,7	
Маркс	1	3,7 \pm 3,6	4,0 \pm 3,6	н.з.	5,07 \pm 4,2	<0,001	5,96 \pm 4,8	н.з.
	2	4,7 \pm 3,7	5,8 \pm 4,3		6,03 \pm 3,9		6,88 \pm 4,2	
Тегнер	1	2,9 \pm 1,5	3,1 \pm 1,3	н.з.	3,44 \pm 1,3	н.з.	3,68 \pm 1,4	н.з.
	2	3,4 \pm 1,6	3,2 \pm 1,4		3,63 \pm 1,2		3,87 \pm 1,3	

Значения представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение (СО)

Группы 1: один цикл; 2: два цикла

ВАШ: Визуальная аналоговая шкала, н.з. - незначительно

Значительное улучшение ($p < 0,001$) по всем показателям в конце 12 месяцев. P-значения представляют сравнения между циклами.

В нашем предыдущем исследовании [17] было показано значительное улучшение по оценкам шкал Международного комитета по документации обследования коленного сустава (IKDC), KOOS, ВАШ, Тегнера и Маркса через 12 месяцев последующего наблюдения после применения двух инъекций с интервалом в месяц. Мы также выявили, что пациенты, которые ранее подверглись хирургическим вмешательствам на основании повреждений хряща (например, в случае стирания или микротрещины), и у которых при обращении симптомы не прекращались, демонстрировали благоприятный исход, показывающий эффективность PRP как дополнительной терапии. Предварительные отчеты и результаты лечения с применением PRP почти во всех

исследованиях были обнадеживающими. Тем не менее, последующее наблюдение в большинстве исследований составляло от 5 недель до 12 месяцев. Филардо и др. (Filardo et al.) [14] сравнивали метод одного центрифугирования с методом двух при приготовлении PRP в исследовании с участием 144 пациентов, демонстрирующих значительное улучшение в обеих группах (лучшие результаты демонстрировали пациенты в более молодом возрасте). В сравнительном исследовании по оценке эффективности PRP и гиалуроновой кислоты у 150 пациентов в течение 6 месяцев Кон и др. (Kon et al.) [23] продемонстрировали улучшение показателей по шкале IKDC и ВАШ в обеих группах через 2 и 6 месяцев с лучшими результатами в группе с применением PRP. В проспективном исследовании с участием 91 пациента сообщалось о последующем наблюдении в течение 24 месяцев [13, 22]; пациенты получали три внутрисуставные инъекции PRP с интервалами в месяц; все показатели ухудшились через 2 года при значительно более низких уровнях объективного показателя IKDC, субъективных показателей и показателей Европейского опросника ВАШ (EQ-VAS) в отношении оценки через 12 месяцев (объективный показатель IKDC снизился с 67 до 59 % здоровых и почти здоровых коленных суставов; субъективный показатель IKDC снизился с 60 до 51 %, несмотря на то, что они оставались выше, чем на исходном уровне). Янг и др. (Jang et al.) [20] продемонстрировали ухудшение показателей в течение самого 1-го года. В отличие от других исследований наши результаты продемонстрировали плато по результатам через 1 год у пациентов, получающих один цикл лечения и ухудшение через 18 месяцев после 1-й инъекции, когда лечение повторялось ежегодно. Тем не менее, результаты заключительного периода последующего наблюдения по-прежнему оставались выше, чем значения при предварительном лечении в обеих группах, и также были выше, чем значения, полученные в группе 1. Тем не менее, это различие не являлось статистически значимым. Полученные данные можно объяснить следующими условиями: факторы, содержащиеся в PRP, могут ингибировать главным образом катаболические цитокины, оказывающие воздействие на суставной хрящ: интерлейкин 1 бета (IL-1 β) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). Выработка этих ферментов контролируется нуклеарным фактором транскрипции к β (NF-к β). Несмотря на то, что PRP не воздействует непосредственно на NF-к β , факторы, содержащиеся в альфа-частицах и высвобождаемые при активации тромбоцитов, могут препятствовать эффекту NF-к β -опосредованного распада хряща [1, 8]. Поскольку инъекции применялись с интервалами в месяц, анти-цитокинетический эффект может быть продлен и, возможно, усугублен, что объясняет улучшенные показатели даже через 12 месяцев. Распад хряща потенциально замедляется, и применение второго цикла инъекций может в дальнейшем улучшить симптоматическую реакцию.

Настоящее исследование является проспективным, рандомизированным исследованием ранее не исследованной темы, что является его сильной стороной. Исследуемая группа большая с однородной популяцией пациентов. Были установлены строгие критерии включения и исключения, чтобы уменьшить любые искажения. Несмотря на то, что результаты были полностью субъективны, были предприняты все усилия, чтобы исключить возможные факторы, искажающие результаты. При обзоре литературы было очевидно, что не существовало единообразных показаний, по которым применялась PRP. Несмотря на то, что внутрисуставные инъекции PRP в колено применялись при дегенеративных поражениях хряща, возраст группы, включенной в предыдущие исследования, находился в диапазоне 18-81 год [29, 39]. Это исследование включало только пациентов в возрасте от 40 до 65 лет, которые не были профессиональными спортсменами, чтобы оценить искажения, которые могут возникать по причине крайних возрастов. Подробное описание PRP и метода ее приготовления было описано

для того, чтобы позволить будущие дополнительные исследования и сравнение между различными видами PRP и методами приготовления.

Ограничения исследования состояли в том, что после лечения невозможно было получить изображения магнитно-резонансной томографии (МРТ) и артроскопии каждого пациента, а также невозможно было получить результаты биопсии для оценки статуса заживления хряща. В начале исследования выполнение второго цикла инъекций было назначено для 50 коленных суставов, но в конце 1 года 10 пациентов (17 коленей) переходили из группы 2 в группу 1, значительно уменьшая число пациентов в группе 2. Это могло явиться причиной искажения в полученных данных, но оказалось незначительным для анализа на основании назначенного лечения. Контрольная группа плацебо могла бы обеспечить ключевую составляющую в данном исследовании. Тем не менее, поскольку оно предполагалось как 2-летнее исследование для пациентов с симптоматическим ОА на ранних стадиях, этический комитет посчитал неэтичным оставить какую-либо группу пациентов в группе плацебо без предоставления лечения.

Заключение

Внутрисуставные инъекции PRP в колено при симптоматическом ОА на ранних стадиях являются действенным методом лечения. Через 12 месяцев наблюдается значительное уменьшение боли и улучшение функции, и при повторении лечения ежегодно можно наблюдать дальнейшее улучшение через 18 месяцев. Положительный эффект плохо поддерживается во 2 год, результаты обнадеживающие по сравнению с функцией до предварительного лечения.

Благодарность. Мы бы хотели поблагодарить Андреа Примо (Andrea Primo) за оказанное содействие в выполнении статистического анализа.

Конфликт интересов. У авторов отсутствует конфликт интересов для заявления.

Список литературы

1. Abrams GD, Frank RM, Fortier LA, Cole BJ (2013) Platelet-rich plasma for articular cartilage repair. *Sports Med Arthrosc* 21:213–219
2. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT (2004) Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 91:4–15 (Review)
3. Asfaha S, Cenac N, Houle S, Altier C, Papez MD, Nguyen C, Steinhoff M, Chapman K, Zamponi GW, Vergnolle N (2007) Protease-activated receptor-4: a novel mechanism of inflammatory pain modulation. *Br J Pharmacol* 150:176–185
4. Bendinelli P, Matteucci E, Dogliotti G, Corsi MM, Banfi G, Maroni P, Desiderio MA (2010) Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- κ B inhibition via HGF. *J Cell Physiol* 225:757–766
5. Browning SR, Weiser AM, Woolf N, Golish SR, SanGiovanni TP, Scuderi GJ, Carballo C, Hanna LS (2012) Platelet-rich plasma increases matrix metalloproteinases in cultures of human synovial fibroblasts. *J Bone Joint Surg Am* 94:e1721–e1727
6. Buda R, Vannini F, Cavallo M, Grigolo B, Cenacchi A, Giannini S (2010) Osteochondral lesions of the knee: a new one-step repair technique with bone-marrow-derived cells. *J Bone Joint Surg Am* 92(Suppl 2):2–11
7. Carlsson AM (1983) Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the Visual Analogue Scale. *Pain* 16:87–101
8. Chen LX, Lin L, Wang HJ, Wei XL, Fu X, Zhang JY, Yu CL (2008) Suppression of early experimental osteoarthritis by in vivo delivery of the adenoviral vector-mediated NF- κ Bp65-specific siRNA. *Osteoarthr Cartil* 16:174–184
9. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD (2012) Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy* 28:998–1009
10. Dhollander AA, De Neve F, Almqvist KF, Verdonk R, Lambrecht S, Elewaut D, Verbruggen G, Verdonk PC (2011) Autologous matrix-induced chondrogenesis combined with platelet-rich plasma gel: technical description and a five pilot patients report. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 19:536–542
11. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T (2009) Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 27:158–167
12. Everts PA, Knape JT, Weibrich G, Schoenberger JP, Hoffmann J, Overvest EP, Box HA, van Zundert A (2006) Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J Extra Corpor Technol* 38:174–187 (Review)
13. Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M (2011) Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 19:528–535

14. Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz MT, Vaccaro F, Guitaldi R, Di Martino A, Cenacchi A, Fornasari PM, Marcacci M (2012) Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single- versus double-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20:2082–2091
15. Giannini S, Buda R, Vannini F, Cavallo M, Grigolo B (2009) One-step bone marrow-derived cell transplantation in talar osteochondral lesions. *Clin Orthop Relat Res* 467:3307–3320
16. Gobbi A, Bathan L (2009) Biological approaches for cartilage repair. *J Knee Surg* 22:36–44 (Review)
17. Gobbi A, Karnatzikos G, Mahajan V, Malchira S (2012) Platelet-rich plasma treatment in symptomatic patients with knee osteoarthritis: preliminary results in a group of active patients. *Sports Health* 4:162–172
18. Gobbi A, Karnatzikos G, Sankineani SR (2014) One-step surgery with multipotent stem cells for the treatment of large full-thickness chondral defects of the knee. *Am J Sports Med* 42:648–657
19. Hart R, Safi A, Komza'k M, Jajtner P, Puskeiler M, Hartova' P (2013) Platelet-rich plasma in patients with tibiofemoral cartilage degeneration. *Arch Orthop Trauma Surg* 133:1295–1301
20. Jang SJ, Kim JD, Cha SS (2013) Platelet-rich plasma (PRP) injections as an effective treatment for early osteoarthritis. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 23:573–580
21. Kellgren JH, Lawrence JS (1957) Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 16:494–502
22. Kon E, Buda R, Filardo G, Di Martino A, Timoncini A, Cenacchi A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M (2010) Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 18:472–479
23. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M (2011) Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy* 27:1490–1501
24. Kru'ger JP, Hondke S, Endres M, Pruss A, Siclari A, Kaps C (2012) Human platelet-rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells. *J Orthop Res* 30:845–852
25. Marx RG, Stump TJ, Jones EC, Wickiewicz TL, Warren RF (2001) Development and evaluation of an activity rating scale for disorders of the knee. *Am J Sports Med* 29:213–218
26. Mazucco L, Balbo V, Cattana E, Guaschino R, Borzini P (2009) Not every PRP-gel is born equal. Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations: fibrinet, RegenPRP-Kit, Plateletex and one manual procedure. *Vox Sang* 97:110–118
27. Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K, Ota S, Li H, Meszaros LB, Usas A, Nagamune K, Gharaibeh B, Fu FH, Huard J (2013) The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair. *Osteoarthr Cartil* 21:175–185
28. Milano G, Deriu L, Sanna Passino E, Masala G, Manunta A, Postacchini R, Saccomanno MF, Fabbriani C (2012) Repeated platelet concentrate injections enhance reparative response of microfractures in the treatment of chondral defects of the knee: an experimental study in an animal model. *Arthroscopy* 28:688–701
29. Napolitano M, Matera S, Bossio M, Crescibene A, Costabile E, Almolla J, Almolla H, Togo F, Giannuzzi C, Guido G (2012) Autologous platelet gel for tissue regeneration in degenerative disorders of the knee. *Blood Transfus* 10:72–77
30. Park SI, Lee HR, Kim S, Ahn MW, Do SH (2012) Time-sequential modulation in expression of growth factors from platelet-rich plasma (PRP) on the chondrocyte cultures. *Mol Cell Biochem* 361:9–17
31. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A (2013) Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med* 41:356–364
32. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynon BD (1998) Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)—development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther* 28:88–96
33. Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B (2010) Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 89:961–969
34. Serra CI, Soler C, Carillo JM, Sopena JJ, Redondo JI, Cugat R (2013) Effect of autologous platelet-rich plasma on the repair of full-thickness articular defects in rabbits. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 21:1730–1736
35. Siclari A, Mascaro G, Gentili C, Cancedda R, Boux E (2012) A cell-free scaffold-based cartilage repair provides improved function hyaline-like repair at one year. *Clin Orthop Relat Res* 470:910–919
36. Spreafico A, Chellini F, Frediani B, Bernardini G, Niccolini S, Serchi T, Collodel G, Paffetti A, Fossombroni V, Galeazzi M, Marcolongo R, Santucci A (2009) Biochemical investigation of the effects of human platelet releasates on human articular chondrocytes. *J Cell Biochem* 108:1153–1165
37. Sturgill LP, Snyder-Mackler L, Manal TJ, Axe MJ (2009) Interrater reliability of a clinical scale to assess knee joint effusion. *J Orthop Sports Phys Ther* 39:845–849
38. Tegner Y, Lysholm J (1985) Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. *Clin Orthop Relat Res* 198:43–49
39. Torrero JI, Aroles F, Ferrer D (2012) Treatment of knee chondropathy with platelet rich plasma. Preliminary results at 6 months of follow-up with only one injection. *J Biol Regul Homeost Agents* 26(2 Suppl 1):71S–78S
40. Ulrich-Vinther M, Maloney MD, Schwarz EM, Rosier R, O'Keefe RJ (2003) Articular cartilage biology. *J Am Acad Orthop Surg* 11:421–430 (Review)
41. Van Manen MD, Nace J, Mont MA (2012) Management of primary knee osteoarthritis and indications for total knee arthroplasty for general practitioners. *J Am Osteopath Assoc* 112:709–715 (Review)
42. Wang-Saegusa A, Cugat R, Ares O, Seijas R, Cusco' X, Garcia- Balletbo' M (2011) Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function and quality of life. *Arch Orthop Trauma Surg* 131:311–317

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc