DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-84-87

Возможности применения плазмы, обогащенной тромбоцитами,

ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ПОВРЕЖДЕНИЯХ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

Г.А. АЙРАПЕТОВ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Информация об авторе:

Айрапетов Георгий Александрович – к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (962) 446-67-28; e-mail: AirapetovGA@yandex.ru.

РЕЗЮМЕ

Для лечения повреждений и заболеваний крупных суставов предложено много различных консервативных и оперативных методов. Небольшой костно-хрящевой дефект довольно быстро может увеличиться, а без должного лечения – привести к быстрому развитию остеоартрита. Хирургические методы лечения, такие как туннелизация, микрофрактурирование, мозаичная аутохондропластика и другие, можно улучшить, применяя экзогенные факторы роста. Одним из средств, которое содержит факторы, стимулирующие регенерацию, является плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP). Обсуждается положительное воздействие PRP не только на хондрогенез в области дефектов гиалинового хряща, но и на проявления остеоартрита. Необходимо дальнейшее выяснение механизма воздействия плазмы и точной концентрации препарата.

Ключевые слова: костно-хрящевой дефект, регенерация, плазма, PRP, остеоартрит.

Для цитирования: Айрапетов Г.А. Возможности применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, при заболеваниях и повреждениях крупных суставов. *Медицинский совет.* 2019; 1: 84-87. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-84-87.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic potential of platelet-rich plasma

IN DISEASES AND INJURIES OF THE LARGE JOINTS

Georgy A. AIRAPETOV
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 355017, Russia, Stavropol Krai, Stavropol, Mira Str., 310

Author credentials:

Airapetov Georgy Aleksandrovich – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair of Traumatology and Orthopedics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (962) 446-67-28; e-mail: AirapetovGA@yandex.ru.

ABSTRACT

Numerous non-surgical and surgical procedures have been proposed to treat injuries and diseases of the large joints. Any small bone and cartilage defect can progress quite quickly and cause osteoarthritis to develop in many joints without proper treatment. Surgical procedures include tunnelization, microfracturing, mosaic autochondroplasty, etc. The joint condition can be improved by using exogenous growth factors. Platelet-rich plasma (PRP) is one of the remedies that contain regeneration-stimulating factors. The article discusses the positive effects of PRP not only on chondrogenesis in the area of hyaline cartilage defects, but also on osteoarthritis. There is a need to further clarify the mechanism of action of plasma and the exact concentration of the preparation.

Keywords: bone and cartilage defects, regeneration, plasma, PRP, osteoarthritis

For citing: Airapetov G.A. Therapeutic potential of platelet-rich plasma in diseases and injuries of the large joints. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 1: 84-87. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-84-87.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Гиалиновый хрящ – это бессосудистая ткань, которая не содержит нервных окончаний и позволяет не только передавать нагрузку, но и выполнять смазывающую функцию за счет содержащихся клеток – хондроцитов. Для регенерации такой ткани, поврежденной в результате травм или заболеваний, недостаточно собственных ресурсов организма. Небольшой дефект довольно быстро может перейти в более крупный, а без должного лечения – привести к быстрому развитию и прогрессированию остеоартрита (ОА).

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Предложены различные методы лечения таких повреждений. Одним из самых простых является метод туннелизации, который в дальнейшем преобразовался в микрофрактурирование. При данной методике выполняют удаление поврежденных остеохондральных фрагментов и просверливание дефекта спицей d = 1,5–2 мм или тонким сверлом d = 2,5–3,5 мм до появления кровоизлияний [1]. Другим популярным методом является мозаичная аутохондропластика, при которой выполняется трансплантация остеохондральных блоков в форме цилиндра диаметром 4,5 мм, получаемых из ненагружаемой поверхности мыщелков бедра [2]. Более современными являются методики трансплантации аутологичных хондроцитов (ACI) [3, 4], индуцированный матрицей аутогенный хондрогенез (AMIC) [5, 6] и использование мезенхимальных стволовых клеток (MSC) [7, 8].

Хирургические методы лечения можно усилить, добавляя экзогенные факторы роста или хондроциты в специальных биоматериалах, таких как коллаген 1, 2 типа или альгинат [9, 10]. Дифференциацию хондроцитов в лабораторных условиях можно стимулировать, добавляя рекомбинантные факторы роста, такие как инсулиноподобный фактор роста β, фактор роста фибробластов-2 и фактор тромбоцитарного роста BB [11]. Некоторые авторы добиваются стимуляции, применяя очищенный кислород или механическую нагрузку [21]. Доказано, что гипоксическое состояние культуры хондроцитов усиливает редифференцировку, ингибируя гипертрофические маркеры [13]. Недостатки использования экзогенных факторов роста связаны с их высокой стоимостью и технической сложностью расчета концентрации. Альтернативой применению таких средств могут являться производные плазмы, в которых содержатся факторы роста. К положительным свойствам такого средства можно отнести низкую стоимость и высокое содержание факторов роста. Такими преимуществами обладает плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP).

PRP относится к средствам регенераторной медицины и используется для стимуляции регенерации различных тканей. Для понимания механизма действия плазмы, обогащенной тромбоцитами, необходимо знать основы регенерации. Процесс заживления тканей начинается с воспаления, продолжающегося в течение нескольких дней, затем в течение недели сопровождается пролиферацией с последующим созреванием и формированием новой ткани, оканчивается ремоделированием, которое продолжается в течение года. PRP содержит высокую концентрацию тромбоцитов, которые, активируясь, подвергаются дегрануляции с высвобождением факторов роста [14]. Данный препарат содержит плазму и другие факторы роста, участвующие в заживлении раны, которые дополняются тромбином с его биологическими свойствами агрегации [15].

Первые упоминания о PRP появились в 1990-х гг., когда наука активно изучала возможности создания «биологического клея». Первый прообраз плазмы, обогащенной тромбоцитами, использовался в челюстно-лицевой хирургии в качестве сильнодействующего клея в связи с большим содержанием фибрина [16]. Через некоторое время ученые обратили внимание на регенераторный, противовоспалительный и антимикробный эффекты.

Сегодня PRP применяют в различных областях медицины, начиная с косметологии и заканчивая сосудистой хирургией и травматологией, с хорошими клиническими результатами [17]. Изготавливают ее при помощи центрифугирования крови, полученной из периферической вены, с разделением на красные, белые кровяные клетки и плазму, содержащую тромбоциты. Сегодня на рынке присутствуют различные варианты PRP, которые различаются концентрацией тромбоцитов, что значительно влияет на исходные свойства препарата [18]. Авторы сходятся во мнении, что высокая концентрация тромбоцитов часто оказывает негативное влияние, вызывая неоваскуляризацию [19]. Однако не только концентрация тромбоцитов влияет на свойства препарата. В одном из исследований сравнивали влияние плазмы с различной концентрацией лейкоцитов на заживление сухожилий. Выяснилось, что плазма, обедненная лейкоцитами, более предпочтительна для восстановления поврежденного сухожилия [20]. Есть исследования, в которых показан лучший эффект плазмы, обедненной лейкоцитами, на коленный сустав человека при сравнении с плазмой, обогащенной лейкоцитами [21].

По нашему мнению, большое разнообразие вариантов получения PRP с различной концентрацией содержащихся факторов отражается и на клинических результатах.

КОСТНО-ХРЯЩЕВЫЕ ДЕФЕКТЫ

Опубликовано большое количество статей, где оценивается влияние PRP на хондрогенез в области дефектов гиалинового хряща крупных суставов. Milano et al. оценивали результаты применения микрофрактурирования и PRP на регенерацию полнослойных дефектов гиалинового хряща в эксперименте на овцах. Через 6 мес. после эксперимента авторы сделали вывод, что выполнение микрофрактурирования, ассоциированного с введением PRP, позволяет получить лучшие результаты, чем только микрофрактурирование [22]. В других крупных экспериментальных работах показаны лучшие результаты заживления костно-хрящевых дефектов при использовании скаффолдов совместно с введением PRP, чем без введения [23, 24]. В другой экспериментальной работе на 12 кроликах полнослойный дефект хряща коленного сустава замещали методом мозаичной аутохондропластики. Авторы сообщают о лучших результатах мозаичной аутохондропластики, ассоциированной с применением PRP [25].

Необходимо отметить, что ряд авторов высказываются о преувеличении влияния PRP на заживление костно-хрящевых дефектов. Так, Kon et al. в эксперименте на овцах выполняли замещение костно-хрящевых дефектов коленного сустава скаффолдом гидроксиапатита-коллагена с дополнительным введением PRP. Авторы сделали

вывод, что введение плазмы никаким образом не влияет на результат лечения [26]. В другой крупной работе Serra исследовал влияние PRP на заживление полнослойного костно-хрящевого дефекта у кроликов. Автор заключил, что через 19 нед. после вмешательства нет ни макро-, ни микроскопической разницы, что говорит о преувеличении воздействия плазмы, обогащенной тромбоцитами, на хондрогенез [27].

ОСТЕОАРТРИТ

Во многих статьях отмечен положительный эффект применения PRP при ОА [28–30]. В одном из исследований изучали 98 пациентов с двусторонним гонартрозом. Выполняли однократное внутрисуставное введение PRP, обедненной лейкоцитами, а повторное введение проводили через 3 нед. Авторы сообщили о значительно лучших результатах по сравнению с результатами контрольной группы через 6 мес. [31]. Campbell et al. провели большую клиническую работу, где сравнивали эффективность внутрисуставного введения плазмы, обогащенной тромбоцитами, с гиалуроновой кислотой и плацебо. По мнению авторов, лучшие результаты наблюдались в группе с внутрисуставным введением PRP уже через 2 мес. после введения (период наблюдения – 12 мес.) [32].

Riboh et al. исследовали влияние PRP с различной концентрацией лейкоцитов на результативность лечения ОА. Авторы заключили, что плазма, обедненная лейкоцитами, обладает наиболее выраженным клиническим эффектом [33].

Особого внимания заслуживает исследование Д.А. Маланина и соавт., в которое был включен 81 пациент с гонартрозом 3 степени. В одной из групп авторы троекратно выполняли внутрисуставную инъекцию PRP, а в другой группе применяли таблетированные формы НПВС. Авторы сделали вывод об эффективности внутрисуставного введения PRP, которое позволило уменьшить или полностью устранить болевой синдром, а также улучшить функцию коленного сустава (период наблюдения – 9 нед.) [34].

Стоит отметить, что сегодня имеется ряд работ, где, несмотря на хорошие клинические результаты внутрисуставного введения PRP, авторы отмечают необходимость дальнейшего изучения механизма воздействия плазмы и точной характеристики концентрации препарата [35, 36].

Таким образом, целесообразность применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении повреждений и заболеваний крупных суставов доказана в большом количестве исследований. Данная методика позволяет уменьшить болевой синдром, улучшить функцию сустава, она практически не имеет побочных эффектов, а стоимость применения позволяет использовать ее в рутинной практике. С учетом некоторых противоречивых клинических результатов необходимы дальнейшее изучение возможностей применения PRP и определение оптимальных концентраций препарата.

Поступила/Received 20.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шевцов В.И., Макушин В.Д., Ступина Т.А., Степанов М.А. Экспериментальные аспекты изучения репаративной регенерации суставного хряща в условиях туннелирования субхондральной зоны с введением аутологичного костного мозга. *Гений ортопедии*. 2010; 2: 5-10. [Shevtsov V.I., Makushin V.D., Stupina T.A., Stepanov M.A. Experimental aspects of the study of reparative regeneration of articular cartilage under tunnelization of the subchondral zone with injection of autologous bone marrow. *Geniy Ortopedii*. 2010; 2: 5-10.] (In Russ).
2. Solheim E., Hegna J., Oyen J., Harlem T., Strand T. Results at 10 to 14 years after osteochondral autografting (mosaicplasty) in articular cartilage defects in the knee. *Knee*. 2013; 20: 287–290.
3. Welsch G.H., Mamisch T.C., Zak L., Blanke M., Olk A., Marlovits S., Trattnig S. Evaluation of cartilage repair tissue after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation using a hyaluronic-based or a collagen based scaffold with morphological MOCART scoring and biochemical T2 mapping: preliminary results. *Am J Sports Med*., 2010; 38(5): 934-942.
4. Kim M.K., Choi S.W., Kim S. R., Oh I.S., Won M.H. Autologous chondrocyte implantation the knee using fibrin. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010; 18(4): 528-534.
5. Benthien J.P., Behrens P. Autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC) combining microfracturing and a collagen i/iii matrix for articular cartilage resurfacing. *Cartilage*. 2010; 1: 65-68.
6. Dhollander A., Moens K., van der Maas J., Verdonk P., Almqvist K.F., Victor J. Treatment of Patellofemoral Cartilage Defects in the Knee by Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC). *Acta Orthop. Belg*. 2014; 80: 251-259.
7. Zhai L.J., Zhao K.Q., Wang Z.Q., Feng Y., Xing S.C. Mesenchymal stem cells display different gene expression profiles compared to hyaline and elastic chondrocytes. *Int J Clin Exp Med*. 2011; 4(1): 81-90.
8. Tanaka Y. Human mesenchymal stem cells as a tool for joint repair in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2015; 33: 58-62.
9. Mesenchymal M. Influence of three-dimensional hyaluronic acid stem cell chondrogenesis. *Gene Expr*. 2009; 15: 243–254. doi:10.1089/ten.tea.2008.0067.
10. Pei M., Seidel J., Vunjak-Novakovic G., Freed L.E. Growth factors for sequential cellular de- and re-differentiation in tissue engineering. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2002; 294: 149–154. doi:10.1016/S0006-291X(02)00439-4.
11. Brandl A., Angele P., Roll C., Prantl L., Kujat R., Kinner B. Influence of the growth factors PDGF-BB, TGF-beta1 and bFGF on the replicative aging of human articular chondrocytes during in vitro expansion. *J. Orthop. Res.* 2010; 28: 354–360. doi:10.1002/jor.21007.
12. Duval E., Leclercq S., Elissalde J.-M., Demoor M., Galéra P., Boumédiene K. Hypoxia-inducible factor 1α inhibits the fibroblast-like markers type I and type III collagen during hypoxia-induced chondrocyte redifferentiation: hypoxia not only induces type II collagen and aggrecan, but it also inhibits type I and type III collagen in the hypoxia-inducible factor 1alpha-dependent redifferentiation of chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 3038–3048. doi:10.1002/ art.24851.
13. Markway B.D., Cho H., Johnstone B. Hypoxia promotes redifferentiation and suppresses markers of hypertrophy and degeneration in both healthy and osteoarthritic chondrocytes. Arthritis Res. Ther. 2013; 15: R92. doi:10.1186/ar4272.
14. Anitua E., Andia I., Ardanza B., Nurden P., Nurden A.T. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost*. 2004; 91: 4-15.
15. Anitua E., Sanchez M., Nurden A.T., Nurden P., Orive G., Andia I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol*. 2006; 24: 227-234.
16. Bielecki T.M., Gazdzik T.S., Arendt J., Szczepanski T., Krol W., Wielkoszynski T. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: An in vitro study. *J Bone Joint Surg Br*. 2007; 89: 417-420.
17. Cervelli V., Gentile P., Grimaldi M. Regenerative surgery: Use of fat grafting combined with platelet-rich plasma for chronic lower-extremity ulcers. *Aesthetic Plast Surg*. 2009; 33: 340-345.
18. Mazzocca A.D., McCarthy M.B.R., Chowaniec D.M., et al. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94: 308–316.
19. Giusti I., Rughetti A., D'Ascenzo S. et al. Identification of an optimal concentration of

platelet gel for promoting angiogenesis in human endothelial cells. *Transfusion.* 2009; 49: 771–778.
20. McCarrel T.M., Minas T., Fortier L.A. Optimization of leukocyte concentration in platelet-rich plasma for the treatment of tendinopathy. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94: e143.1–e143.8.
21. Andia I., Abate M. Knee osteoarthritis: hyaluronic acid, platelet-rich plasma or both in association? *Expert Opin Biol Ther*. 2014; 14(5): 635-649.
22. Milano G., Sanna Passino E., Deriu L. et al. The effect of platelet rich plasma combined with microfractures on the treatment of chondral defects: an experimental study in a sheep model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18: 971–980.
23. Qi Y.Y., Chen X., Jiang Y.Z. et al. Local delivery of autologous platelet in collagen matrix simulated in situ articular cartilage repair. *Cell Transplant*. 2009; 18: 1161–1169.
24. Sun Y., Feng Y., Zhang C.Q. et al. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects. *Int Orthop*. 2010; 34: 589–597.
25. Egemen Altan, Kerem Aydin, Omer Erkocak, Hakan Senaran, Serdar Ugras. The effect of platelet-rich plasma on osteochondral defects treated with mosaicplasty. *International Orthopaedics (SICOT).* 2014; 38: 1321–1328. doi: 10.1007/s00264-013-2275-9.
26. Kon E., Filardo G., Delcogliano M. et al. Platelet autologous growth factors decrease the osteochondral regeneration capability of a collagen-hydroxyapatite scaffold in a sheep model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010; 11: 220.
27. Serra C.I., Soler C., Carrillo J.M. et al. Effect of autologous platelet-rich plasma on the repair of full-thickness articular defects in rabbits. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013; 21: 1730–1736.
28. Khoshbin A., Leroux T., Wasserstein D. et al. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy*. 2013; 29: 2037–2048.
29. Chang K.V., Hung C.Y., Aliwarga F. et al. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014; 95: 562–575.
30. Laudy A.B.M., Bakker E.W.P., Rekers M. et al. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015; 49: 657–672.
31. Patel S., Dhillon M.S., Aggarwal S., Marwaha N., Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: A prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med*. 2013; 41(2): 356-364.
32. Campbell K.A., Saltzman B.M., Mascarenhas R. et al. Does intra-articular platelet-rich plasma injection provide clinically superior outcomes compared with other therapies in the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review of overlapping meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015; 31: 2213–2221.
33. Riboh J.C., Saltzman B.M., Yanke A.B. et al. Effect of leukocyte concentration on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2015. pii:0363546515580787. [Epub ahead of print].
34. Маланин Д.А., Новочадов В.В., Демкин С.А. и соавт. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с гонартрозом III стадии. *Травматология и ортопедия России*. 2014;3(73):52-59. [Malanin D.A., Novochadov V.V., Demkin S.A. et al. Platelet-rich autologous plasma in the treatment of patients with stage III gonarthrosis. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*. 2014;3(73):52-59] (In Russ).
35. Filardo G., Kon E., Buda R., Timoncini A. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19:528–535. doi: 10.1007/s00167-010-1238-6.
36. Sanchez M., Anitua E., Orive G., Mujika I., Andia I. Platelet- rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries. *Sports Med*. 2009;39:345–354.