

ЛОКАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ГОНАРТРОЗА АУТОЛОГИЧНОЙ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМОЙ

УДК 616–007.248:611–018.52/58

Поступила 7.02.2011 г.



Л.Ю. Широкова, к.м.н., доцент, докторант кафедры госпитальной терапии¹;

С.М. Носков, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии¹;

Т.И. Бахтиарова, зам. главного врача²;

А.В. Снигирева, аспирант кафедры госпитальной терапии¹;

Т.С. Носкова, к.фарм.н., старший лаборант кафедры госпитальной терапии¹

¹Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль, 150000, ул. Революционная, 5;

²Медсанчасть Ярославского завода дизельной аппаратуры, Ярославль, 150007, ул. Маяковского, 61

Цель исследования — оценить клиническую эффективность локального (внутрисуставного) применения аутологичной, обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) в терапии гонартроза.

Материалы и методы. В течение 3 мес проведено клиническое наблюдение за 83 женщинами с гонартрозом, которые 3 нед получали внутрисуставные инъекции ОТП по 5 мл 2 раза в неделю.

Результаты. При внутрисуставном применении ОТП у больных гонартрозом происходит зависимое от тяжести остеоартроза изменение функционального состояния коленного сустава, наиболее значимое при начальной стадии и практически отсутствующее — при тяжелой форме заболевания (осложненного синовитом). При типичном гонартрозе II–III рентгенологических стадий позитивное влияние кратковременно и отмечается только в ранний одномесячный период наблюдения.

Ключевые слова: гонартроз, локальная терапия, обогащенная тромбоцитами плазма, остеоартроз.

English

Local therapy of gonarthrosis using autologous platelet-enriched plasma

L.Yu. Shirokova, PhD, Associate Professor, Doctoral Candidate of the Department of Hospital Therapy¹;

S.M. Noskov, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Hospital Therapy¹;

T.I. Bakhtiarova, Deputy Chief Physician²;

A.V. Snigiryova, Postgraduate, the Department of Hospital Therapy¹;

T.S. Noskova, PhD, Senior Laboratory Technician, the Department of Hospital Therapy¹

¹Yaroslavl State Medical Academy, Revolyutsionnaya St., 5, Yaroslavl, Russian Federation, 150000;

²Medical Unit of Yaroslavl Diesel Facilities Plant, Mayakovskogo St., 61, Yaroslavl, Russian Federation, 150007

The aim of the investigation is to assess clinical effect of local (intra-articular) application of autologous platelet-enriched plasma (PEP) in treating gonarthrosis.

Materials and methods. Clinical observation of 83 women with gonarthrosis was performed within 3 months. Within 3 weeks the patients were receiving PEP intra-articular injections of 5 ml twice a week.

Results. In intra-articular PEP administration in patients with gonarthrosis, the change of knee joint functional state occurs depending on the severity of osteoarthritis, the most significant change — in the early stage and almost absent change in severe diseases (complicated by synovitis). In typical gonarthrosis of II–III radiological stages, the positive effect is short-term and observed in early one-month observation period.

Key words: gonarthrosis, local therapy, platelet-enriched plasma, osteoarthritis.

Остеоартроз является заболеванием синовиальных суставов человека с достаточно высоким процентом преждевременного ограничения трудоспособности и значимым ухудшением качества жизни из-за постоянного болевого синдрома [1]. Наиболее часто локализуется в коленном суставе — гонартроз (ГА) [2].

Медикаментозное лечение первичного остеоартроза лекарственными препаратами часто не обеспечивает достаточного качества жизни пациентов [3], поэтому поиск эффективных и безопасных методов локальной терапии этого заболевания остается актуальной задачей.

Для контактов: Широкова Лариса Юрьевна, тел. раб. 8(4852)24-23-32, тел. моб. +7 905-639-68-96; e-mail: Larshir@gmail.com

В мировой практике для лечения дегенеративной патологии опорно-двигательного аппарата используются препараты из крови телят — актовегин и адгелон [4]. В последние годы широкое распространение получило применение аутологичной, обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП). ОТП содержит трансформирующий фактор роста (TGF- β), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF-2), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), эпидермальный фактор роста (EGF) и адгезивные молекулы (фибрин, фибронектин, витронектин). Следует отметить, что попытки использования отдельных факторов роста изолированно при экспериментальном остеоартрозе не сопровождались значимыми результатами [5]. В отличие от этого биологические препараты на основе обогащенной тромбоцитами плазмы оказались высокоэффективны при лечении спортивных травм, оперативных вмешательствах (в том числе и на суставах), в стоматологии и косметологии. Имеется положительный опыт использования ОТП ревматологами при хронических тендинитах коленного, локтевого и голеностопного суставов [6].

Цель исследования — оценить клиническую эффективность локального (внутрисуставного) применения аутологичной, обогащенной тромбоцитами плазмы при остеоартрозе коленных суставов.

Материалы и методы. Методом локальной терапии с помощью ОТП пролечили 83 женщины с остеоартрозом коленных суставов в возрасте $57,8 \pm 7,6$ года (от 42 до 70 лет) (табл. 1). Диагноз ГА основывался на общепринятых критериях [7]. Рентгенологическую стадию определяли по Kellgren–Lawrence [8]. Наличие синовита в коленных суставах фиксировали по традиционно исследуемым симптомам согласно рекомендациям Института ревматологии: боль в покое и при движении, изменение ритма болей, болезненность при пальпации в проекции суставной щели, местное повышение температуры кожи над пораженным суставом, деформация, увеличение сустава в объеме, появление или нарастание утренней скованности в суставе [9].

Основными инструментами изучения клинического состояния пациента были оценка функциональной несостоятельности коленных суставов по характеру выполнения функциональной гравиметрической про-

бы [10] и по функциональному компоненту индекса WOMAC [11].

ОТП получали по известному способу и вводили внутрисуставно по 5 мл 2 раза в неделю в течение 3 нед [12]. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ЯГМА Минздравсоцразвития России.

Мониторинг больных осуществляли следующим образом. Первое обследование проводили перед первым введением ОТП, второе и третье — через следующие один и три месяца. Больные давали согласие на неприменение других видов лечения без согласования с исследователем на протяжении трех месяцев. По окончании этого срока пациенты могли использовать другие способы местного и хондропротективного лечения.

Для статистической обработки результатов исследования применяли электронные таблицы Excel 7.00, пакеты статистических программ Primer of Biostatistics 4.03 и Statistica 6.0. Вычисляли средние и их различия по Стьюденту. За уровень достоверности принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Выполнили анализ динамики функциональной гравиметрической пробы при лечении больных ГА с помощью ОТП (табл. 2).

У больных с начальной стадией ГА после внутрисуставного введения ОТП количество безболезненных активных сгибаний-разгибаний в коленном суставе возросло через 1 и 3 мес на 106,4 и 194,8% ($p < 0,001$). При этом разница между 1-м и 3-м месяцами наблюдения составила 38,5% ($p < 0,05$). Таким образом, после лечения ОТП функциональная активность мышц разгибателей коленного сустава не только увеличивалась в ближайшее время после проведения терапии, но и продолжала нарастать в отдаленные (до 3 мес) сроки.

У пациентов с развернутой клиникой ГА при введении ОТП количество безболезненных движений в функциональной пробе возросло в сроки 1 и 3 мес на 115 и 87% ($p < 0,001$). Существенной разницы между значениями показателя в эти сроки наблюдения не обнаружено ($t = 1,6$; $p > 0,05$).

У больных с осложненным синовитом ГА внутрисуставное введение ОТП не повлияло на показатель функциональной недостаточности коленного сустава в гравиметрической пробе. Количество безболезненных

Т а б л и ц а 1

Клиническая характеристика больных гонартрозом, включенных в группу терапии ОТП

| Показатели | Гонартроз | | |
|-----------------------------|--------------------|------------------|------------------|
| | Начальный | Типичный | Осложненный |
| Количество больных (женщин) | 25 | 30 | 28 |
| Возраст, лет | $51,4 \pm 6,8$ | $57,9 \pm 8,3$ | $64,2 \pm 7,7$ |
| Стаж заболевания, лет | $3,2 \pm 1,1$ | $7,9 \pm 2,3$ | $10,3 \pm 2,9$ |
| Индекс массы тела | $28,6 \pm 3,5$ | $30,7 \pm 4,2$ | $33,7 \pm 4,9$ |
| Характер ГА | Пателлофemorальный | Тибиофemorальный | Тибиофemorальный |
| Стадия ГА | 0–I | II–III | II–III |
| Синовит | Нет | Сомнительный | Явный |

Таблица 2

Изменения значений функциональной гравиметрической пробы при лечении ОТП больных гонартрозом (M±σ)

| Гонартроз | Функциональная проба, количество сгибаний-разгибаний/% | | | t/p ₁₋₀ | t/p ₃₋₀ | t/p ₃₋₁ |
|------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Исходная проба (0) | 1 мес (1) | 3 мес (3) | | | |
| Начальная стадия (n=25) | 7,8±2,7 | 16,1±5,2/106,4 | 22,3±8,4/194,8 | 7,08/0,0001 | 8,2/0,0001 | 3,1/0,003 |
| Типичный (n=30) | 6,2±2,8 | 13,4±4,5/115,1 | 11,6±3,9/87,1 | 7,44/0,0001 | 6,16/0,0001 | 1,65/0,103 |
| Осложненный синовитом (n=28) | 4,7±3,1 | 5,3±3,2/12,7 | 6,1±2,8/29,7 | 0,71/0,479 | 1,77/0,082 | 0,99/0,324 |
| t _{нач-тип} | 2,14; p=0,037 | 2,06; p=0,044 | 6,22; p=0,0001 | | | |
| t _{нач-осл} | 3,86; p=0,0001 | 9,21; p=0,0001 | 9,63; p=0,0001 | | | |
| t _{тип-осл} | 1,93; p=0,058 | 7,84; p=0,0001 | 6,13; p=0,0001 | | | |

Таблица 3

Динамика функциональной шкалы опросника WOMAC при лечении обогащенной тромбоцитами плазмой больных гонартрозом (M±σ)

| Гонартроз | WOMAC, баллы | | | t/p ₁₋₀ | t/p ₃₋₀ | t/p ₃₋₁ |
|------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Исходная проба (0) | 1 мес (1) | 3 мес (3) | | | |
| Начальная стадия (n=25) | 48,3±12,5 | 39,4±11,3 -18,4 | 33,7±10,2 -30,2 | 2,64/0,011 | 4,52/0,000 | 1,87/0,06 |
| Типичный (n=30) | 52,6±11,4 | 43,7±10,8 -16,9 | 48,3±12,6 -8,1 | 3,10/0,003 | 1,38/0,17 | 1,51/0,13 |
| Осложненный синовитом (n=28) | 50,1±14,7 | 49,4±13,8 -1,4 | 52,6±12,9 5,0 | 0,18/0,85 | 0,67/0,50 | 0,89/0,37 |
| t _{нач-тип} | 1,33; p=0,18 | 1,44; p=0,15 | 4,65; p=0,0001 | | | |
| t _{нач-осл} | 0,47; p=0,63 | 2,86; p=0,006 | 5,87; p=0,0001 | | | |
| t _{тип-осл} | 0,72; p=0,47 | 1,75; p=0,08 | 1,28; p=0,204 | | | |

сгибаний и разгибаний ноги в коленном суставе было одинаково как до начала лечения, так и в сроки 1 и 3 последующих мес (p>0,05).

Таким образом, терапия ОТП значительно улучшает локальные функциональные возможности коленного сустава у больных ранним ГА во все сроки наблюдения. Несколько меньшее клиническое воздействие отмечено у больных с типичным ГА, особенно в отсроченном периоде. Применение ОТП у больных ГА, осложненным синовитом, не сопровождалось каким-либо позитивным воздействием на локальный функциональный статус.

На функциональной шкале опросника WOMAC при лечении ОТП (табл. 3) через 1 мес после ее применения у больных начальной стадией ГА выявлялось снижение счета (количество баллов) на 18,4% (p<0,05). Через 3 мес показатель оставался практически на достигнутом уровне (p>0,05).

После внутрисуставного введения ОТП пациентам с типичной клиникой ГА достоверное уменьшение счета опросника WOMAC присутствовало только по окончании 1-го месяца (-16,9%; p<0,05), тогда как через 3 мес показатель вновь возвращался к уровню до начала лечения (-8,1%; p>0,05).

У больных с осложненным ГА и в 1-й, и в 3-й месяцы после проведения терапии ОТП динамика счета функционального компонента опросника WOMAC не превышала 5% и не носила достоверного характера (p>0,05).

Таблица 4

Однофакторный анализ влияния ОТП на функциональное состояние больных гонартрозом

| Гонартроз | Динамическая гравиметрическая проба | | WOMAC-функция | |
|------------------------------|-------------------------------------|------------------|---------------|------------------|
| | 1 мес | 3 мес | 1 мес | 3 мес |
| Начальная стадия (n=25) | 50,10 <0,0001 | 67,50 <0,0001 | 6,97 <0,05 | 20,47 <0,0001 |
| Типичный (n=30) | 55,3 <0,0001 | 37,9 <0,0001 | 9,6 <0,001 | 1,9 >0,05 |
| Осложненный синовитом (n=28) | 0,5 >0,05 | 3,14 >0,05 | 0,03 >0,05 | 0,45 >0,05 |

Таким образом, исследование как локальной функциональной недостаточности коленного сустава в пробе с динамической нагрузкой, так и общих проблем физического здоровья, оцениваемых по функциональной компоненте опросника WOMAC, выявило единые тенденции при проведении лечения ОТП: благоприятное воздействие у лиц с начальными проявлениями остеоартроза и отсутствие эффекта у больных тяжелым ГА, осложненным синовитом.

Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния терапии ОТП на оценку функционального состояния в динамической гравиметрической пробе и по индексу WOMAC (табл. 4) однозначно показывают максимальную выраженность влияния лечения ОТП на

функциональное состояние в группе больных с начальным ГА. При этом совершенно четко прослеживается тенденция к большей величине воздействия по окончании 3 мес ($F=50,1$ и $F=6,97$) по сравнению с одномосячным периодом наблюдения ($F=67,5$ и $F=20,47$). Сила влияния фактора применения ОТП у больных с типичным ГА после 1-го месяца полностью соответствовала таковой у пациентов с начальным ГА, но значительно уступала ей в отсроченный тремя месяцами период. У лиц с осложненным ГА какое-либо влияние ОТП на исследуемые функциональные показатели отсутствовало ($F_{\max}=3,14$, $p>0,05$).

Заключение. Локальное применение обогащенной тромбоцитами плазмы у больных гонартрозом вызывает выраженную положительную динамику функционального состояния коленных суставов у лиц с начальными проявлениями остеоартроза. При типичном гонартрозе II–III рентгенологических стадий позитивное влияние обогащенной тромбоцитами плазмы кратковременно и отмечается только в ранний одномосячный период наблюдения. У пациентов с тяжелым гонартрозом, осложненным синовитом, лечение неэффективно.

Литература

- Алексеева Л.И., Верткин А.Л., Иванов В.С. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. Русский медицинский журнал 2008; 16(7): 51–54.
- Насонова В.А. Остеоартроз — проблема полиморбидности. *Consilium medicum* 2009; 2: 5–8.
- Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Социальные проблемы ревматологии в 50-летней научно-практической деятельности института. Научно-практическая ревматология 2009; 2: 2–10.
- Kuptniratsaikul V., Kuptniratsaikul S. Intra-articular injection of deproteinized hemodialysate in osteoarthritis of the knee: a case-series. *J Med Ass Thailand* 2004; 87(1): 100–105.
- Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M. et al. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *J Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85: 638–646.
- Filardo G. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee. *J Int Orthop* 2010; 34(6): 909–915.
- Беневоленская Л.И. Диагностические критерии остеоартроза. В кн.: Тезисы докладов I-го съезда ревматологов России. Оренбург; 1993; с. 191–192.
- Kellgren J.A., Lawrence J.S. Radiologic assessment of osteoarthritis. *J Ann Rheum Dis* 1958; 17: 388–397.
- Насонов Е.Л. Клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
- Красивина И.Г., Носкова А.С., Долгова Л.Н. Способ количественного определения мышечной слабости коленных суставов. А.с. №2289296; 2006.
- Bellamy N., Buchanan W., Goldsmith C. et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988; 15: 1833–1840.
- Носков С.М., Дыбин С.Д., Широкова Л.Ю. и др. Способ локальной терапии производными аутологичной крови пациентов ревматологического профиля. Разрешение на применение новой медицинской технологии, рег. уд. ФС №2010/327; 2010.

References

- Alekseeva L.I., Vertkin A.L., Ivanov V.S. et al. *Russ Med Z* 2008; 16(7): 51–54.
- Nasonova V.A. *Consilium medicum* 2009; 2: 5–8.
- Erdes Sh.F., Folomeeva O.M. *Naucno-prakt Revmatol* 2009; 2: 2–10.
- Kuptniratsaikul V., Kuptniratsaikul S. Intra-articular injection of deproteinized hemodialysate in osteoarthritis of the knee: a case-series. *J Med Ass Thailand* 2004; 87(1): 100–105.
- Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M. et al. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *J Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85: 638–646.
- Filardo G. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee. *J Int Orthop* 2010; 34(6): 909–915.
- Benevolenskaya L.I. *Tezisy dokladov I-go s'ezda revmatologov Rossii* [Abstracts of reports of the I congress of Russian of Rheumatologists]. Orenburg; 1993; p. 191–192.
- Kellgren J.A., Lawrence J.S. Radiologic assessment of osteoarthritis. *J Ann Rheum Dis* 1958; 17: 388–397.
- Nasonov E.L. *Klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008.
- Krasivina I.G., Noskova A.S., Dolgova L.N. *Sposob kolichestvennogo opredeleniya myshechnoy slabosti kolennykh sustavov* [Method of quantitative measurement of muscle weakness of knee joints]. A.s. №2289296; 2006.
- Bellamy N., Buchanan W., Goldsmith C. et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988; 15: 1833–1840.
- Noskov S.M., Dybin S.D., Shirokova L.Yu. et al. *Sposob lokal'noy terapii proizvodnymi autologichnoy krovi patsientov revmatologicheskogo profilya* [Method of local therapy using derivatives of rheumatic patients' autologous blood]. Razreshenie na primenenie novoy meditsinskoj tekhnologii, reg. ud. FS №2010/327; 2010.