

Trombocītiem bagātināta plazma ceļa locītavas osteoartrīta ārstēšanā

*Anna Gončarjonoka*¹, *Anna Mihailova*^{1,2},
*Valdis Andersons*¹, *Vitolds Jurkevičs*¹, *Andrejs Peredistijs*¹,
*Kaspars Antonovičs*³, *Helēna Mikažāne*^{1,2}

anja04051985@inbox.lv

¹ Orto klīnika SIA, Rīga, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējīgo slimību katedra, Latvija

³ Biznesa augstskola "Turība", biznesa vadības
maģistra studiju programma, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Osteoartrīts ir biežākais artrīta veids, kura sastopamība pieaug līdz ar vecumu. Viens no ievērojamākajiem tā attīstības riska faktoriem ir aptaukošanās, un izplatība strauji palielinās līdz ar populācijas novecošanos un aptaukošanās epidēmiju. Šobrīd nav efektīvas osteoartrīta slimību modifīcējošas ārstēšanas metodes. Ar trombocītiem bagātinātas plazmas (angļu val. *platelet-rich plasma, PRP*) injekcijas ir perspektīva locītavas skrimšļa defektu ārstēšanas metode.

Darba mērķis. Izpētīt *PRP* īstermiņa efektivitāti ceļa locītavas osteoartrīta ārstēšanā un noteikt korelāciju starp terapijas efektivitāti un pacientu klīnisko raksturojumu.

Materiāls un metodes. Septiņdesmit pieciem pacientiem (37 vīriešiem un 38 sievietēm) ar klīniski un radioloģiski apstiprinātu ceļa locītavas osteoartrītu intraartikulāri tika ievadīta ar trombocītiem bagātināta plazma. Vizuālo analoģu skala (VAS) un *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC)* skala izmantotas ārstēšanas efektivitātes novērtēšanai sākotnēji, pēc viena un sešiem mēnešiem.

Rezultāti. Ar trombocītiem bagātināta plazma efektīvi samazināja osteoartrīta simptomus – VAS rādītāji sāpēm uzlabojās gan pēc viena, gan pēc sešiem mēnešiem ($p < 0,001$). Sāpes, locītavas stīvums un funkcija pēc *WOMAC* skalas, salīdzinot ar līmeni pirms ārstēšanas, statistiski ticami uzlabojās gan pēc viena, gan pēc sešiem mēnešiem ($p < 0,001$).

Tika konstatēta statistiski ticama pozitīva korelācija starp pacientu vecumu un negatīva korelācija starp pacientu ķermeņa masas indeksu (ĶMI) un procedūras efektivitāti ($p < 0,05$). Netika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība starp ar trombocītiem bagātinātas plazmas injekciju skaitu un terapijas efektivitāti.

Pētījuma laikā tika novērota viena blakusparādība – vazovagālā reakcija uzreiz pēc injekcijas.

Secinājumi. Intraartikulāra ar trombocītiem bagātinātas plazmas ievadīšana efektīvi samazina ceļa locītavas osteoartrīta simptomus un ir efektīvāka pacientiem pēc 50 gadu vecuma un pacientiem ar ĶMI līdz 30 kg/m². Ārstēšana ar trombocītiem bagātinātu plazmu ir droša, blakusparādības ir retas un klīniski nenozīmīgas.

Atslēgvārdi: osteoartrīts, trombocītiem bagātināta plazma.

Ievads

Osteoartrīts ir pasaulē visbiežāk sastopamā locītavu saslimšana. Pēc 65 gadu vecuma osteoartrītu novēro vairāk nekā 50 % cilvēku (Johnson, 2014). Patoloģiskais process skar visus locītavas elementus – locītavas skrimslī, sinoviju, saites un subhondrālo kaulu (Loeser, 2012). Pacienta prognozi nosaka procesa lokalizācija, izplatība un smagums. Osteoartrīts bieži skar lielās, svaru nesošās ceļu un gūžu locītavas. Ceļa locītavas osteoartrīts ir viens no pieciem galvenajiem funkcionālās nespējas iemesliem attīstītajās valstīs; ārstēšana ir saistīta ar lielām izmaksām veselības aprūpes sistēmai (artroskopijas, endoprotezēšanas, nesteroidu pretiekaisuma zāļu ilgstošas lietošanas inducētas gastrointestinālās asiņošanas u. c.). Problēmas aktualitāte pieaug līdz ar populācijas novecošanos un aptaukošanās pandēmiju. Pašreiz osteoartrīta ārstēšana pārsvarā ir simptomātiska, bet ir pieejami daži vairāk vai mazāk efektīvi lēnās darbības simptomātiskie līdzekļi – *SYSADOA* (angļu val. *symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis*) (Bruyère, 2008). *SYSADOA* potenciāls piemīt arī ar trombocītiem bagātinātai plazmai (angļu val. *platelet-rich plasma*, *PRP*). *PRP* ir autologa plazma, kas satur palielinātu autologo trombocītu skaitu, ko iegūst antikoagulētu pilnasiņu centrifugēšanas ceļā. *PRP* sastāvs ir variabls un atkarīgs no trombocītu koncentrācijas pacienta asinīs un centrifūgas ražotāja noteiktajiem centrifugēšanas parametriem.

Trombocītu citoplazma ir bagāta ar granulām, t. sk. alfa granulām, tās satur vairāk nekā 30 bioloģiski aktīvus olbaltumus – augšanas faktoros (AF) un citokīnus (insulīnam līdzīgo AF, epidermālo AF, keratinocītu AF, trombocītu atvasināto AF, transformējošo AF beta u. c.), kam ir galvenā nozīme hemostāzes nodrošināšanā, angioģenēzē, veicina šūnu migrāciju, diferenciāciju un proliferāciju, ekstracelulārās matricē sintēzi, līdz ar to nodrošina mīksto un cieto audu reģenerāciju (Khoshbin, 2013).

PRP darbības pamatā ir audu reparācijas procesa paātrināšana, piegādājot bojātiem audiem AF un citokīnus lielā koncentrācijā. Bojātie audi tiek renovēti, pateicoties paša slimnieka organisma rezervēm, netiek izmantotas organismam svešas vielas / savienojumi, līdz ar to tiek minimizēts sensibilizācijas un alerģisko reakciju risks, nav ar svešām asinīm pārnesto infekcijas slimību draudu.

Ja *PRP* ievada akūtā audu bojājuma periodā, *PRP* parauga trombocīti palielina kopējo aktivētu trombocītu skaitu audu bojājuma vietā, tādējādi veicinot dzīšanas procesa pirmo jeb iekaisuma fāzi. Hroniska audu bojājuma gadījumā akūta iekaisuma fāze ir mitējusies, trombocītu aktivācija un AF izdala nenotiek, tādos apstākļos audu reģenerācijas spējas mazinās. Ja *PRP* ievada hroniski izmainītos audos, tie no jauna iziet akūtā iekaisuma fāzi, kas restartē dzīšanas procesu (Khoshbin, 2013).

Starptautisko pētījumu rezultāti liecina par metodes efektivitāti un drošību. Ir dati, ka *PRP* ir efektīvs skrimšļa, saišu un cīpslu bojājuma gadījumā, piemēram, *PRP* piemīt potenciāls palielināt proteoglikānu un kolagēna sintēzi hondrocītos; tendinopātiju gadījumā *PRP* veicina revaskularizāciju un uzlabo dzīšanu mikroskopiskā līmenī. Šīs īpašības ļauj *PRP* metodi izmantot sporta medicīnā, traumatoloģijā – ortopēdijā un reimatoloģijā, lai ārstētu akūtas un hroniskas balsta un kustību sistēmas saslimšanas, t. sk. arī osteoartrīta. Tomēr jāatzīmē, ka *PRP* klīnisko pētījumu rezultāti ir pretrunīgi, nav skaidrs, cik ātri parādās terapeitiskais efekts, kādai populācijai un kādā režīmā metodi labāk izmantot.

Darba mērķis

Izpētīt *PRP* intraartikulāras ievadīšanas īstermiņa efektivitāti ceļa locītavas osteoartrīta ārstēšanā un noteikt korelāciju starp terapijas efektivitāti un pacientu klīnisko raksturojumu.

Materiāls un metodes

Prospektīvā, aprakstošā pētījumā piedalījās pacienti ar ceļa locītavas primāro osteoartrītu (klīniski un radioloģiski verificētu – RTG vai MRI), kuriem tika veikta *PRP* procedūra. *PRP* pagatavošanai no pilnasinīm tika izmantota Latvijā reģistrētā medicīnas tehnoloģija – *Regen Lab PRP-Centri* centrifūga un *RegenKit®* – *BCT* stobriņi. *PRP* ievadīja intraartikulāri locītavā vienreiz vai divreiz ar četrus nedēļu intervālu. Pacientu subjektīvai izvērtēšanai pirms procedūras tika izmantota Vizualā analogu skala (VAS) un *WOMAC* indekss (angļu val. *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis*

Index), lai izvērtētu osteoartrīta izraisītās sāpes, stīvumu un funkcionālo ierobežojumu ceļa locītavā. Identiska izvērtēšana tika veikta pēc viena un sešiem mēnešiem telefoniski vai klātienē, ja pacients pēc viena mēneša saņēma otru *PRP* injekciju. Tika dokumentētas un izvērtētas procedūras blakusparādības.

Iegūtie dati statistiski apstrādāti, izmantojot *IBM SPSS Statistics* programmu.

Rezultāti

Kopumā izvēlētajā periodā *PRP* procedūra tika veikta 75 pacientiem – 37 (49%) vīriešiem un 38 (51%) sievietēm vecumā no 30 līdz 75 gadiem (vidējais pacientu vecums – $55,92 \pm 12,47$ gadi). No kopējā pacientu skaita 52 cilvēki (70%) bija vecāki par 50 gadiem. Osteoartrīta simptomu ilgums svārstījās no sešiem līdz 120 mēnešiem, vidēji – 24 (15–60) mēneši. Pacientu ķermeņa masas indekss (ĶMI) bija robežās no $19,37 \text{ kg/m}^2$ līdz $39,70 \text{ kg/m}^2$ (vidējais ĶMI – $29,61 \pm 4,82$), adipozitāte (ĶMI virs 30 kg/m^2) tika novērota 33 (44%) pacientiem, 30/75 (40%) pacientiem novēroja virssvaru (ĶMI no 25,0 līdz $29,9 \text{ kg/m}^2$), un tikai 12/75 (16%) pacientiem ĶMI bija normas robežās (no 18,5 līdz $24,9 \text{ kg/m}^2$). Vienu *PRP* injekciju saņēma 19 (25%) pacienti, atkārtotu injekciju ar četrus nedēļu intervālu – 56 (75%) pacienti.

PRP efektīvi samazināja osteoartrīta simptomus: sāpju VAS, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, uzlabojās no 4,00 (2,75–5,00) līdz 2,00 (1,00–5,00) punktiem pēc viena mēneša ($p < 0,001$) un līdz 2,00 (0,00–4,00) punktiem pēc sešiem mēnešiem ($p < 0,001$). *WOMAC* sāpju indekss, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, samazinājās no 5,00 (3,00–9,00) līdz 3,00 (1,00–5,50) punktiem pēc viena mēneša ($p < 0,001$) un līdz 2,00 (1,00–5,00) pēc sešiem mēnešiem ($p < 0,001$). *WOMAC* locītavas stīvuma indekss, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, samazinājās no 2,00 (0,50–4,00) līdz 1,00 (0,00–3,00) punktiem pēc viena mēneša ($p < 0,001$) un līdz 1,00 (0,00–2,00) pēc sešiem mēnešiem ($p < 0,001$). *WOMAC* locītavas funkcijas indekss, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, uzlabojās no 12,00 (7,00–26,50) uz 6,00 (2,00–18,00) punktiem pēc viena mēneša ($p < 0,001$) un līdz 5,00 (0,00–17,00) pēc sešiem mēnešiem ($p < 0,001$).

Tika konstatēta statistiski ticama korelācija starp pacientu vecumu, ķermeņa masas indeksu un procedūras efektivitāti. Labāki *WOMAC* locītavas funkcijas (korelācijas koeficients $r = 0,302$, $p = 0,009$) un kopējie *WOMAC* rādītāji ($r = 0,292$, $p = 0,012$) pēc viena mēneša bija pacientiem, vecākiem par 50 gadiem. Labāki *WOMAC* locītavas stīvuma (korelācijas koeficients $r = -0,292$, $p = 0,017$), *WOMAC* locītavas funkcijas ($r = -0,267$, $p = 0,030$) un kopējie *WOMAC* rādītāji ($r = -0,269$, $p = 0,029$) pēc sešiem mēnešiem bija pacientiem ar ķermeņa masas indeksu, mazāku par 30 kg/m^2 , respektīvi, pacientiem bez adipozitātes. Analizējot ārstēšanas efektivitātes parametrus vienas un divu intraartikulāro *PRP* injekciju grupās, netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības, kā arī netika konstatēta statistiski ticama korelācija starp procedūras efektivitāti un pacientu dzimumu, simptomu ilgumu un trombocītu koncentrāciju *PRP*.

Tika novērota viena blakusparādība – vazovagāla reakcija ar bradikardiju un hipotensiju uzreiz pēc injekcijas.

Diskusija

PRP intraartikulāra injekcija tika veikta 75 cilvēkiem ar klīniski un radioloģiski apstiprinātu primāro osteoartrītu. Relatīvi neliels pacientu skaits ir izskaidrojams ar to, ka *PRP* ārstēšana tika veikta specializētā muskuloskeletālo slimību ārstēšanas centrā, kurā ir operatīvās terapijas iespējas, un *PRP* saņēmēju vidū bija liels postoperatīvi ārstēto pacientu skaits, kā arī liels pacientu skaits ar skaidru norādi par sekundāro osteoartrītu.

Pētījuma populācijas lielāko daļu veido sievietes (51%) un pacienti pēc 50 gadu vecuma (70%), kas atbilst starptautisko osteoartrīta epidemioloģisko pētījumu datiem (*Firestein*, 2013; *Johnson*, 2014); 44% pacientu bija aptaukošanās ($\text{ĶMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), kas pēc pētījumu datiem ir nozīmīgs riska faktors ceļa locītavas osteoartrīta attīstībā. Tiek uzskatīts, ka, pirmkārt, palielināts ĶMI palielina mehānisko slodzi uz svaru nesošām locītavām, otrkārt, tauku audiem piemīt metabolā aktivitāte: taukaudos esošie makrofāgi ir proinflatōro citokīnu avots (audzēja nekrozes faktors alfa, interleikīns (IL-1, IL-6), tauku šūnas producē adipokīnus – leptīnu, adiponektīnu. Ar adipozitāti saistītie citokīni ierosina zemas

pakāpes sistēmisku iekaisumu, kas savukārt veicina arī osteoartrīta attīstību. Fakts, ka sievietēm ir lielāka taukaudu proporcija organismā un līdz ar to lielāka leptīna koncentrācija asinīs, daļēji izskaidro lielāku osteoartrīta sastopamību sieviešu populācijā (Johnson, 2014; Firestein, 2013; Sellam, 2013).

Mūsu pētījuma dati parādīja, ka PRP intraartikulāra terapija efektīvi samazina osteoartrīta simptomātiku – sāpes, stīvumu locītavā un locītavas funkcionālo nespēju, par ko liecina statistiski ticams uzlabojums sāpju VAS un visās WOMAC apakšgrupās gan vienu, gan sešus mēnešus pēc procedūras. PRP lietošanas efektivitāti ceļa locītavas osteoartrīta gadījumā apstiprina daudzi starptautiski klīniskie pētījumi (Kon, 2010; Cerza, 2012; Khoshbin, 2013; Patel, 2013; Kyo, 2013; Rayegani, 2014; Raeissadat, 2015). Tie ir randomizēti pētījumi ar kontroles grupu (parasti ar hialuronskābes grupas preparātiem, ārstniecisko vingrošanu vai fizioloģisko šķīdumu) (Kon, 2010; Cerza, 2012; Khoshbin, 2013; Patel, 2013; Kyo, 2013; Rayegani, 2014; Raeissadat, 2015). Lielākā pētījumu daļa (arī mūsu pētījums) atspoguļo PRP efektivitāti īstermiņā – līdz sešiem mēnešiem, salīdzinot ar kontroles grupām (Cerza, 2012; Patel, 2013; Kyo, 2013; Rayegani, 2014). Retākos gadījumos ir ziņojumi par PRP efektivitāti pēcnovērošanas periodā līdz 12 mēnešiem (Kon, 2010; Raeissadat, 2015).

Mūsu pētījuma rezultāti apstiprina statistiski nozīmīgu PRP efekta korelāciju ar dažiem pacientu klīniskiem raksturlielumiem – vecumu un svaru. Procedūras efektivitātei ir negatīva korelācija ar pacientu svaru, kas ir pretrunā ar citu pētījumu datiem, kas liecina par to, ka KMI un vecums būtiski neietekmē ārstēšanas iznākumu (Kon, 2010; Patel, 2013). Šo faktu var izskaidrot ar mazu normāla svara pacientu skaitu (16%) mūsu pētījumā. Mēs konstatējām pozitīvu korelāciju starp PRP efektivitāti un pacienta vecumu, kas arī ir pretrunā ar citu pētījumu datiem, kuros pierādīts, ka jaunākiem pacientiem PRP terapija ir efektīvāka (Kon, 2010). Arī šis fakts saistāms ar relatīvi lielu pacientu skaitu pēc 50 gadu vecuma (70%).

Mēs nekonstatējām PRP efekta pieaugumu, veicot procedūru divreiz. Šie dati sakrīt ar citu pētījumu datiem (Patel, 2013).

Pētījuma laikā tika novērota tikai viena blakusparādība – vazovagālā reakcija ar bradikardiju un hipotensiju uzreiz pēc injekcijas, kas saistīta ar invazīvas procedūras būtību, nevis reakciju uz PRP kā tādu. Citos pētījumos aprakstīto blakusparādību biežums (pārsvarā īslaicīga sliktā dūša un galvas reibonis) ir ievērojami lielāks – līdz 22,2% pacientu (Patel, 2013).

Mūsdienās ir pieejamas un klīniskajos pētījumos tiek izmantotas vairākas komerciālās sistēmas PRP pagatavošanai, kas atšķiras ar nepieciešamo perifēro asiņu daudzumu, centrifugēšanas parametriem (centrifugēšanas parametrus izstrādā un apstiprina centrifūgas ražotājs), iegūtā PRP daudzumu un līdz ar to atšķirīgiem bioloģiskiem parametriem, tāpēc teorētiski ir grūti PRP pētījumu rezultātus savā starpā salīdzināt. Nepieciešama PRP procedūras standartizācija un turpmāka tās klīniskās efektivitātes pētīšana, lai veiktu adekvātu meta analīzi (Ehrenfest, 2014).

Secinājumi

Pētījums liecina, ka intraartikulāra ar trombocītiem bagātinātas plazmas lietošana pacientiem ar ceļa locītavas osteoartrītu īstermiņā efektīvi samazina osteoartrīta simptomus (sāpes, stīvumu, funkcionālo nespēju). Ārstēšana ir efektīvāka pacientiem virs 50 gadu vecuma un pacientiem ar ķermeņa masas indeksu līdz 30 kg/m² (bez adipozitātes). Procedūras blakusparādības bija retas un klīniski maznozīmīgas.



Platelet-rich Plasma Therapy in Knee Osteoarthritis

Abstract

Osteoarthritis (OA) is the most common type of arthritis, whose incidence increases with age. One of the major risk factors of the osteoarthritis development is obesity. Thereby, the prevalence and incidence of osteoarthritis dramatically increases with a population aging and the epidemic of obesity. Currently no effective osteoarthritis disease-modifying treatment exists. Platelet-rich plasma (PRP) is a promising perspective for cartilage defects treatment.

The aim of the research is to detect the short-term results of platelet-rich plasma administration in knee osteoarthritis and determine correlation between treatment efficacy and patients clinical characteristics.

Seventy five patients (37 men, 38 women) with clinically and radiologically documented knee osteoarthritis were administered intra-articular PRP treatment. The Visual Analog Scale (VAS) and Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) were used to evaluate treatment efficacy at baseline, after one and six months. Adverse events were also evaluated.

PRP treatment proved to be effective in reducing osteoarthritis symptoms – pain VAS score after one and six months ($p < 0.001$). WOMAC pain, stiffness and physical function had statistically significant improvement after one and six months, comparing to baseline ($p < 0,001$).

There were statistically significant positive correlation between patients' age and negative correlation between patients' BMI and procedure efficacy ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the number of PRP injections and therapy efficacy.

Only one adverse event was observed – vasovagal attack right after the injection.

Intra-articular platelet-rich plasma administration is an effective method for reducing knee osteoarthritis symptoms and more effective in patients after age of 50 with BMI less than 30 kg/m². Platelet-rich plasma has been shown to be safe, adverse events were rare and were not clinically significant.

Keywords: osteoarthritis, platelet-rich plasma.

Literatūra

1. Bruyère, O., Burlet, N., Delmas, P. D., et al. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008, 16(9), 165.
2. Cerza, F., Carni, S., Carcangiu, A., et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med.* 2012, 40(12), 2822–2827.
3. Ehrenfest, D. M. D., Andia, I., Zumstein, M. A., et al. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: Current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014, 4(1), 3–9.
4. Firestein, G. S., Budd, R. C., Gabriel, S. E., et al. *Kelly's Textbook of Rheumatology.* 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013, 1617–1659.
5. Johnson, V. L. and Hunter, D. J. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014, 28(1), 5–15.
6. 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(12), 2037–2048.
7. Kon, E., Buda, R., Filardo, G., et al. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010, 18(4), 472–479.
8. Kyo, S. L., Asode, A. S., Seok, J. K., et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma in patients with knee pain of articular cartilage origin (degenerative chondropathy and early OA). *Tissue Engineering and Regenerative Medicine.* 2013, 10(6), 1–7.
9. Loeser, R. F., Goldring, S. R., Scanzello, C. R., Goldring, M. B. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum.* 2012, 64(6), 1697–1707.
10. Patel, S., Dhillon, M. S., Agarwal, S., et al. 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.
11. Raeissadat, S. A., Rayegani, S. M., Hassanabadi, H., et al. Knee osteoarthritis injection choices: Platelet-rich plasma (PRP) versus hyaluronic acid (A one-year randomized clinical trial). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2015, 7(8), 1–8.
12. Rayegani, S. M., Raeissadat, S. A., Taheri, M. S., et al. Does intra-articular platelet rich plasma injection improve function, pain and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee? A randomized clinical trial. *Orthopedic Reviews.* 2014, 6(3), 112–117.
13. Sellam, J., Berenbaum, F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine.* 2013, 80(6), 568–573.