

УДК 616.72-002-003.93-08:547.995.15

С.М. Марциняк, С.П. Чернобай, Є.Л. Голюк, Г.Г. Бондарев*

Сучасний підхід до консервативного лікування дегенеративних захворювань суглобів із застосуванням технологій регенеративної медицини

UDC 616.72-002-003.93-08:547.995.15

S.M. Martsynyak, S.P. Chornobai, Ye.L. Holyuk, G.G. Bondariev *

Modern Approach to Conservative Treatment of Degenerative Diseases of Joints Using Regenerative Medicine Techniques

Ключові слова: PRP-терапія, HPL-терапія, остеоартроз, регенеративні методи лікування, гіалуронова кислота, консервативне лікування.

Ключевые слова: PRP-терапия, HPL-терапия, остеоартроз, регенеративные методы лечения, гиалуроновая кислота, консервативное лечение.

Key words: Platelet rich plasma therapy, human platelet lysate therapy, osteoarthritis, regenerative methods of treatment, hyaluronic acid, conservative treatment.

Остеоартроз клінічно характеризується відчуттям болю під час ходьби, скутістю та обмеженням рухів в ураженому суглобі, що незмінно призводить до зниження якості життя та інвалідизації, а в подальшому – до ендопротезування. Пошук ефективних методів консервативного лікування залишається актуальною задачею сучасної ортопедії. У спробах уникнути оперативного лікування пацієнтам із остеоартрозом суглоба пропонуються такі консервативні методи, як зниження маси тіла, лікувальна фізкультура, фізіотерапія, фіксація, ортезування, призначення нестероїдних протизапальних препаратів та внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів або гіалуронової кислоти (ГК) [1]. У цілому, метою кожного з цих терапевтичних методів є тимчасове зменшення больового синдрому та покращення функції ураженого суглоба.

Терапевтичний ефект застосування гіалуронової кислоти лишається невизначеним. Такий вид лікування має назву «віскосуплементация», тобто додавання в'язкості синовіальній рідині. Отже, гіалуронова кислота, незалежно від виробника, концентрації та допоміжних компонентів тільки на деякий час продовжує «життя» суглоба, відстрочує необхідність ендопротезування, але не сприяє його відновленню [3]. Тому актуальним є пошук іншого засобу лікування дегенеративних патологій.

Одним із варіантів вирішення даної проблеми може бути використання технологій регенеративної

Osteoarthritis is clinically characterized by a feeling of pain during walking, stiffness and limited movements in the affected joint, that inevitably leads to a decrease in the quality of life and disability, and future endoprosthetic replacement. The search for effective methods of conservative treatment has remained an urgent task of current orthopedics. In attempts to avoid a surgical treatment for patients with joint osteoarthritis, the conservative methods such as weight control, exercise therapy, physiotherapy, fixation, orthotics, administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs and intraarticular injections of either corticosteroids or hyaluronic acid (HA) are suggested [1]. In general, the aim of each of these therapeutic methods is to temporarily reduce the pain and improve the function of the affected joint.

The therapeutic effect of hyaluronic acid remains uncertain. This type of treatment is called as 'viscosupplementation', *i. e.* increasing the viscosity of a synovial fluid. Consequently, hyaluronic acid, regardless of the manufacturer, concentration and auxiliary components, just lengthens the 'life time' of the joint for a certain period, delaying the need for endoprosthetics, but does not contribute to its recovery [3]. Therefore, it is relevant to search for other possibility of treating degenerative pathologies.

One of the solutions to this problem may be applying the tools of regenerative medicine, which is considered as an alternative to traditional treatment [2]. Prolotherapy is the novel trend in regenerative medicine,

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ, Україна

Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

*Автор, якому необхідно надсилати кореспонденцію:
вул. Бульварно-Кудрявська, 27, Київ, Україна 01054;
тел.: (+38 057) 373-74-35, факс: (+38 057) 373-59-52
електронна пошта: dr.bondariev@gmail.com

*To whom correspondence should be addressed:
27, Bulvarno-Kudriavska str., Kyiv, Ukraine 01054;
tel.: +380 57 373 7435, fax: +380 57 373 5952
e-mail: dr.bondariev@gmail.com

Надійшла 26.01.2018

Прийнята до друку 19.02.2018

Received January, 26, 2018

Accepted February, 19, 2018

© 2018 G.G. Bondariev et al. Published by the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

медицини, які вважаються альтернативою класичним методам лікування [2]. Все більшої популярності набуває пролотерапія – сучасний напрямок регенеративної медицини, що полягає у застосуванні ін'єкційних технік препаратами факторів росту або субстанцій, які стимулюють їх локальне вивільнення [4]. Введення зазначених біотехнологічних продуктів приводить до запуску каскаду імунних реакцій в ушкодженій ділянці та стимулювання процесів регенерації пошкоджених чи дегенерованих тканин суглоба [5].

Мета роботи – оцінка результатів лікування пацієнтів із остеоартрозом за допомогою різних варіантів регенеративних ін'єкційних технік шляхом аналізу якості життя за різними опитувальниками.

В умовах консультативно-поліклінічного відділення ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (м. Київ) було обстежено та проліковано 80 пацієнтів з 1–3 ступеням остеоартрозу. З них 27 чоловіків та 53 жінок. Вік пацієнтів складав від 42 до 75 років.

Для визначення стадії артрозу використовували рентгенографічне дослідження суглобів у стандартних проєкціях.

Серед 80-ти пацієнтів із остеоартрозом 21 мав ураження кульшового суглоба 2 рентген-стадії, 40 пацієнтів – остеоартроз колінних суглобів 2 стадії, 12 – остеоартроз колінних суглобів 1 стадії та 7 – остеоартроз колінних суглобів 3 стадії.

Усі пацієнти були анамнестично опитані за шкалами ВАШ (візуально-аналогова шкала), WOMAC (The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) та альгофункціональною шкалою Лекена.

Динаміку результатів лікування визначали за опитувальниками: до початку лікування, через 14 та 21 день, 3, 6 та 9 місяців. (Послідовна градація сірого, рис. 1–3).

Для лікування застосовувалися наступні варіанти регенеративних ін'єкційних технік: введення гіалуронової кислоти (16 пацієнтів); PRP-терапія (34 пацієнти); PRP-терапія та введення гіалуронової кислоти з низькою молекулярною масою (10 пацієнтів); HPL-терапія (10 пацієнтів); HPL-терапія та введення гіалуронової кислоти з низькою молекулярною масою (10 пацієнтів).

Проаналізувавши результати застосованих варіантів лікування, ми отримали різний позитивний клінічний ефект.

Пацієнтам групи 1 виконували внутрішньо-суглобові ін'єкції ГК. Після першої ін'єкції більшість пацієнтів у перші 3 дні відчували важкість у суглобах, далі до 3-го місяця відмічалось покращення функціонального стану суглоба та недовготривале зменшення больового синдрому. Найбільш виражений ефект спостерігався на 3-му місяці після останнього введення

якщо вживати ін'єкційні техніки за допомогою факторів росту або речовин, що стимулюють їх локальне вивільнення [4], це набирає популярності. Введення цих біотехнологічних продуктів призводить до запуску каскаду імунних реакцій в пошкодженій ділянці та стимулює регенерацію пошкоджених або дегенерованих тканин суглоба [5].

Мета дослідження – оцінити результати лікування пацієнтів з остеоартрозом за допомогою різних варіантів регенеративних ін'єкційних технік шляхом аналізу якості життя за різними опитувальниками.

У консультативно-поліклінічному відділенні Інституту травматології та ортопедії НАМН України (Київ) було обстежено та ліковано 80 пацієнтів з 1–3 ступенями остеоартрозу. Серед них було 27 чоловіків та 53 жінки. Вік пацієнтів становив від 42 до 75 років.

Рентгенографічне дослідження суглобів у стандартних проєкціях було використано для визначення стадії артрозу.

Серед 80 пацієнтів з остеоартрозом 21 пацієнт мав перелом стегна 2-го ступеня, 40 пацієнтів мали остеоартроз колінних суглобів 2-го ступеня, 12 пацієнтів мали остеоартроз колінних суглобів 1-го ступеня та 7 пацієнтів мали остеоартроз колінних суглобів 3-го ступеня.

Усі пацієнти були опитані за анамнезом за допомогою ВАШ (візуально-аналогова шкала), WOMAC (The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) та шкали Лекена.

Динаміку результатів лікування визначали за допомогою опитувальників: до лікування, на 14 та 21 день, на 3, 6 та 9 місяців. (Серія сірих шкал, рис. 1–3).

Лікування включало наступні варіанти регенеративних ін'єкційних технік: введення гіалуронової кислоти (16 пацієнтів); терапія багатоплакетною плазмою (PRP) (34 пацієнти); PRP-терапія та введення гіалуронової кислоти з низькою молекулярною масою (10 пацієнтів); терапія людською плазмовою лісоцитою (HPL) (10 пацієнтів); HPL-терапія та введення гіалуронової кислоти з низькою молекулярною масою (10 пацієнтів).

Аналіз результатів застосованих лікувальних опцій показав різний позитивний клінічний ефект.

Пацієнтам групи 1 виконували внутрішньо-суглобові ін'єкції ГГ. Після першої ін'єкції більшість пацієнтів у перші 3 дні відчували важкість у суглобах, далі до 3-го місяця відмічалось покращення функціонального стану суглоба та недовготривале зменшення больового синдрому. Найбільш виражений ефект спостерігався на 3-му місяці після останнього введення



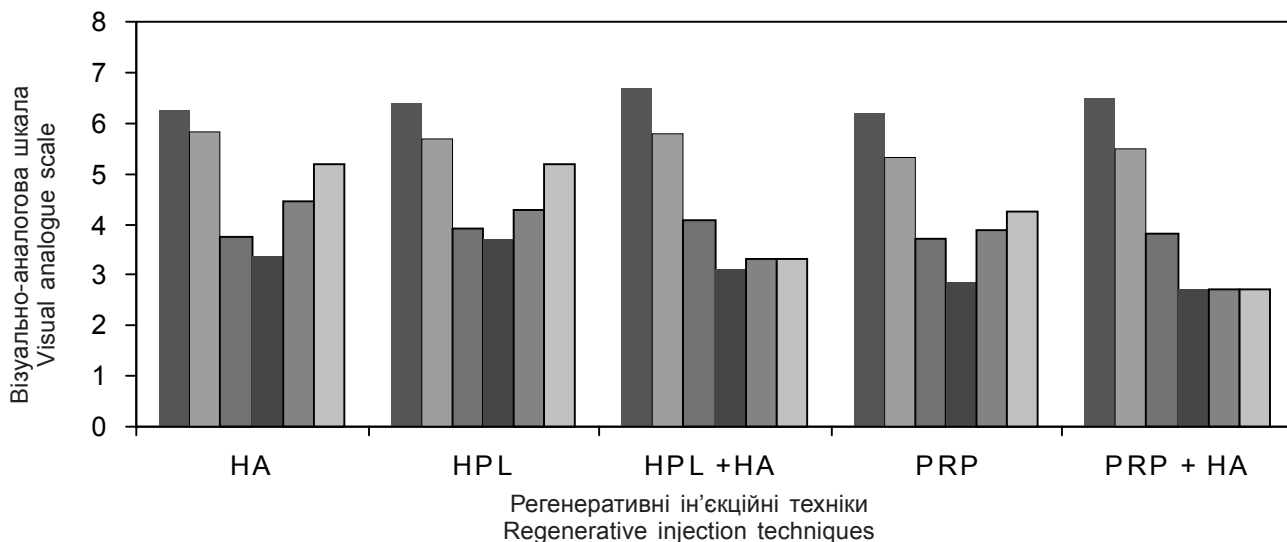


Рис. 1. Динаміка результатів за ВАШ залежно від методу лікування (середнє значення). Регенеративні ін'єкційні техніки: HA – гіалуронова кислота, HPL – лізат тромбоцитів людини; PRP – плазма, збагачена тромбоцитами, ($p < 0,001$).

Fig. 1. Dynamics of results according to visual analogue scale (VAS) depending on the treatment method (avg). Regenerative injection techniques: HA – hyaluronic acid; HPL – human platelet lysate; PRP – platelet rich plasma, ($p < 0.001$).

препарату, але майже у всіх пацієнтів на 6-му місяці больові відчуття відновлювалися, в результаті показники якості життя практично поверталися до висхідних (рис. 1–3).

Пацієнтам групи 2 застосовувалася виключно PRP-терапія. В більшості випадків через 4 дні після останньої ін'єкції спостерігався ефект поступового зменшення больового синдрому, збільшення амплітуди рухів. На етапі місячного анкетування відмічалася настання стійкого позитивного клінічного

The patients of group 2 were treated solely by PRP-therapy. In most cases, the effect of gradual reduction of pain syndrome, an increased amplitude of movements was found 4 days after the last injection. In monthly questionnaire, a steady positive clinical effect was observed. After 3 months from the last injection there was an increase in the pain syndrome according to the VAS (see Fig. 1, 2). All the patients under study in this group experienced an increased edema and pain in 2–3 days after each of the three injections. According to the

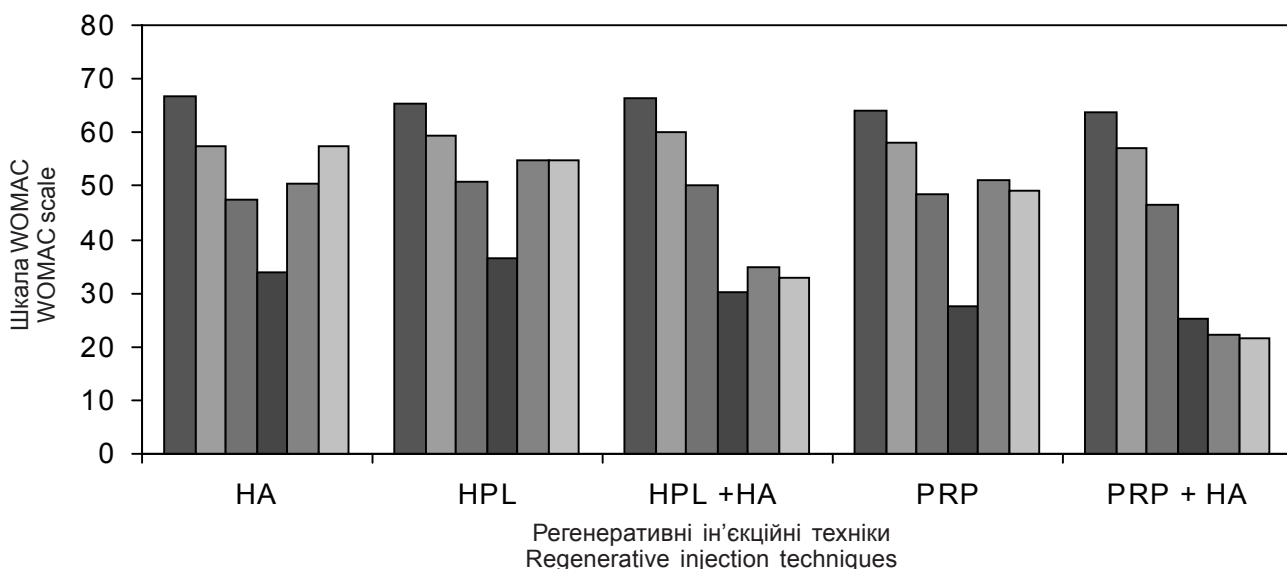


Рис. 2. Динаміка результатів за WOMAC залежно від методу лікування (середнє значення), Регенеративні ін'єкційні техніки: HA – гіалуронова кислота, HPL – лізат тромбоцитів людини; PRP – плазма, збагачена тромбоцитами, ($p < 0,001$).

Fig. 2. Dynamics of results according to WOMAC scale depending on the treatment method (avg), Regenerative injection techniques: HA – hyaluronic acid; HPL – human platelet lysate; PRP – platelet rich plasma, ($p < 0.001$).

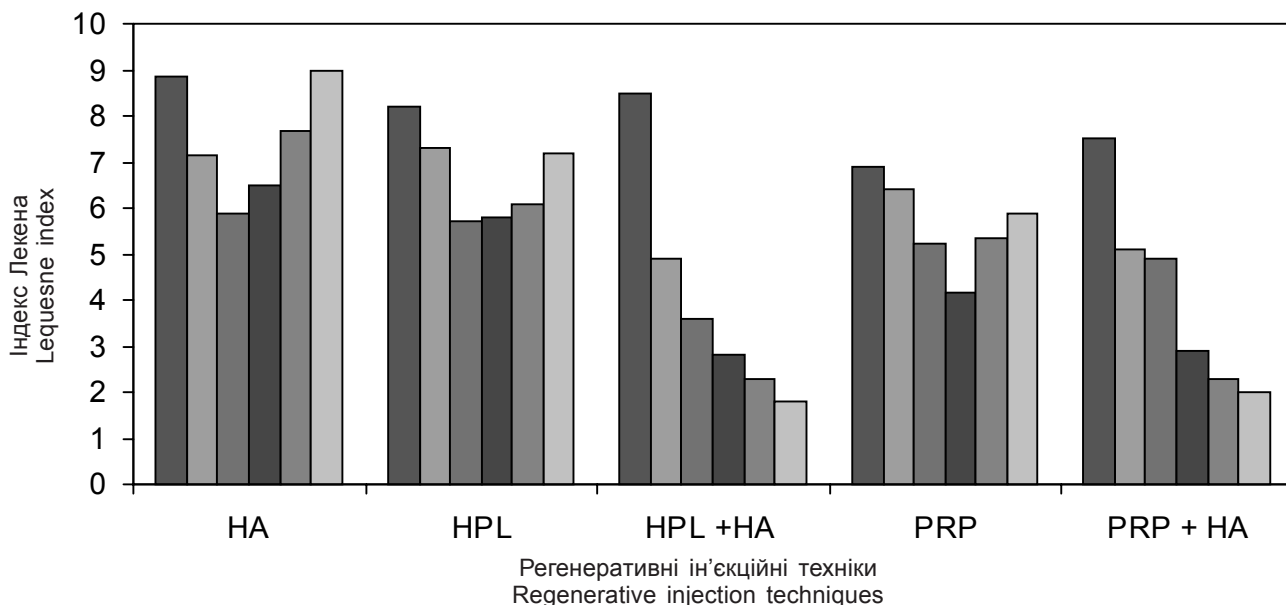


Рис. 3. Динаміка результатів за індексом Лекена залежно від методу лікування (середнє значення). Регенеративні ін'єкційні техніки: HA – гіалуронова кислота, HPL – лізат тромбоцитів людини; PRP – плазма, збагачена тромбоцитами, ($p < 0,001$).

Fig. 3. Dynamics of results according to Lequesne index depending on the treatment method (avg). Regenerative injection techniques: HA – hyaluronic acid; HPL – human platelet lysate; PRP – platelet rich plasma, ($p < 0.001$).

ефекту. Після 3-х місяців від останньої ін'єкції відбувалося наростання больового синдрому за шкалою ВАШ (див. рис. 1, 2). У всіх досліджуваних пацієнтів даної групи спостерігалися збільшення набряку та посилення больового синдрому на 2–3-му дні після кожної з трьох ін'єкцій. За даними опитувальників усі пацієнти підтвердили покращення якості життя, протягом 9 місяців спостереження (рис. 1–3)

Пацієнтам групи 3 було призначено комбінування препарату PRP та гіалуронової кислоти низької молекулярної маси (600–750 кДа), яка виконувала функцію скафолда (носія). Після проведеного лікування відмічався аналогічний ефект на початку лікування, за виключенням відсутності інтенсивного больового синдрому на 2–3-й день після введення. При цьому больовий синдром був відсутній більш тривалий час (рис. 1–3) [6].

Пацієнти групи 4 було призначено проведення HPL-терапії, яка мала позитивний суб'єктивний ефект після закінчення одного з етапів лікування. У 6-х пацієнтів відмічалися значний набряк та різке збільшення больового синдрому. Тільки у одного хворого було досягнуто позитивного клінічного та діагностичного ефекту у вигляді ремісії больового синдрому на всіх етапах спостереження (рис. 1–3).

У групі 5 застосовувалася HPL-терапія в комбінації з гіалуроновою кислотою низької молекулярної маси (600–750 кДа). Після HPL-терапії та проведення трьох ін'єкцій гіалуронової кислоти больовий синдром не посилювався. Вже після третього етапу анкетування за суб'єктивними відчуттями пацієнта

questionnaires, all the patients confirmed an improvement of their life quality during 9 months of observation (Fig. 1–3).

Patients in group 3 were subjected to a combination of PRP and treatment with low molecular weight hyaluronic acid (600–750 kDa), which served as a carrier. After the treatment, a similar effect was observed at the beginning of treatment, except the absence of intense pain syndrome 2–3 days after the injection. At the same time, the pain syndrome was absent for a longer time (Fig. 1–3) [6].

Group 4 patients were treated with HPL therapy, in which a positive subjective effect was achieved only at one of the treatment stages. Six patients suffered from significant edema and a sharp increase in pain syndrome. Only one patient achieved a positive clinical and diagnostic effect in terms of a remission of pain syndrome at all the stages of observation (Fig. 1–3).

Group 5 got HPL therapy in combination with hyaluronic acid of low molecular weight (600–750 kDa). After HPL therapy and three injections of hyaluronic acid, pain was not increased. Even at the third stage of the questionnaire the subjective sensations of the patient and the results of objective methods of research were positive.

The analysis of our results on conservative treatment by means of modern regenerative injection techniques demonstrated an improvement of the life quality of patients, the groups studied: 1 – by 10.1%; 2 – by 23.2%; 3 – by 65.9%; 4 – by 15.6% and 5 – by 60.3% if compared with the state before starting the therapy.



та результатами об'єктивних методів досліджень був досягнутий стійкий позитивний результат.

Проведений аналіз результатів консервативного лікування за допомогою сучасних регенеративних ін'єкційних технік продемонстрував покращення якості життя пацієнтів досліджуваних груп: 1 – на 10,1%; 2 – на 23,2%; 3 – на 65,9%; 4 – на 15,6% та 5 – на 60,3% порівняно зі станом до початку терапії.

Таким чином, результати проведених нами досліджень демонструють найбільшу ефективність регенеративних ін'єкційних технік після застосування варіантів PRP та HPL у комбінації з введенням гіалуронової кислоти; відмічено збільшення тенденції на 65,9 та 60,3% відповідно у порівнянні з початковими показниками якості життя.

Застосування гіалуронової кислоти, PRP та HPL також покращує якість життя пацієнтів із остеоартрозом, проте показники ефективності є значно меншими – 10,1; 23,2; та 15,6% відповідно.

Подальше вивчення застосування регенеративних ін'єкційних технік для консервативного лікування остеоартрозу має бути спрямоване на аналіз динаміки об'єктивних методів дослідження та чітке їх розмежування залежно від стадійності процесу.

Література

1. Altman R., Lim S., Steen R.G., Dasa V. Hyaluronic acid injections are associated with delay of total knee replacement surgery in patients with knee osteoarthritis: evidence from a large U.S. health claims database. PLoS One 2015; 10(12): e0145776.
2. Chen S.H., Kuan T.S., Kao M.J. et al. Clinical effectiveness in severe knee osteoarthritis after intra-articular platelet-rich plasma therapy in association with hyaluronic acid injection: three case reports. Clin Interv Aging 2016; 11: 1213–1219.
3. Diehl P., Gerdsmeyer L., Schauwecker J. et al. Conservative therapy of osteoarthritis. Orthopade 2013; 42(2): 125–139.
4. Farpour H.R., Fereydooni F. Comparative effectiveness of intra-articular prolotherapy versus peri-articular prolotherapy on pain reduction and improving function in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. Electron Physician 2017; 9(11): 5663–5669.
5. Forogh B., Mianehsaz E., Shoae S. et al. Effect of single injection of Platelet-Rich Plasma in comparison with corticosteroid on knee osteoarthritis: a double-blind randomized clinical trial. J Sports Med Phys Fitness 2016; 56(7–8): 901–908.
6. Laudy A.B., Bakker E.W., Rekers M., Moen M.H. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med 2015; 49(10): 657–672.

Thus, the results of our studies demonstrated the highest efficiency of regenerative injection techniques after applying PRP and HPL in combination with hyaluronic acid, an increase by 65.9% and 60.3% respectively, relative to the initial life quality indices.

The use of hyaluronic acid, PRP and HPL also improved the quality of life of the patients with osteoarthritis, but the performance was significantly lower, *i. e.* 10.1; 23.2 and 15.6%, respectively.

Further study of the use of regenerative injection techniques for the conservative treatment of osteoarthritis should be aimed at analyzing the dynamics of objective research methods and a clear distinction based on the stage of the process.

References

1. Altman R., Lim S., Steen R.G., Dasa V. Hyaluronic acid injections are associated with delay of total knee replacement surgery in patients with knee osteoarthritis: evidence from a large U.S. health claims database. PLoS One 2015; 10(12): e0145776.
2. Chen S.H., Kuan T.S., Kao M.J. et al. Clinical effectiveness in severe knee osteoarthritis after intra-articular platelet-rich plasma therapy in association with hyaluronic acid injection: three case reports. Clin Interv Aging 2016; 11: 1213–1219.
3. Diehl P., Gerdsmeyer L., Schauwecker J. et al. Conservative therapy of osteoarthritis. Orthopade 2013; 42(2): 125–139.
4. Farpour H.R., Fereydooni F. Comparative effectiveness of intra-articular prolotherapy versus peri-articular prolotherapy on pain reduction and improving function in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. Electron Physician 2017; 9(11): 5663–5669.
5. Forogh B., Mianehsaz E., Shoae S. et al. Effect of single injection of Platelet-Rich Plasma in comparison with corticosteroid on knee osteoarthritis: a double-blind randomized clinical trial. J Sports Med Phys Fitness 2016; 56(7–8): 901–908.
6. Laudy A.B., Bakker E.W., Rekers M., Moen M.H. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med 2015; 49(10): 657–672.