

## РАЗЛИЧИЯ В МЕХАНИЗМАХ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЛАЗМОЛИФТИНГА НА ГОЛЕНОСТОПНЫЙ И ИНЫЕ СУСТАВЫ КОНЕЧНОСТЕЙ

Теплов О.В.<sup>1</sup>, Теплов А.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, e-mail: Alikteplov@mail.ru

На примере суставов верхних и нижних конечностей обсуждаются различия в механизмах терапевтического действия метода плазмолифтинга (ПЛ), который включает в себя 3–5-кратное (через неделю) инъекционное введение в область травмы извлеченной из аутокрови тромбоцитарной массы. Голеностопный сустав, подвергнутый терапии ПЛ, в отличие от коленного, локтевого и плечевого суставов, демонстрирует крайне низкую способность к восстановлению своих функциональных возможностей. Положительный лечебный эффект обусловлен способностью биологически активных веществ (БАВ) и цитокинов, выделяемых тромбоцитами (Тр), стимулировать метаболические процессы поврежденных тканей, что обеспечивает восстановление морфофункциональных нарушений воспалительного генеза и их репаративные возможности. Успешность применения ПЛ находится в прямой зависимости от тканей, слагающих конкретное суставное образование. Положительный эффект от введения аутовзвеси Тр определяется наличием клеток-доноров цитокинов, в первую очередь фактора активации тромбоцитов (ФАТ), достаточное количество которых запускает их (Тр) дегрануляцию. Разветвленная сеть капилляров создает насыщенное кровоснабжение и, как следствие, доступ клеток гранулоцитарного ряда к saniруемой ткани. Кроме того, базофилы и тучные клетки соединительной ткани совместно с эндотелием вышеуказанных капилляров также являются источниками ФАТ. Все вышесказанное обеспечивает положительное терапевтическое действие метода ПЛ на коленном, локтевом и плечевом суставах и практическое отсутствие его лечебного действия на голеностопном суставе и ахилловом сухожилии.

Ключевые слова: плазмолифтинг, тромбоциты, коленный сустав, локтевой сустав, голеностопный сустав.

## DIFFERENCES IN THE MECHANISMS DETERMINING THE THERAPEUTIC EFFECT OF PLASMOLIFTING ON THE ANKLE AND OTHER JOINTS OF THE LIMBS.

Teplov O.V.<sup>1</sup>, Teplov A.Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Clinical Hospital of Ministry of Health Care of the Republic of Tatarstan, Kazan;

<sup>2</sup>FSBEI HE Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kazan. e-mail: Alikteplov@mail.ru

Using the example of the joints of the upper and lower extremities, the differences in the mechanisms of therapeutic action of the plasmolifting method (PL), which includes a three – to five-fold (after a week) injection of platelet mass extracted from autokrovi into the injury area, are discussed. The ankle joint subjected to PL therapy, in contrast to the knee, elbow and shoulder joints, demonstrates an extremely low ability to restore its functional capabilities. The positive therapeutic effect is due to the ability of biologically active substances (BAS) and cytokines released by platelets (Tr) to stimulate the metabolic processes of damaged tissues, which ensures the restoration of morphofunctional disorders of inflammatory genesis and their reparative capabilities. The success of the use of PL is directly dependent on the tissues that make up a specific joint formation. The positive effect of the introduction of auto-suspension of Tr is determined by the presence of cytokine donor cells, primarily platelet activation factor (FAT), a sufficient number of which triggers their (Tr) degranulation. An extensive network of capillaries creates a saturated blood supply and, as a result, access of granulocyte cells to the sanitized tissue. In addition, basophils and mast cells of connective tissue together with the endothelium of the above capillaries are also sources of FAT. All of the above provides a positive therapeutic effect of the PL method on the knee, elbow and shoulder joints and the practical absence of its therapeutic effect on the ankle joint and Achilles tendon.

Keywords: Plasmolifting, platelets, knee joint, elbow joint, ankle joint.

В современной травматологии при повреждении различных элементов опорно-двигательного аппарата все более активно используется метод стимуляции процессов

регенерации поврежденных тканей, что обеспечивает восстановление морфологической целостности суставов. Терапевтический эффект достигается введением в область травмы либо цельной аутокрови, либо извлеченной из нее ауотромбоцитарной массы. В последнем случае способ носит название метода плазмолифтинга (ПЛ) [1]. Механизмы подобного подхода к регенерации и лечению воспалительных процессов заключаются в способности цитокинов, выделяемых тромбоцитами (Тр), влиять на метаболизм поврежденных тканей, стимулируя восстановление целостности их структуры. Однако, как показывает практика его применения, эффективность положительного терапевтического действия на различные суставы как верхних, так и нижних конечностей существенно различается [2, 3]. Рассматривая механизмы влияния ПЛ на суставы, необходимо отметить, что восстановление поврежденных тканей включает пролиферацию, миграцию мезенхимальных (остеогенных) клеток и увеличение морфогенетических белков, стимуляцию ангиогенеза и дифференцировку молодых клеток, а также усиление синтеза коллагена и образования костной ткани [1, 4]. В инициации описанных процессов участвуют нейтрофилы, моноциты, макрофаги, эозинофилы, выделяющие целый спектр цитокинов, в том числе и фактор активации тромбоцитов (ФАТ). Кроме того, Тр способны самостоятельно выделять ФАТ, чем поддерживают собственную дегрануляцию. Также успешность проведения ПЛ зависит от функциональной достаточности системы кровоснабжения. Капиллярная сеть saniруемых тканей обеспечивает как быстрое поступление к ним лейкоцитов – доноров ФАТ, так и содержит клетки эндотелия и мастоциты, которые, выделяя ряд факторов, тоже участвуют в терапевтическом процессе [5].

В случаях терапии опорно-двигательного аппарата защита и восстановление суставов обеспечиваются сложными процессами взаимодействия цитокинов с тканями, в результате чего мы получаем репаративный и противовоспалительный эффект ПЛ, восстановление суставов, связок и сухожилий [6]. Этот процесс включает повышенное образование фибробластов и клеток соединительной ткани, стимуляцию производства коллагена, гиалуроновой кислоты и эластина. В дальнейшем возрастает миграция остеогенных клеток и усиливается образование костной ткани, улучшаются микроциркуляция и клеточный метаболизм, нормализуются тканевое дыхание, обменные процессы, активизируется местный иммунитет. Обеспечивается это ростом новых кровеносных сосудов [7].

По данным В. Di Matteo et al., положительную динамику процессов восстановления после плазмолифтинга имеют ткани коленного сустава. Однако терапия голеностопного сустава и ахиллова сухожилия не демонстрирует подобной успешности. Авторы не наблюдали различий в лечении после инъекции тромбоцитарной массы и контрольного введения физиологического раствора [2]. В обзоре G. Filardo et al. также подтверждается различная способность к восстановлению при инъекции ауотромбоцитарной массы у голеностопного

сустава (ахиллово сухожилие), с одной стороны, и коленного (надколенное сухожилие) и локтевого (его боковое сухожилие) суставов – с другой [3]. Наблюдаемые различия кроются в морфологии тканей, слагающих санируемые образования. К механизмам, определяющим подобную неоднородность лечебных эффектов ПЛ, можно отнести, как упоминалось выше, наличие или отсутствие развитой системы кровоснабжения, обеспечивающей поступление к тканям сустава нейтрофилов, а также степень присутствия в них мастоцитов. Коленный сустав слагается из хряща и синовиальной оболочки с разветвленной сетью капилляров [8], что позволяет достаточному количеству гранулоцитов попадать в санируемую ткань. Кроме того, эндотелий кровеносных сосудов насыщен тучными клетками [9]. Все вышеперечисленные доноры ФАТ в состоянии обеспечивать обильную дегрануляцию Тр, что и является залогом успешного терапевтического действия ПЛ на коленном, локтевом и плечевом суставах. Но ткани голеностопного сустава и ахиллова сухожилия имеют гораздо менее разветвленную капиллярную сеть и, как следствие, более скудное кровоснабжение [10]. Соответственно, доступ гранулоцитов к санируемым тканям затруднен, и в них наблюдается меньшее количество как эндотелиальных, так и тучных клеток. Полученные нами результаты лечения голеностопного сустава и ахиллова сухожилия подтверждаются данными литературных источников [2]. Очевидно, что недостаточная насыщенность этого сустава вышеперечисленными тканями является причиной менее выраженного положительного действия на него метода ПЛ.

Цель исследования: выявить различия в механизмах, определяющих эффективность метода плазмолифтинга при лечении заболеваний голеностопного сустава и ахиллова сухожилия в сравнении с другими суставами верхних и нижних конечностей.

**Материалы и методы исследования.** В работе представлены результаты многолетних исследований по выявлению успешности применения метода ПЛ при терапии различных суставов верхних и нижних конечностей на разнородных группах пациентов обоего пола и различного возраста, которые проводились на базе РКБ МЗ РТ. Анализ результатов лечения остеоартроза коленного сустава 2-й и 3-й степени проводился на группе из 28 пациентов (18 мужчин, 10 женщин) в возрасте от 60 до 80 лет [11]. Результаты терапии латерального эпикондилита локтевого сустава анализировались на группе из 25 пациентов (16 мужчин, 9 женщин) в возрасте от 40 до 60 лет [12]. Качество успешности лечения плечевого сустава наблюдалось у женщины в возрасте 56 лет с диагнозом «деформирующий артроз правого плечевого сустава 2-й степени с выраженным болевым синдромом и значительным ограничением движений» [13]. Терапия остеоартроза голеностопного сустава проводилась 7 пациентам (5 мужчинам, 2 женщинам) в возрасте от 50 до 70 лет.

Курс аутоплазмотерапии включал в себя от 3 до 5 (1 раз в неделю) инъекций тромбоцитарной массы, извлеченной из аутокрови. В случае терапии гонартроза инъекция производилась в полость коленного сустава, при эпикондилите – в область латерального надмыщелка плечевой кости, при терапии плечевого сустава – непосредственно в полость сустава. При лечении остеоартроза голеностопного сустава инъекция производилась в полость сустава. Все пациенты были с выраженной болевой симптоматикой при ежедневной умеренной физической активности.

Эффективность терапии коленного сустава оценивали по шкале WOMAC спустя 1 неделю, 3 и 6 месяцев после курса. Шкала WOMAC-индекс (Western Ontario and McMaster Universities Arthrose index) является общепринятой анкетой, предназначенной для оценки симптомов гонартроза с помощью 24 вопросов, распределенных по трем разделам. Первая субшкала (5 вопросов) позволяет оценить болевую симптоматику; вторая (2 вопроса) – ригидность суставов; третья (17 вопросов) определяет физическую активность и ограничения подвижности коленных суставов [14]. До назначения курса ПЛ в течение последних лет все пациенты неоднократно получали различные виды консервативной терапии (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), физиолечение, обезболивающую терапию), которая не оказала практического положительного эффекта либо наблюдалось кратковременное улучшение. Всем пациентам был проведен курс аутоплазмотерапии, состоящий из 4 инъекций в коленный сустав с периодичностью 1 раз в неделю [14].

Оценка эффективности лечения остеоартроза голеностопного сустава на сроках 1, 2 и 6 месяцев после курса осуществлялась по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ), по которой 2 балла соответствует слабой боли, от 2 до 4 баллов – умеренной, от 4 до 6 баллов – сильной, от 6 до 8 баллов – максимальной и до 10 баллов – невыносимой боли [12].

Эффективность лечения латерального эпикондилита локтевого сустава на сроках 1, 2, 6 и 12 месяцев после курса также оценивали по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) [12].

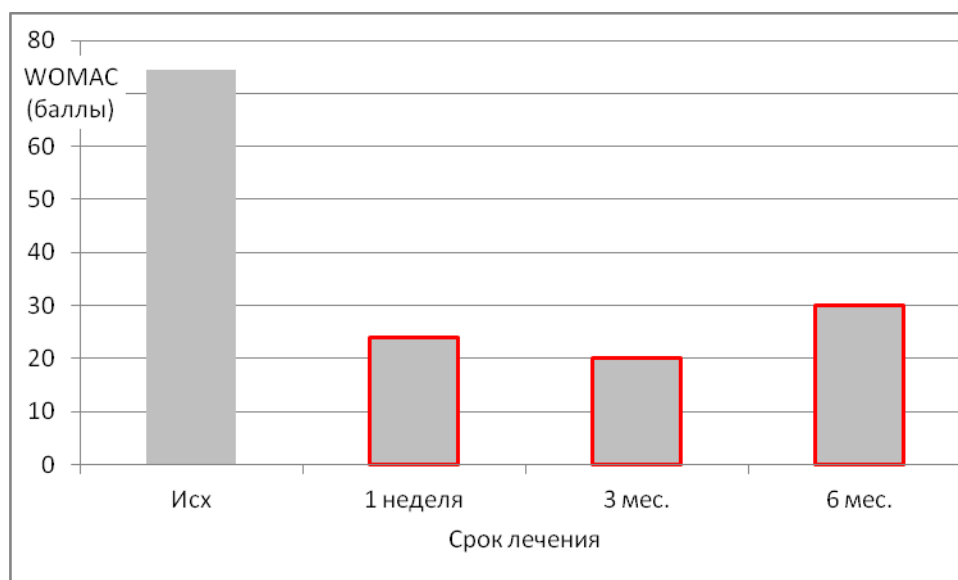
В случае лечения остеоартроза плечевого сустава качество терапии оценивали по степени болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ). Необходимо отметить, что результативность определялась сравнением с предыдущим консервативным лечением (массаж, ЛФК, физиолечение), которое давало незначительный кратковременный положительный эффект. До назначения курса ПЛ лечение проводилось в течение нескольких лет. Появление боли не было связано с травмой сустава (данные ранее не публиковались в научной литературе). Со временем стали отмечаться ограничение движений в правом плечевом суставе, затруднение при отведении и сгибании, которое сопровождалось болью.

Математическая обработка полученных данных проводилась с помощью программного комплекса Microsoft Excel 2010 и интегрированного с ним пакета анализа данных Attestat [15].

Рассчитывали медианные значения балльных показателей (Me), степень различий между ними оценивали с помощью непараметрического критерия медианы. В качестве статистически значимых принимались различия значений медианы при условии, что  $p < 0,05$  (вероятность того, что медианы принадлежат выборкам из разных генеральных совокупностей, больше 95%).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Во всех случаях длительность заболевания (артроза) всех перечисленных суставов до начала лечения методом ПЛ составила от 6 месяцев до 3 лет. Как отмечалось выше, до обращения все пациенты неоднократно получали различные виды консервативного лечения: НПВП, глюкокортикоиды (ГКС) либо различные варианты физиолечения, которые практически не сопровождалось положительным эффектом либо давали кратковременное улучшение.

В случае терапии остеоартроза коленного сустава медианное значение по шкале WOMAC до начала курса составило 74 балла. Исходя из результатов лечения пациенты разделялись на 2 группы. У большей части пациентов (83%) (первая группа) этот показатель через неделю снижался до 17–27 баллов, у 17% (вторая группа) – до 37–43 баллов. Спустя 3 месяца показатель снижался до 20 баллов. Через 6 месяцев болевые ощущения в суставах возникали лишь после длительной тяжелой работы по дому, а также при спуске по лестнице после длительной (более 2 ч) ходьбы. При иллюстрации динамики восстановления функциональных возможностей сустава обе группы были нами объединены, поскольку это не нарушает общей положительной тенденции процесса ремиссии (рис. 1).



*Рис. 1. Балльная оценка результатов лечения коленного сустава. Красным обведены медианные значения, статистически значимо отличающиеся от исходного уровня ( $p < 0,05$ )*

До начала терапии латерального эпикондилита локтевого сустава медианное значение по ВАШ составило 6–7 баллов, когда боль мешает основным потребностям. Результаты лечения на сроке 6 месяцев отслежены у 20 пациентов, на сроке 12 месяцев – у 9 пациентов. В течение первого месяца после курса интенсивность боли составляла от 1 до 3, через 2 и 6 месяцев – от 0 до 2 баллов, боль пропадала к 12-му месяцу (рис. 2).

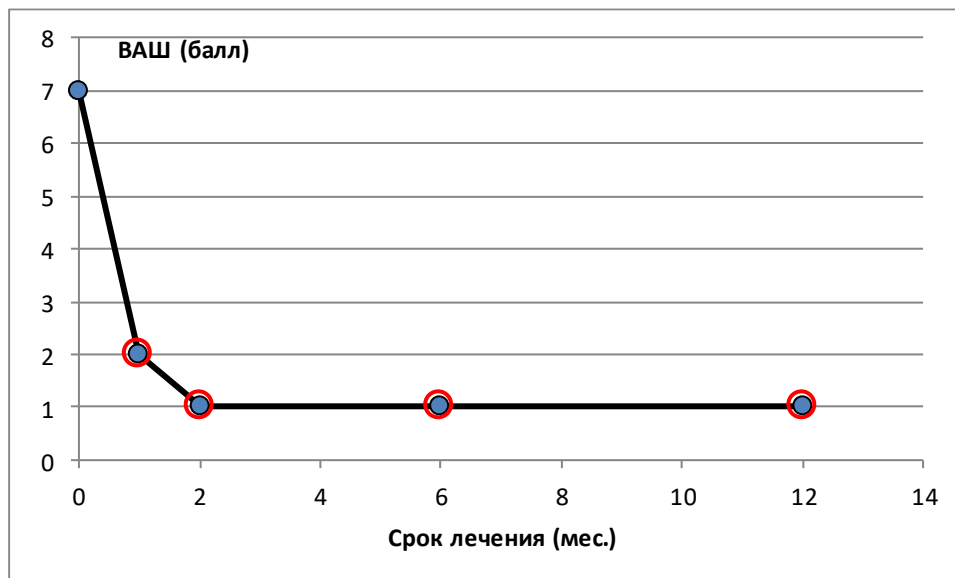
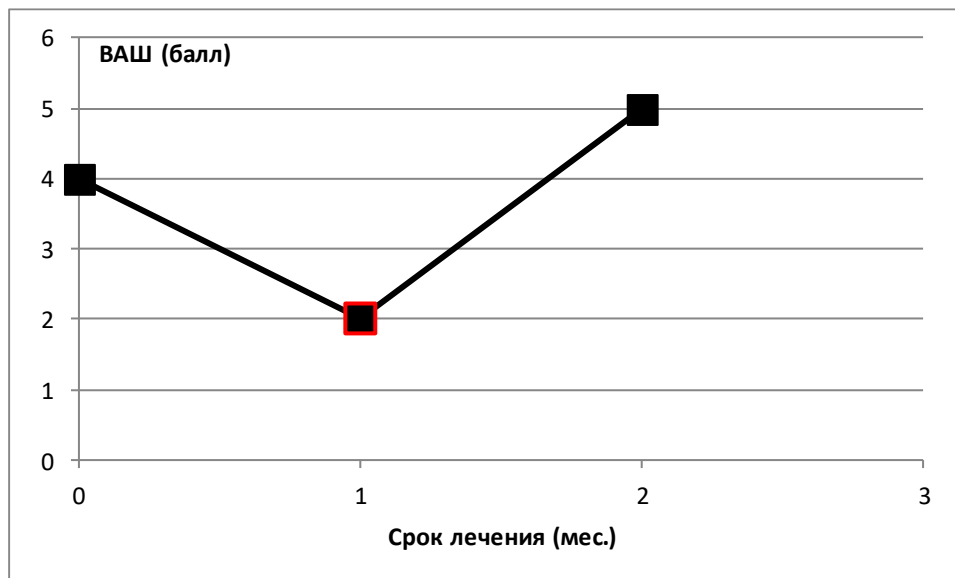


Рис. 2. Балльная оценка переживания боли по шкале ВАШ пациентами в процессе лечения локтевого сустава. Красным обведены медианные значения, статистически значимо отличающиеся от исходного уровня ( $p < 0,05$ )

Лишь 1 пациент на последнем сроке отметил усиление болевого синдрома до 4 баллов. Ему провели повторный курс ПЛ, после чего на сроке 2 месяца результат был 1 балл по шкале ВАШ.

До терапии остеоартроза голеностопного сустава медианное значение по шкале ВАШ составляло 4–5 баллов. К концу первого месяца после начала лечения показатель ВАШ незначительно снижался – до 2–3 баллов. Однако болевой синдром быстро восстанавливался на более поздних сроках (2 и более месяцев) (рис. 3).



*Рис. 3. Балльная оценка переживания боли по шкале ВАШ пациентами в процессе лечения голеностопного сустава. Красным обведены медианные значения, статистически значимо отличающиеся от исходного уровня ( $p < 0,05$ )*

Терапия остеоартроза плечевого сустава методом ПЛ на примере одного клинического случая также демонстрировала положительные результаты. Если сразу после лечения правого сустава движения при выраженной болезненности были резко ограничены (отведение до  $70^\circ$ , сгибание до  $90^\circ$ ), то через 2 года объем движений составлял – отведение до  $170^\circ$ , сгибание до  $160^\circ$ .

Таким образом, метод ПЛ является эффективным и доступным в условиях РКБ МЗ РТ методом терапии травм различного генеза суставов верхних и нижних конечностей. Он предпочтителен в сравнении с лечением ГКС и НПВС, поскольку не требует длительных (до 1 месяца) интервалов между инъекциями, что вынуждает пациента терпеть боль, и, кроме того, в ряде случаев не приводит к положительному результату. Однако метод ПЛ на разных суставах демонстрирует различную эффективность. Если при лечении коленного, локтевого и плечевого суставов имеется выраженная положительная динамика, то терапия голеностопного сустава в аналогичных условиях не дает яркого положительного результата. Оценивая положительное влияние метода ПЛ на функциональное состояние суставов верхних и нижних конечностей, можно отметить следующее. В нашем исследовании терапия коленного сустава в течение первых 3 месяцев снижает симптоматику более чем на 70% от первоначальной болевой интенсивности и почти на 60% – к шестому месяцу после курса инъекций. Даже в случае, когда у пациентов сразу после курса лечения значительное улучшение отсутствовало, к 3-му месяцу также достигался максимальный эффект. У пациентов с латеральным эпикондилитом, выполняющих ежедневную умеренную физическую нагрузку, лечение

методом ПЛ в течение первых 2 месяцев снижает болевую симптоматику на 80%. Максимальный эффект наблюдали уже ко 2-му месяцу, который сохранялся на сроках 6 и 12 месяцев. Таким образом, терапия ПЛ является эффективным и безопасным способом лечения, обеспечивающим стойкий положительный эффект лечения трех перечисленных суставов. Но лечение голеностопного сустава введением аутотромбоцитарной массы демонстрирует лишь кратковременный положительный эффект.

### **Заключение**

Различия терапевтических эффектов от внутрисуставного введения взвеси аутотромбоцитов в коленный сустав и суставы верхней конечности в сравнении с голеностопным суставом определяются морфологией слагающих их тканей. Положительное действие обеспечивается разветвленной капиллярной сетью в первых трех суставных образованиях, что делает их доступными для клеток гранулоцитарного ряда. Кроме того, эндотелий капилляров совместно с содержащимися в нем тучными клетками и базофилами являются источниками ФАТ, который запускает активацию введенных в сустав тромбоцитов. Все вышеперечисленное объясняет лечебное действие ПЛ на ткани коленного, локтевого и плечевого суставов. Предыдущий опыт лечения наших пациентов позволяет также утверждать о предпочтительности введения аутотромбоцитарной массы в сравнении с традиционными методами, такими как НПВП и ГКС. Но недостаточность капиллярной сети тканей голеностопного сустава и ахиллова сухожилия и, как следствие, меньший доступ к ним клеток-доноров ФАТ снижают успешность применения на них методики ПЛ.

### **Список литературы**

1. Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Хайруллин Ф.Р. Применение технологии Pasmolifting в травматологии и восстановительной медицине // Сборник методических рекомендаций по применению тромбоцитарной аутологичной плазмы. Технология Плазмолифтинг Plasmolifting ТМ. М., 2016. С. 24-33.
2. Di Matteo B., Filardo G., Kon E., Marcacci M. Platelet-rich plasma: evidence for the treatment of patellar and Achilles tendinopathy--a systematic review. *Musculoskelet Surg.* 2015. V. 99(1). P.1-9. DOI: 10.1007/s12306-014-0340-1
3. Filardo G., Di Matteo B., Kon E., Merli G., Marcacci M. Platelet-rich plasma in tendon-related disorders: results and indications. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018. V. 26(7). P.1984-1999. DOI: 10.1007/s00167-016-4261-4.



4. Кушнир В.А., Каратеев Д.Е. Современные возможности лечения больных остеоартритом: фокус на обогащенную тромбоцитами плазму // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 33. С. 40-46.
5. Shimizu T. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2009. V. 49. P. 123-150.
6. Amable P.R., Carias R.B., Teixeira M.V. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res. Ther.* 2013. V. 4. № 3. P. 67.
7. Moussa M., Lajeunesse D., Hilal G. Platelet rich plasma (PRP) induces chondroprotection via increasing autophagy, anti-inflammatory markers, and decreasing apoptosis in human osteoarthritic cartilage. *Exp. Cell. Res.* 2017. V. 352. no.1. P. 146-156.
8. Ступина Т.А., Щудло М.М., Щудло Н.А. Изменения синовиальной оболочки и суставного хряща коленного сустава при удалении голени автодистрактором с повышенным суточным темпом // *Морфология.* 2013. Т. 143. № 3. С.66-70.
9. Ступина Т.А., Щудло М.М., Щудло Н.А. Гистологические изменения синовиальной оболочки коленного сустава при экспериментальном моделировании остеоартроза и ортопедическом удалении голени у собак // *Морфология.* 2016. Том 149. № 2. С.42-46.
10. Аникина А.В. Тендопатия сухожилия трицепса голени. Этиология, клиника, лучевая диагностика // *Лучевая диагностика и терапия.* 2018. № 2(9). С.21-27.
11. Теплов О.В., Теплова Ю.С., Плаксейчук Ю.А, Масгутов Р.Ф., Масгутова Г.А., Салихов Р.З., Чекунов М.А., Галимов Д.Х.. Применение аутологичной богатой тромбоцитами плазмы в лечении пациентов старшей возрастной группы с остеоартрозом коленного сустава II-III ст. // *Практическая медицина.* 2017. № 8(109). С.130-132.
12. Теплов О.В., Соловьев В.В., Масгутов Р.Ф., Салихов Р.З., Чекунов М.А., Галимов Д.Х., Теплова Ю.С., Плаксейчук Ю.А. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP) в лечении латерального эпикондилита // *Практическая медицина.* 2018. Т. 16. №7 (часть 2). С.86-90.
13. Теплов О.В. Масгутов Р.Ф., Салихов Р.З., Чекунов М.А., Плаксейчук Ю.А. Плазма, обогащенная тромбоцитами, в лечении остеоартроза плечевого сустава с наличием оссификации окружающих мягких тканей // *Практическая медицина.* 2016. № 4(96). Том 1. С.150-152.
14. Майко О.Ю., Багирова Г.Г. Функциональные индексы при оценке эффективности лечения гонартроза препаратами структум и хондролом // *Терапевтический архив.* 2006. Т. 78. № 6. С. 47-52.

15. Гайдышев И.П. Анализ и обработка данных: специальный справочник. СПб.: Питер, 2001. 752 с.