

97. Bisioendial R., Stroes E., Kastelein J., Tak P. Targeting cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a dual role for statins. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:157–64.
98. Насонов Е.Л. Перспективы применения статинов в ревматологии. *Рус мед журн* 2003;11:1273–6.
99. Abeles A.M., Pillinger M. Statins as anti-inflammatory and immunomodulatory agents. *A future in rheumatologic therapy? Arthr Rheum* 2006;54:393–407.
100. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Снижение кардиоваскулярного риска при ревматоидном артрите: двойная польза статинов. *Науч-практич ревматол* 2010;6:61–71.
101. Lazzarini P.E., Lorenzini S., Selvi E. et al. Simvastatin inhibits cytokine production and nuclear factor- κ B activation in interleukin 1 β -stimulated synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheum* 2007;25:696–700.
102. Yokota K., Mioyoshi F., Miyazaki K. et al. High concentration simvastatin induces apoptosis in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:193–200.

Поступила 13.11.2010

С.М. Носков, Л.Ю. Широкова

Ярославская государственная медицинская академия Росздрава, Ярославль

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ АУТОЛОГИЧНОЙ КРОВИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Контакты: Лариса Юрьевна Широкова Larshir@gmail.com
Contact: Larisa Yuryevna Shirokova Larshir@gmail.com

С момента установления в 2004 г. [1] роли аутологичных тромбоцитов в процессах посттравматической репарации мягких тканей во всем мире ведется интенсивный научный поиск в области применения аутологичных тромбоцитарных факторов роста при острых и хронических поражениях опорно-двигательного аппарата. Данная проблема является актуальной для травматологии [2], спортивной медицины [3] и, естественно, ревматологии [4]. Результаты клинических исследований установили позитивную роль аутологичных тромбоцитарных факторов роста, в частности, при хроническом эпикондилите [5], надколенниковом тендините [6], а также при артроскопических операциях на крестовидной связке [7] и эндопротезировании коленного сустава [8, 9]. При этом во многих случаях эффективность терапии с применением аутологичных тромбоцитарных факторов роста превосходила таковую при локальном введении глюкокортикоидов.

На сегодняшний день считается, что участие тромбоцитов в процессах репарации опосредуется содержащимися в альфа-гранулах факторами роста (TGF- β , PDGF, IGF I, II, FGF, EGF, VEGF, ECGF), адгезивными протеинами (фибриноген, фибронектин, витронектин), факторами свертывающей системы крови (факторы V и XI, протеин S, анти-тромбин), фибринолитическими факторами (плазминоген, ингибитор активатора плазминогена, α 2-антиплазмин), протеазами и антипротеазами (TIMP 4, металлопротеаза 4, α 1-антитрипсин), основными протеинами (эндостатин и др.) и мембранными гликопротеинами (P-селектин и др.) [3]. При этом TGF- β , IGF-1 и FGF-2 были охарактеризованы как потенциальные хондропротекторные агенты [10].

Плазму называют обогащенной тромбоцитами (ОТП), если концентрация этих форменных элементов в ней равна 1 000 000 в 1 мкл [11]. Получение ОТП может быть осуществлено как методами простого или двойного центрифугирования (Anitua Technics) [12], так и на оборудовании с использованием специальных разделительных систем [13].

В 2010 г. были опубликованы результаты первых исследований по применению ОТП при остеоартрозе (ОА) коленных суставов.

В одном из наблюдений в 12-месячном испытании участвовало 100 пациентов с ОА коленных суставов (про-

цедуры проводились на 115 коленных суставах) [14]. ОТП получали из 150 мл венозной крови в процессе двуступенчатого центрифугирования. Препарат вводился по 5 мл трижды с интервалом в неделю. Клиническое состояние больных оценивали по субъективным и объективным частям формы осмотра IKDC (International Knee Documentation Committee), качество жизни — по опроснику EuroQol VAS. Статистический анализ проводился для дополнительной оценки значения пола, возраста, стадии ОА и индекса массы тела (ИМТ).

Статистически значимое улучшение по всем учитываемым клиническим параметрам было получено сразу после окончания лечения и сохранялось в последующие 6 и 12 мес ($p < 0,0005$). Достигнутая положительная динамика была устойчивой до 6-го месяца наблюдения, но уменьшалась к 12-му месяцу ($p = 0,02$), оставаясь, тем не менее, статистически значимой ($p < 0,0005$).

Авторы исследования подчеркивают безопасность ОТП-терапии. Они полагают, что данный вид лечения имеет отчетливый положительный потенциал в плане уменьшения боли и улучшения функционального состояния коленных суставов и качества жизни. Преимущества метода особенно очевидны у более молодых пациентов с незначительной степенью суставной дегенерации [14].

Через 24 мес были обследованы 90 больных. К этому времени отмечалось значительное ухудшение по сравнению с оценкой через 12 мес (объективная оценка по IKDC снизилась с 67 до 59% от нормальных значений; субъективная оценка по IKDC уменьшилась с 60 до 51%) [15], тем не менее показатели оставались выше, чем при исходном исследовании. Средняя продолжительность клинического улучшения составляла 9 мес. Авторы пришли к выводу, что лечение ОТП обладает краткосрочной эффективностью и что необходимы дополнительные исследования с оценкой различных концентраций тромбоцитов в препарате и временных интервалов для повторных инъекций с целью обеспечения более стабильных и длительных результатов.

Данные об эффективности ОТП при ОА подтверждены при лечении 261 пациента (109 женщин и 152 мужчин) в среднем возрасте 48,4 года [16]. Всем участникам исследования выполнялись три внутрисуставные инъекции ОТП с

интервалом в 2 нед. Инструментами оценки были визуальная аналоговая шкала (ВАШ), опросники SF-36, WOMAC, Lequesne. Динамику клинического состояния оценивали через 6 мес после последней инъекции.

Статистически существенные различия ($p < 0,0001$) между исходными и последующими данными обнаружены для боли, утренней скованности и функциональной способности опросника WOMAC, индекса Lequesne, оценки боли по ВАШ, шкалы физического здоровья SF-36. Отмечается отсутствие нежелательных реакций на ОТП-терапию. Эти благоприятные результаты указывают на возможность применения ОТП при лечении ОА коленных суставов.

Представлены результаты предварительного испытания внутрисуставного введения аутологичного препарата, обогащенного факторами роста (PRGF — preparation rich in growth factors) при ОА. PRGF отличается от ОТП более высоким содержанием тромбоцитов и анаболических факторов роста (TGF- β 1, PDGF-AB, VEGF-A, HGF и IGF-I). Эффективность трех еженедельных инъекций PRGF у 30 больных ОА сравнивали с тремя инъекциями производных гиалуроновой кислоты (ГЛК). Клиническая оценка осуществлялась через 5 нед после лечения. Снижение интенсивности боли по опроснику WOMAC достигло 33,4% в группе PRGF и только 10% в группе препаратов ГЛК ($p = 0,004$). Функциональное улучшение было также больше выражено у больных, получивших внутрисуставные инъекции PRGF. Авторы исследования подчеркивают безопасность и перспективность данного метода лечения [17].

Еще одним препаратом аутологичной крови является аутологичная кондиционированная сыворотка (АКС). Технология получения АКС обеспечивает накопление в препарате антагонистов рецепторов ИЛ 1 β (ИЛ 1Ra), ИЛ 4, ИЛ 10, а также тромбоцитарных факторов роста [18, 19]. При этом считается, что ИЛ 1Ra могут препятствовать реализации провоспалительного и хондродегенеративного потенциала ИЛ 1 [20].

Предполагается, что для блокады рецепторов к ИЛ 1 β необходимо как минимум десятикратное повышение концентрации ИЛ 1Ra. В табл. 1 представлены результаты исследования цитокинового уровня в сыворотке крови до и после 6-часовой инкубации в процессе приготовления биологического препарата [18].

Однократное внутрисуставное введение рекомбинантного антагониста рецепторов ИЛ 1 (ИЛ 1Ra) Anakinra в дозе 50 или 150 мг при оценке через 12 нед не отличалось по эффективности от плацебо [21].

В первом контролируемом клиническом испытании у 376 больных ОА [22] сопоставлялась эффективность вну-

Таблица 1

Концентрация цитокинов и факторов роста в аутологичной кондиционированной сыворотке

Показатели, пг/мл ($M \pm \delta$)	Исходная концентрация	Концентрация в АКС	Соотношение «Концентрация в АКС: исходная концентрация»
ИЛ 1Ra	236	2015	8,5
ИЛ 1 β	<3,9	7,9	2,0
ИЛ 6	<12,5	28,7	2,2
ФНО α	<15,6	10,1	0,6
ИЛ 10	<7,8	33,4	4,3
FGF - β	14,6	26,6	1,8
VEGF	61	508,6	8,3
HGF	431	1339,3	3,1
IGF-1	86 000	117 209	1,4
PDGF AB	205	39 025	190
TGF- β	1165	97 939	84

Таблица 2

Эффективность АКС-терапии ОА в сравнении с гиалуроновой кислотой и физиологическим раствором

Улучшение, %	АКС	Число больных, n (%), получавших ГЛК	физиологический раствор
20	105 (78)	66 (49)	46 (43)
36	91 (68)	45 (33)	39 (36)
50	76 (57)	39 (29)	30 (28)
70	51 (38)	26 (19)	15 (14)

Примечание. Улучшение рассчитано по модифицированному индексу WOMAC.

трисуставных инъекций АКС (Orthokine), ГЛК и физиологического раствора. Результаты оценивали через 7, 13 и 26 нед, а полностью исследование прекращали через 104 нед. Во всех группах внутрисуставные инъекции улучшали качество жизни. Однако по эффективности АКС значительно превосходила гиалуроновую кислоту и физиологический раствор по всем показателям в течение всего периода наблюдения. Не было никаких различий в динамике клинических проявлений между группами, получавшими инъекции ГЛК и физиологического раствора. Частота нежелательных реакций была выше в группе ГЛК.

В табл. 2 представлены данные оценки эффективности АКС-терапии при ОА в сравнении с ГЛК и физиологическим раствором через 26 нед [18].

В другом рандомизированном многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании у 167 больных ОА терапия 6 инъекциями АКС мало отличалась по эффективности от внутрисуставных введений физиологического раствора через 3, 6, 8 и 12 мес. В группе АКС отмечена лучшая динамика по шкалам «симптомы» ($p = 0,002$) и «спорт» ($p = 0,042$) опросника KOOS. Различия в динамике суммарного индекса WOMAC не были достоверными (16,8 и

16,5% соответственно; $p > 0,05$). Случай септического артрита исследователи связали с техническими погрешностями артротомии [23].

Недавно опубликованы результаты исследования динамики уровня цитокинов (Multiplex, ИФА) в синовиальной жидкости и плазме крови 22 больных ОА в ходе проведения АКС-терапии на 3, 7, 10, 14 и 21-е сутки. Показано, что концентрации ИЛ 1 β , ИЛ 4, ИЛ 13, ФНО α и ИНФ γ в синовиальной жидкости были низкими и не обнаруживались применяемыми методами. ИЛ 6, онкостатин М, остеопротегерин, ИЛ 10, TGF- β и ИЛ 1Ra выявлялись, но их динамика в анализируемые сроки не была достоверной. Авторы сделали заключение о том, что механизм действия АКС при ОА может опосредоваться иными, не только цитокиновыми, механизмами, так как период полураспада аутологических цитокинов в синовиальной жидкости достаточно мал. Они также предположили, что благоприятный эффект при ОА может наблюдаться

при внутрисуставном введении обычной (некондиционированной) сыворотки [24].

В целом применение препаратов аутологичной крови при ОА позволяет добиваться улучшения клинической картины заболевания. При этом итоги применения отдельных изолированных компонентов в виде рекомбинантных цитокинов при ОА пока не внушают оптимизма. Механизмы позитивного воздействия, оптимальные дозы и кратность введения препаратов аутологичной крови изучены пока недостаточно. Ждут своего решения вопросы комбинированного применения препаратов аутологичной крови с другими биологическими (стволовые клетки) и лекарственными препаратами. Одна из задач будущих исследований — изучение возможности удержания препаратов аутологичной крови в полости коленного сустава, возможно, за счет применения липосомных технологий. Основным достоинством применения препаратов аутологичной крови в ревматологии является их безопасность.

ЛИТЕРАТУРА

- Marx R.E. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:489–96.
- Sanchez M., Anitua E., Orive G. et al. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries. *Sports Med* 2009;39(5):345–54.
- Foster T.E., Puskas B.L., Mandelbaum B.R. et al. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 2009;37:2259–72.
- Wei N. Tissue engineering with platelet-rich plasma and stem cells: New frontier in rheumatology? *J Musculoskelet Med* 2009; 26(7):1–6.
- Peerbooms J.C., Sluimer J., Bruijn D.J., Gosens T. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am J Sports Med* 2010;38(2):255–62.
- Filardo G., Kon E., Della Villa S. et al. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee. *Int Orthop* 2010;34(6):909–15.
- Lopez-Vidriero E., Goulding K.A., Simon D.A. et al. The use of platelet-rich plasma in arthroscopy and sports medicine: optimizing the healing environment. *Arthroscopy* 2010;26(2):269–78.
- Berghoff W., Pietrzak W., Rhodes R. Platelet-rich plasma application during closure following total knee arthroplasty. *Orthopedics* 2006;29(7):590–8.
- Gardner M.J., Demetropoulos D., Klepchick P., Moor P. The efficacy of autologous platelet gel in pain control and blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of the haemoglobin, narcotic requirement and range of motion. *Int Orthop* 2006;31:309–13.
- Malemud C.J. Anticytokine therapy for osteoarthritis: evidence to date. *Drugs Aging* 2010;27(2):95–115.
- Marx R.E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dentistry* 2001;10(4):225–8.
- Argüelles D., Carmona J.U., Pastor J. et al. Evaluation of single and double centrifugation tube methods for concentrating equine platelets. *Res Veter Sci* 2006; 81:237–45.
- Sampson S., Gerhardt N., Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2008;1(3–4):165–74.
- 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):472–9.
- Filardo G., Kon E., Buda R. et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;Aug 26 [Epub. ahead of print].
- Wang-Saegusa A., Cugat R., Ares O. et al. Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function and quality of life. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010;Aug 17.
- Sanchez M., Anitua E., Azofra J. et al. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(5):910–3.
- Wehling P., Moser C., Frisbie D. et al. Autologous conditioned serum in the treatment of orthopedic diseases: the orthokine therapy. *BioDrugs* 2007;21(5):323–32.
- Meijer H., Reinecke J., Becker C. et al. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res* 2003;52:404–7.
- Fox B.A., Stephens M.M. Treatment of knee osteoarthritis with Orthokine-derived autologous conditioned serum. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6(3):335–45.
- Chevalier X., Goupille P., Beaulieu A.D. et al. Intra-articular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthr Rheum* 2009;61(3):344–52.
- Baltzer A.W., Moser C., Jansen S.A., Krauspe R. Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17(2):152–60.
- Yang K.G., Rajmakers N.J., van Arkel E.R. et al. Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(4):498–505.
- Rutgers M., Capu D.B., Dhert W.J., Creemers L.B. Cytokine profile of autologous conditioned serum for treatment of osteoarthritis, in vitro effects on cartilage metabolism and intra-articular levels after injection. *Arthr Res Ther* 2010;12(3):114.

Поступила 17.11.2010