

DOI: 10.26693/jmbs06.01.160

УДК [617.3:615.38:612.11.7]

Цепколенко В. О.¹, Пшеничний Т. Є.², Голюк Є. Л.²,Тимочук В. В.², Деркач Р. В.²

ВИКОРИСТАННЯ АУТОМЕЗОКОНЦЕНТРАТУ ТРОМБОЦИТІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПАТОЛОГІЄЮ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

¹Біотехнологічна компанія SmartCell, Одеса, Україна²Державна установа «Інститут травматології та ортопедії» НАМН України, Київ, Україна

tymoch78@gmail.com

Метод лікування за допомогою аутомезоконцентрату тромбоцитів заснований на застосуванні аутологічних факторів росту і олігопептидів, отриманих з тромбоцитів крові пацієнта шляхом складного біотехнологічного процесу.

Мета роботи – оцінити перші результати лікування, а саме – покращення якості життя у пацієнтів з патологією опорно-рухового апарату при застосуванні аутомезоконцентрату тромбоцитів.

Матеріал і методи. В основу роботи покладено аналіз результатів лікування 76 пацієнтів (24 пацієнти з деформуючим артрозом колінного суглоба різної стадії, 21 пацієнт з епікондилітом ліктьових суглобів та 31 пацієнт з ушкодженням менісків I-IIb ступеню за Stoller), що проходили лікування у клініці ДУ «Інститут травматології та ортопедії» НАМН України та в клініці «Virtus». Для кількісної і якісної оцінки больових відчуттів використано візуальну аналогову шкалу болю. Для оцінки ступеня порушення функції та життєдіяльності використовувались стандартизовані шкали Lysholm, Oxford відповідно до ураженого сегмента та характеру патології.

Результати. При оцінці функціональної здатності колінного суглоба стійке зростання показників відзначалось у пацієнтів з 1 та 2 стадією гонартрозу – на 43,6% та 62,1% (через рік спостереження). У пацієнтів з 3 стадією гонартрозу незначне покращення спостерігалось в короткотривалому періоді, однак через 6 місяців показники поступово знижувались та через рік склали лише 4,3% порівняно з вихідним рівнем (Oxford).

Позитивна динаміка функціональної здатності ліктьового суглоба через 3 місяці від початку лікування складала 75%. В цілому, через 6 місяців повне відновлення функції ліктьового суглоба спостерігалось у 15 пацієнтів, обмеження при високих фізичних навантаженнях залишались у 6 пацієнтів.

При ушкодженні менісків колінного суглоба через рік спостерігалось збільшення функціональної активності у 23 випадках більше ніж на 58,8% (Oxford) та збільшення середніх показників від 70 (до лікування) до 82 балів (Lysholm).

Висновки. Дослідження показало ефективність використання аутомезоконцентрату тромбоцитів у

пацієнтів з деформуючим артрозом та пошкодженням менісків колінного суглоба, епікондилітах ліктьового суглоба, в клінічно складних випадках при неефективності попереднього лікування.

Ключові слова: регенеративна медицина, аутомезоконцентрат тромбоцитів, збагачена тромбоцитами плазма.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР Науково-практичного центру тканинної та клітинної терапії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» «Розробити концепцію застосування регенеративних технологій у пацієнтів з асептичним некрозом і деформуючим артрозом кульшового і колінного суглобів».

Вступ. Регенеративна медицина – новітній напрямок, побудований на використанні в процесі лікування клітинних технологій, генної інженерії та біоматеріалів для забезпечення репаративної або фізіологічної регенерації тканин та органів. [1]. Позитивні досягнення в лікуванні різних патологій, в тому числі і у хворих ортопедо-травматологічного профілю, необхідність фундаментальних знань та розуміння ключових біологічних процесів, становлять ризики для регенеративних методик перед необґрунтованим застосуванням і можливими негативними наслідками.

Останніми роками в Україні невпинно росте інтерес до використання клітинних технологій в ортопедії та травматології, проводяться дослідження, які розкривають перспективи використання регенеративної медицини, зокрема клітинної терапії, для лікування цілого спектру захворювань різного генезу. В основі регенеративної ортопедії лежать унікальні здібності стовбурових клітин (СК) до самооновлення і диференціювання в будь-які види клітин в залежності від оточення, в яке вони потрапляють. З метою залучення СК до регенеративного процесу використовують засоби прототерапії, найбільшою популярністю серед яких користується збагачена тромбоцитами плазма (PRP).

Під плазмою, збагаченою тромбоцитами розуміють аутологічну плазму пацієнта, в якій концентрація тромбоцитів збільшена у кілька разів

порівняно з вихідними показниками периферичної крові методом етапного центрифугування. Згідно даних Marx (2004), для досягнення клінічного ефекту необхідно досягнути концентрації в 1 млн Тр/мл [2], згідно Anitua (2004) достатньо досягти концентрації 300 тис Тр/мл [3], інші автори вважають за необхідне збільшення концентрації тромбоцитів у 3-5 разів порівняно з вихідними показниками [4, 5].

Головним діючим агентом PRP є тромбоцит – невеликі без'ядерні формені елементи крові, які крім участі в гемостазі відіграють важливу роль у процесах регенерації, виділяючи в пошкоджені тканини так звані «фактори росту» (ФР) – складні пептидні сполуки, що містяться в альфа гранулах та здатні стимулювати ріст та поділ клітин.

До тромбоцитарних ФР належать тромбоцитарний фактор росту (PDGF), трансформуючий фактор росту (TGF- β), фактор росту ендотелію судин (VEGF), фактор росту епітелію (EGF), фактор росту фіброblastів (FGF), інсуліноподібний фактор росту (IGF) [6, 7]. (таблиця 1)

Таблиця 1 – Основні біологічні ефекти тромбоцитарних факторів росту

Фактор	Біологічний ефект
TGF- β	Стимулює проліферацію МСК, регулює утворення ендотеліальних клітин, фіброblastів, остеобlastів, синтез колагену, стимулює ангиогенез
bFGF	Регулює диференціацію хондроцитів та остеобlastів
PDEGF	Регулює секрецію колагенази та синтез колагену, стимулює хемотаксис макрофагів
EGF	Стимулює ангиогенез, секрецію колагенази
VEGF	Підвищує ангиогенез та утворення судин
IGF	Відповідає за ангиогенез, регенерацію хряща

Примітка: ФР – фактор росту, TGF- β – трансформуючий фактор росту β , bFGF – основний фактор росту фіброblastів, PDEGF – тромбоцитарний фактор росту, EGF – фактор росту епітелію, VEGF – фактор росту ендотелію судин, IGF – інсуліноподібний фактор росту

На даний час не існує єдиної загальноприйнятої класифікації типів засобів регенеративної медицини, що значно ускладнює оцінку отриманих результатів лікування та розуміння того, який саме засіб застосовувався. Найпростіша класифікація, основана на клітинному складі (головним чином лейкоцитів) виділяє 4 основні групи: 1) чиста збагачена тромбоцитами плазма (PPRP); 2) збагачена тромбоцитами і лейкоцитами плазма (LPRP); 3) чистий збагачений тромбоцитами фібрин

(PPRF); 4) збагачений тромбоцитами і лейкоцитами фібрин (LPRF). Ці 4 групи мають різні способи отримання, механізми дії, відповідні області застосування.

Роль лейкоцитів у PRP є дискусійним питанням у багатьох дослідженнях. Доведено, що лейкоцити здатні виділяти велику кількість прозапальних цитокінів, таких як IL-1 β і TNF- α , що можуть викликати посилення катаболізму позаклітинного матриксу [8, 9].

Важливу роль в патогенезі системних запальних захворювань, таких як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, відіграє утворення лейкоцитарно-тромбоцитарних комплексів. Підвищена концентрація ЛТ-комплексів зустрічається також при цукровому діабеті, сепсисі, гострому коронарному синдромі, ішемічному інсульті, у пацієнтів інфікованих ВІЛ-1 [10-16].

Разом з тим, наявність лейкоцитів у складі препарату може нести позитивний ефект – стимуляція імунної відповіді при інфекційних процесах, стимуляція хемотаксису, проліферації та диференціації клітин. Саме тому необхідно чітко визначити очікуваний ефект від застосування тієї чи іншої регенеративної методики та контролювати склад препарату.

Доведено, що тромбоцити, окрім факторів росту, містять у своїй структурі сотні інших біоактивних протеїнів, що відіграють ключову роль в гомеостазі та індуюють залучення лейкоцитів у процес регенерації [17, 18]. Після контакту з екстрацелюлярним матриксом в зоні ушкодження, тромбоцити секретують широкий спектр хемокінів, які залучають лейкоцити, включаючи CXCL4 і CXCL7 – найпоширеніші серед тромбоцитарних хемокінів. Окрім іншого, вони сприяють міграції та фіксації лейкоцитів до місця запалення [19, 20].

Це свідчить про те, що в процесі регенерації залучення лейкоцитів відбувається під впливом численних факторів, пов'язаних саме з тромбоцитами. В дослідженнях *in vitro* після застосування PPRP порівняно з контрольною групою LPRP достовірно відрізнялись прояви запалення та концентрація лейкоцитів у місці введення. Також посилювала інфільтрацію прозапальними клітинами колагенової губки в моделі ушкодження передньої схрещеної зв'язки у лабораторних тварин. Ці та інші дані свідчать про те, що ключову роль в залученні лейкоцитів у процес запалення належить тромбоцитам [21-24].

Лейкоцити не тільки здатні стимулювати запалення, а також володіють антиноцицептивною дією через різні хемокіни, протизапальні цитокіни (IL-4, IL-10 та IL-13) і опіодні пептиди (β -ендорфіни, метенкефаліни і динорфин-А), що може сприяти клінічно значимому пригніченню «патологічного»

болю [25, 26]. В патогенезі запалення перелічені та інші цитокіни виступають антагоністами прозапальних медіаторів, що синтезуються на ранніх стадіях запалення. Нинішній неопублікований консенсус з цього питання полягає в тому, що лейкоцити, імовірно є необхідним компонентом пролотерапії, але значну роль відіграє клітинний склад (лімфоцити, моноцити, гранулоцити), їх кількість та стан (сам процес центрифугування може спричинити їх активацію, руйнування мембрани тощо). Тому, на сьогоднішній день, це питання вимагає подальшого вивчення та дискусій.

Однак варто пам'ятати, що в процесі приготування препаратів плазми, збагаченої тромбоцитами, значна частка клітин руйнується внаслідок механічних та хімічних впливів. Таким чином, окрім клітинної складової до кінцевого продукту входять фрагменти зруйнованих клітинних мембран, продукти обміну, внутрішньоклітинні біологічно активні речовини та ін. Незважаючи на актуальність теми та перспективність досліджень, взаємодія вказаних елементів та їх вплив на процеси регенерації досі недостатньо вивчений.

Одним з напрямків регенеративної медицини, що дозволяє уникнути впливу небажаних факторів, є використання аутомезоконцентрату тромбоцитів (АМК) – біотехнологічного продукту, основанийого на використанні олігопептидів та факторів росту, отриманих з тромбоцитів власної крові пацієнта.

В основі АМК лежить задача отримання кріолізату тромбоцитів людини високого ступеня якості із мінімального об'єму крові пацієнта, гарантованої для достатнього клінічного ефекту.

Для отримання кріолізату тромбоцитів людини із застосуванням центрифугування крові пацієнта, заморожування у рідкому азоті, розморожування застосовується запатентована унікальна методика (патент на корисну модель u201605254). Кров пацієнта набирають у підготовлені пробірки з антикоагулянтом, етапно центрифугують. Після першого центрифугування плазму відділяють від еритроцитів та лейкоцитів, після другого – отримують на дні пробірки осад пулу тромбоцитів, який відділяють від «бідної» тромбоцитами плазми. На наступному етапі осад пропускають через фільтри та при досягненні кількості близько 1×10^9 тромбоцитів/мл, їх збирають у кріопробірку та заморожують у рідкому азоті для отримання лізат-продукту, що містить фактори росту. Перед використанням отриманий лізат-продукт розморожують при температурі 37°C , центрифугують, видаляють фібрин, що випадає в осад, а концентрат факторів росту ресуспендують у буферному розчині (рис. 1).

Таким чином, запатентований метод дозволяє з високим ступенем якості отримувати із мінімального об'єму крові пацієнта гарантовану для до-



Рис. 1. Аутомезоконцентрат тромбоцитів виробництва компанії «Smartcell»

статнього клінічного ефекту кількість аутологічних факторів росту. Використання отриманого таким методом АМК забезпечує підвищення процесу регенерації в пошкодженому органі за рахунок збереження високої концентрації тромбоцитарних факторів росту.

У порівнянні з іншими схожими біотехнологічними продуктами, даний спосіб отримання кріолізату тромбоцитів має низку переваг:

- гарантоване отримання тромбоцитарних факторів росту із заданої кількості клітин;
- кріолізат не містить синтетичних білків та факторів росту, є цілком аутологічним;
- після однократного забору крові можливо виготовити необхідну кількість індивідуалізованих препаратів кріолізату для подальшого використання у відповідності до алгоритму лікування;
- отриманий кріолізат можливо вводити різними способами - інтрадермально, внутрішньом'язово, інтраартеріально.

Мета дослідження – оцінити перші результати лікування, а саме – покращення якості життя, функціональної активності, зменшення больового синдрому у пацієнтів з патологією опорно-рухового апарату при застосуванні аутомезоконцентрату тромбоцитів.

Матеріал та методи дослідження. АМК успішно використовують у лікуванні пацієнтів ортопедо-травматологічного профілю клініки ДУ «Інститут травматології та ортопедії» НАМН України та в клініці «Virtus». Всього за останні кілька років дана методика з успіхом була застосована у 156 пацієнтів з деформуючим артрозом колінного та кульшового суглобів суглоба різної стадії, ушкодженнях сухожилків та зв'язок різної локалізації, плантарному фасциті, пошкодженні менісків, тендовагінітах та ін.

Оцінка результатів лікування у хворих проводилась на основі клінічних результатів, з використанням стандартизованих шкал та опитувальників таких як ВАШ, Lysholm, Oxford тощо відповідно до ураженого сегмента та характеру патології.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Результати дослідження

Деформуючий артроз колінного суглоба

Однією з найпоширеніших проблем, з якою звертались пацієнти за допомогою – деформуючий артроз колінного та кульшового суглобів. Оpubліковано ряд досліджень, які довели клінічну ефективність використання збагаченої тромбоцитами плазми в лікуванні даної нозології, в тому числі в порівнянні з гіалуроновою кислотою [27, 28]. З метою визначення ефективності лікування остеоартрозу з застосуванням АМК проведено аналіз отриманих результатів.

Середній вік пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба на початок лікування складав $43,4 \pm 8,4$ роки. Хворих жіночої статі було 14, чоловічої – 10. Гонартроз 1 стадії був визначений у 11 пацієнтів, 2 стадії – у 9 пацієнтів, 3 стадії – у 4 пацієнтів (за класифікацією J.H. Kellgren та J.S. Lawrence).

Середній показник за шкалою ВАШ серед пацієнтів, що отримували лікування з використанням PRP до початку лікування становив 54 мм у пацієнтів з 1 стадією гонартрозу, 52 мм з 2 стадією та 62 мм у пацієнтів з 3 стадією гонартрозу.

У 6 пацієнтів, незалежно від стадії захворювання, відзначали помітне загострення больового синдрому за шкалою ВАШ протягом перших 2-5 днів після ін'єкції на 15% порівняно з вихідними показниками з подальшим поступовим зниженням. Позитивна динаміка спостерігалась протягом всього періоду спостереження. Регрес симптоматики спостерігався у пацієнтів через 12 міс після початку лікування, однак показники залишались нижчими за вихідні рівні (рис. 2)

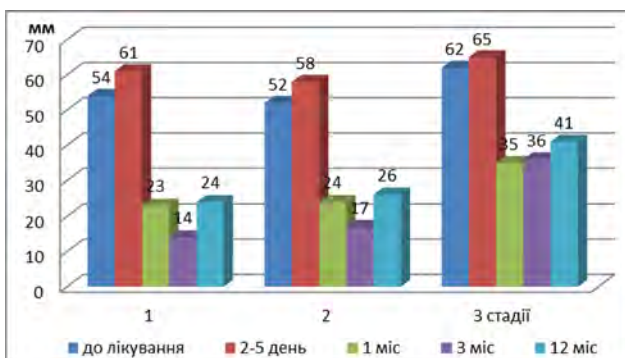


Рис. 2. Динаміка больового синдрому за ВАШ у пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба на етапах лікування (мм)

При оцінці функціональної здатності колінного суглоба за шкалою Oxford через 3, 6 та 12 місяців від початку лікування, стійке зростання показників відзначалось у пацієнтів з 1 та 2 стадією гонартрозу – на 43,6% та 62,1% відповідно (через рік спостереження). У пацієнтів з 3 стадією гонартрозу незначне покращення спостерігалось в короткотривалому періоді, однак через 6 місяців показники поступово знижувались та через рік склали лише 4,3%.

Епікондиліт ліктьового суглоба

Використання збагаченої тромбоцитами плазми позитивно зарекомендувало себе у лікуванні ентезопатій, при епікондилітах ліктьового суглобу – зокрема [29, 30]. Чисельною групою, використання АМК в якій принесло виражений позитивний ефект складали пацієнти з епікондилітом ліктьового суглоба (12 пацієнтів з медіальним та 9 з латеральним ураженням). Серед хворих переважали пацієнти молодого віку – середній вік на початок лікування складав $31,4 \pm 4,4$ роки. Хворих жіночої статі було 8, чоловічої – 13. Серед причин, з якими пов'язували початок захворювання переважали заняття спортом (9 випадків), хронічне професійне перенавантаження (5 випадків), побутові навантаження (4 випадки), та 3 пацієнтів не змогли назвати видимої причини захворювання. Попереднє лікування не принесло результатів у 12 пацієнтів, мало короточасний або недостатній ефект у 5 випадках. Ін'єкції гормональних засобів на попередніх етапах було виконано у 5 пацієнтів, «гомеопатичних» засобів у 3 випадках, однак в жодному з них не було досягнуто позитивного ефекту. Оцінка результатів лікування проводилась за шкалами ВАШ болю та функціональної здатності ліктьового суглоба Oxford.

За результатами проведеного лікування, за шкалою ВАШ було визначено виражене поліпшення у всіх пацієнтів. Через 6 тижнів після закінчення лікування, інтенсивність болю зменшилась до 23мм порівняно з вихідним значенням у 61мм. При порівнянні результатів через 3 міс оцінка болю за ВАШ складала 16 мм, тобто різниця складала майже на 74%. При оцінці функціональної здатності ліктьового суглоба за шкалою Oxford, через 3 місяці від початку лікування позитивна динаміка складала 75%. В цілому, через 6 місяців повне відновлення функції ліктьового суглоба спостерігалось у 15 пацієнтів, обмеження при високих фізичних навантаженнях залишались у 6 пацієнтів.

Пошкодження менісків колінного суглоба

Травма колінного суглоба складає майже 50% випадків від усіх пошкоджень суглобів [21, 32, 33]. Перше місце за частотою в структурі травми колінного суглоба посідає пошкодження менісків (55-85% всіх випадків травм колінного суглоба).

Розвиток та широке впровадження в практику малоінвазивних оперативних втручань значно збільшило кількість артроскопій колінного суглоба при зазначеній патології. Разом з тим, перспективи застосування регенеративних методик у пацієнтів даної групи в амбулаторних умовах дає змогу уникнути складної реабілітації пацієнтів, необхідності перебування у стаціонарі, скоротити терміни непрацездатності та суттєво знизити витрати на лікування, а головне – уникнути оперативного втручання.

Всього АМК був застосований у 31 пацієнта з пошкодженням менісків I-IIb ступеню за Stoller віком від 21 до 46 років, підтвердженими за результатами МРТ колінного суглоба. Для оцінки результатів лікування використовувались шкали ВАШ, Lysholm та Oxford.

Загострення болю за шкалою ВАШ в перші 2-4 дні після ін'єкції спостерігалось у 6 пацієнтів на 37% від вихідного рівня. Через 4-5 днів після ін'єкції всі пацієнти відзначили регресування болю. Згодом після 1 і 3 місяців спостереження спостерігалось стійке зниження больового синдрому у 62% і та 74% пацієнтів до ступеня 0-1 за ВАШ.

При оцінці функціональної здатності колінного суглоба з використанням шкали Lysholm, Oxford через 3 і 6 місяців від першої ін'єкції спостерігалось стійке збільшення показників у 23 випадках більше ніж на 58,8% (Oxford). При оцінці функціональної здатності колінного суглоба (Lysholm) після лікування було виявлено збільшення середніх показників від 70 (до лікування) до 82. Двадцять чотири пацієнти (85%) повідомили про відновлення спортивної активності до попереднього рівня. Оперативне втручання було виконано у одного пацієнта у зв'язку зі стійким больовим синдромом,

що не відповідав на проведене лікування протягом 3 місяців.

Висновки

1. Головними відмінностями АМК від «традиційного PRP» є відсутність клітин та їх фрагментів, продуктів катаболізму, гарантована концентрація біологічних речовин, можливість тривалого зберігання та транспортування для зручності пацієнта без втрати якості лікування.
2. Збільшення функціональної здатності колінного суглоба через рік спостереження відзначалось у пацієнтів з 1 та 2 стадією гонартрозу – на 43,6% та 62,1%. У пацієнтів з 3 стадією гонартрозу незначне покращення спостерігалось в короткотривалому періоді, однак через 6 місяців показники поступово знижувались та через рік склали лише 4,3% порівняно з вихідним рівнем (шкала Oxford).
3. Позитивна динаміка функціональної здатності ліктьового суглоба через 3 місяці від початку лікування складала 75%. В цілому, через 6 місяців повне відновлення функції ліктьового суглоба спостерігалось у 15 пацієнтів, обмеження при високих фізичних навантаженнях залишались у 6 пацієнтів.
4. При ушкодженні менісків колінного суглоба через рік спостерігалось збільшення функціональної здатності у 23 випадках більше ніж на 58,8% (Oxford) та збільшення середніх показників від 70 (до лікування) до 82 балів (Lysholm), у 85% пацієнтів відновили спортивну активність до попереднього рівня.

Перспективи подальших досліджень. Планується оцінити результати лікування з застосуванням АМК тромбоцитів при окремих нозологіях та порівняння з іншими методиками.

References

1. Wong VW, Wan DC, Gurtner GC, Longaker MT. Regenerative surgery: tissue engineering in general surgical practice. *World journal of surgery*. 2012; 36(10): 2288-2299. doi: 10.1007/s00268-012-1710-1
2. Marx RE. Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2004; 62(4): 489-96. doi: 10.1016/j.joms.2003.12.003
3. Anitua E, Andia I, Bruno Ardanza B, Nurden P, Nurden A.T. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost*. 2004; 91(01): 4-15 doi: 10.1160/TH03-07-0440
4. Mariani E, Pulsatelli L. Platelet Concentrates in Musculoskeletal Medicine. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb; 21(4): 1328. doi: 10.3390/ijms21041328
5. Gentile P, Garcovich S. Systematic Review—The Potential Implications of Different Platelet-Rich Plasma (PRP) Concentrations in Regenerative Medicine for Tissue Repair. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug; 21(16): 5702. doi: 10.3390/ijms21165702
6. Xie X, Zhang C, Tuan RS. Biology of platelet-rich plasma and its clinical application in cartilage repair. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16(1): 204. doi: 10.1186/ar4493
7. Gabriela Fernandes, Shuying Yang. Application of platelet-rich plasma with stem cells in bone and periodontal tissue engineering. *Bone Res*. 2016; 4: 16036. doi: 10.1038/boneres.2016.36
8. Pifer MA, Maerz T, Baker KC, Anderson K. Matrix metalloproteinase content and activity in low-platelet, low-leukocyte and high-platelet, high-leukocyte platelet rich plasma (PRP) and the biologic response to PRP by human ligament fibroblasts. *Am J Sports Med*. 2014; 42(5): 1211–1218. doi: 10.1177/0363546514524710

9. Kobayashi Y, Saita Y, Nishio H, Ikeda H, Takazawa Y, Nagao M, et al. Leukocyte concentration and composition in platelet-rich plasma (PRP) influences the growth factor and protease concentrations. *J Orthop Sci.* 2016; 21(5): 683–689. doi: 10.1016/j.jos.2016.07.009
10. Ott I, Neumann FJ, Gawaz M, Schmitt M, Schomig A. Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina. *Circulation J.* 1996; 94: 1239–46. doi: 10.1161/01.cir.94.6.1239
11. Mickelson JK, Lakkis NM, Villarreal-Levy G, Hughes BJ, Smith CW. Leukocyte activation with platelet adhesion after coronary angioplasty: a mechanism for recurrent disease? *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28: 345–53. doi: 10.1016/0735-1097(96)00164-7
12. Furman MI, Barnard MR, Krueger LA, Fox ML, Shilale EA, Lessard DM, et al. Circulating Monocyte-platelet aggregates are an early marker of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 1002–6. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01485-1
13. Htun P, Fateh-Moghadam S, Tomandl B, Klinger K, Stellos K, Garlich C, et al. Course of platelet activation and platelet-leukocyte interaction in cerebrovascular ischemia. *Stroke.* 2006; 37: 2283–7. doi: 10.1161/01.STR.0000236638.75591.61
14. Finsterbusch M, Schrottmaier WC, Kral-Pointner JB, Salzmann M, Assinger A. Measuring and interpreting platelet-leukocyte aggregates. *Platelets.* 2018; 29(7): 677–685. doi: 10.1080/09537104.2018.1430358
15. Joseph JE, Harrison P, Mackie IJ, Isenberg DA. Increased circulating plateletleucocyte complexes and platelet activation in patients with antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Brithsh J Haematol.* 2001; 115: 451–9. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03101.x
16. Singh MV, Davidson DC, Kiebal M, Maggirwar SB. Detection of circulating platelet-monocyte complexes in persons infected with human immunodeficiency virus type-1. *J Virol Methods.* 2012; 181 (2): 170–6. doi: 10.1016/j.jviromet.2012.02.005
17. Maynard DM. Proteomic analysis of platelet alpha-granules using mass spectrometry. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2007; 5(9): 1945–1955. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02690.x
18. Lorenz HP, Longaker MT. Wounds: biology, pathology, and management. In book: *Essential Practice of Surgery.* Ed by J Norton. Springer; 2005. doi: 10.1007/0-387-22744-x_7
19. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet α -granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Reviews.* 2009; 23(4): 177–189. doi: 10.1016/j.blre.2009.04.001
20. Manne BK, Xiang SC, Rondina MT. Platelet Secretion in Inflammatory and Infectious Diseases *Platelets.* 2017 Mar; 28(2): 155–164. doi: 10.1080/09537104.2016.1240766
21. Zandim BM. Immunohistochemistry of factor VIII, histology and morphometry in equine tendon treated with platelet rich plasma, *Brasilian Journal of Veterinary Medicine.* 2013; 35(2): 169–184,
22. Duymus ME, Temel S, Ozeretal H. Comparison of the effects of platelet-rich plasma prepared in various forms on the healing of dermal wounds in rats. *Wounds.* 2016; 28(3): 99–108. PMID: 26978863
23. Souza TF, Andrade AL, Ferreira GT, Sakamoto SS, Albuquerque VB, Bonfim SR, et al. Healing and expression of growth factors (TGF- β and PDGF) in canine radial ostectomy gap containing platelet-rich plasma. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 2012 ;25(6): 445-52. doi: 10.3415/VCOT-10-10-0146
24. Murray MM, Spindler KP, Ballard P, Welch TP, Zurakowski D, Nanney LB. Enhanced histologic repair in a central wound in the anterior cruciate ligament with a collagen-platelet-rich plasma scaffold. *J Orthop Research.* 2007; 25(8): 1007–1017. doi: 10.1002/jor.20367
25. Akeda K, Yamada J, Linn ET, Sudo A, Masuda K. Platelet-rich plasma in the management of chronic low back pain: a critical review. *J Pain Res.* 2019; 12: 753–767. doi: 10.2147/JPR.S153085
26. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2011; 105(Suppl 1): S13–S33. doi: 10.1160/THS10-11-0720
27. Zhang HF, Wang CG, Li H, Huang YT, Li ZJ. Intra-articular platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12: 445–453. doi: 10.2147/DDDT.S156724
28. Gormeli G, Gormeli CA, Ataoglu B, Colak C, Aslanturk O, Ertem K. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017; 25(3): 958–965. doi: 10.1007/s00167-015-3705-6
29. Bohlen HL, Schwartz ZE, Wu VJ, Thon SG, Finley ZJ, O'Brien MJ, et al. Platelet-Rich Plasma Is an Equal Alternative to Surgery in the Treatment of Type 1 Medial Epicondylitis. *Orthop J Sports Med.* 2020; 8(3): 2325967120908952. doi: 10.1177/2325967120908952
30. Kahlenberg CA, Knesek M, Terry MA. New Developments in the Use of Biologics and Other Modalities in the Management of Lateral Epicondylitis. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 439309. doi: 10.1155/2015/439309
31. Gage BE, McIlvain NM, Collins CL, Fields SK, Comstock RD. Epidemiology of 6.6 million knee injuries presenting to United States emergency departments from 1999 through 2008. *Acad Emerg Med.* 2012; 19(4): 378–385. doi: 10.1111/j.1553-2712.2012.01315.x

32. Schimmer RC, Brulhart KB, Duff C, Glinz W. Arthroscopic partial meniscectomy: a 12-year follow-up and two-step evaluation of the long-term course. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 1998 Mar; 14(2): 136-142. doi: 10.1016/s0749-8063(98)70031-3
33. Kostohryz OA, Bezuhlyi AA, Ryhan MM, Nechyporenko RV. Ushkodzhennya khryashcha v strukturi zakrytoi travmy kolinnoho suhloba [Cartilage damage in the structure of a closed knee injury]. *Visnyk ortopediyi, travmatolohiyi ta protezuvannya*. 2014; 4: 15-18. [Ukrainian]

УДК [617.3:615.38:612.11.7]

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АУТОМЕЗОКОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Цепколенко В. А., Пшеничний Т. Е., Голюк Е. Л., Тимочук В. В., Деркач Р. В.

Резюме. Лечение с помощью аутомезоконцентрата тромбоцитов основано на применении аутологических факторов роста, а также олигопептидов, получаемых из тромбоцитов крови пациента путем сложного биотехнологического процесса.

Цель работы - оценить первые результаты лечения, а именно - улучшение качества жизни у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата при применении аутомезоконцентрата тромбоцитов.

Объект и методы. Проведен анализ результатов лечения 76 пациентов (24 пациента с деформирующим артрозом коленного сустава разной стадии, 21 пациент с эпикондилитом локтевого сустава и 31 пациент с повреждением менисков коленного сустава I-IIb степени по Stoller), проходивших лечение в клинике ГУ «Институт травматологии и ортопедии» АМН Украины и в клинике «Virtus». Для количественной и качественной оценки болевых ощущений применена визуальная аналоговая шкала боли. Для оценки степени нарушения функции и качества жизни использовались стандартизированные шкалы Lysholm, Oxford соответственно пораженному сегменту и характеру заболевания.

Результаты. При оценке функциональной способности коленного сустава положительная динамика отмечалась у пациентов с 1 и 2 стадии артроза - на 43,6% и 62,1% (через год). У пациентов с 3 стадией гонартроза незначительное улучшение наблюдалось в кратковременном периоде, однако через 6 месяцев показатели постепенно снижались и через год составили лишь 4,3% по сравнению с исходным уровнем (Oxford).

Положительная динамика функциональной способности локтевого сустава через 3 мес от начала лечения составляла 75%. В целом, через 6 месяцев полное восстановление функции локтевого сустава наблюдалось у 15 пациентов, ограничения при высоких физических нагрузках оставались у 6 пациентов.

При повреждении менисков коленного сустава через год наблюдалось увеличение функциональной активности в 23 случаях более чем на 58,8% (Oxford) и увеличение средних показателей от 70 (до лечения) до 82 баллов (Lysholm).

Выводы. Исследование показало эффективность использования аутомезоконцентрата тромбоцитов у пациентов с деформирующим артрозом и повреждении менисков коленного сустава, при эпикондилите локтевого сустава в клинически сложных случаях при неэффективности предшествующего лечения.

Ключевые слова: регенеративная медицина, аутомезоконцентрат тромбоцитов, обогащенная тромбоцитами плазма.

UDC [617.3:615.38:612.11.7]

The Platelet Automesoconcentrate in Patients with Orthopedical Pathology

Tsepkoenko V. O, Pshenychnyi T. Y., Holiuk Ye. L, Tymochuk V. V., Derkach R. V.

Abstract. The platelet automesoconcentrate is a complex biotechnological product based on autologous growth factors and oligopeptides obtained from the patient's blood platelets.

The purpose of this study was evaluation of our own first treatment results and improvement of the quality of life in patients with pathology of the musculoskeletal system after treatment with platelet automesoconcentrate.

Material and methods. We analyzed the results of 76 patients (24 patients with knee osteoarthritis, 21 patients with epicondylitis of the elbow joint and 31 patients with the knee joint meniscal lesions Stoller I-IIb), who were treated in the clinic of the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics" of Academy of Medical Sciences of Ukraine and in the "Virtus" clinic. The quantitative and qualitative evaluation of pain was performed by visual analog scale score. The evaluation of dysfunction and quality of life were performed by the standardized Lysholm and Oxford scales according to the affected segment and pathology.

Results and discussion. The positive dynamics of the knee joint functional ability was observed in cases of the 1 and 2 osteoarthritis grades by 43.6% and 62.1% (in a year). In patients with osteoarthritis grade 3, a slight improvement was observed in a short-term period, but after 6 months received results gradually decrease and after a year, they were only 4.3% compared with the baseline level (Oxford).

The positive dynamics of the elbow joint functional ability for 3 months was 75%. In general, after 6 months, full recovery of the elbow joint function was observed in 15 patients, restrictions at high physical exertion remained in 6 patients.

In case of the knee joint menisci lesion, an increase in functional activity was observed in 23 cases by more than 58.8% (Oxford) and increased mean values from 70 (before treatment) to 82 points (Lysholm).

Conclusion. The study showed advantages of the platelets automesoconcentrate in patients with osteoarthritis and the knee meniscal lesions, elbow joint epicondylitis, in clinically difficult cases with the ineffectiveness of previous treatment.

Keywords: regenerative medicine, platelet automesoconcentrate, platelet-rich plasma.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 17.12.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування