

PPP TERAPIJA KELIO SĄNARIO OSTEOARTRITUI GYDYTI: VEIKIMO MECHANIZMAI, EFEKTYVUMAS IR SAUGUMAS

Julius Šumskis¹, Vitalij Černel²

¹*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas,*

²*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto
Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra*

Raktažodžiai: PPP terapija, kelio sąnario osteoartritas, trombocitais papildyta plazma, terapija, augimo faktoriai, chondrogenėzė, regeneracija.

Santrauka

Kelio sąnario osteoartritas yra plačiai paplitusi degeneracinė sąnarių liga, dažnai sukelianti skausmą ir funkcinis sutrikimus. Nors tradicinės terapijos dažnai yra laikinos, PRP terapija, kuriai naudojama trombocitais papildyta plazma iš paties paciento kraujo, parodė galimybę teikti ilgalaikį palengvėjimą. PPP terapijos veikimo mechanizmai apima augimo faktorių išskyrimą, kuris gali skatinti audinių regeneraciją ir malšinti uždegimą. Tyrimai rodo, kad ši terapija yra veiksminga, palyginti su kitais gydymo metodais. Ji gali sumažinti skausmą bei pagerinti funkciją, tačiau vis dar reikalingi papildomi tyrimai, kad būtų galima patikimai įvertinti PPP terapijos ilgalaikį poveikį ir saugumą.

Išvadas

Kelio sąnario osteoartritas yra plačiai paplitusi lėtinė degeneracinė sąnarių liga, paplitusi visame pasaulyje. Ji paliečia milijonus žmonių, sukelia sąnario audinių pažeidimus, skausmą ir funkcijos sutrikimus [1]. Osteoartritas, įskaitant kelio sąnario osteoartritą (KOA), šiuo metu laikomas viena iš pagrindinių vyresnio amžiaus žmonių neįgalumo priežasčių. Šios ligos paplitimas per pastaruosius tris dešimtmečius (1990–2019 m.) gerokai padidėjo – fiksuotas net 48 % augimas. Didėjanti ligos našta atsispindi ir vis dažnėjančiose chirurginėse intervencijose, tokiose kaip totalinis kelio sąnario endoprotezavimas (TKE). Pavyzdžiui, Vokietijoje metinis šių operacijų dažnis nuo 2005 iki 2018 m. padidėjo 32,4 %, o iki 2050 m. prognozuojamas dar iki 43 % augimas. Jungtinėse Amerikos Valstijose prognozuojama, kad iki 2050 m. TKE dažnis, palyginti su 2012 m., padidės

net 69 % [2]. Šiuo metu taikomos nechirurginės kelio sąnario osteoartrito (KOA) gydymo strategijos daugiausia orientuotos į simptomų palengvinimą. Jos apima nefarmakologinius metodus, farmakologinį gydymą bei intraartikuliarines injekcijas, tokias kaip kortikosteroidai ar hialurono rūgštis (HR). Nors šie metodai gali suteikti laikiną palengvėjimą, jų veiksmingumas dažnai būna nepastovus, o taikymas gali būti susijęs su šalutiniu poveikiu [3].

Kortikosteroidų ir hialurono rūgšties veiksmingumas yra diskutuotinas, o jų teikiama nauda, ypač skausmo malšinimo požiūriu, gali kisti laikui bėgant [4]. Atsižvelgiant į tradicinių terapijų ribotumą ir siekį rasti intervencijas, galinčias turėti ligą modifikuojantį poveikį, pastaruoju metu išaugo susidomėjimas injekuojamais „biologiniais“ preparatais. Viena iš naujai atsirandančių autologinių biologinių terapijų galimybių yra trombocitais papildyta plazma (TPP). Ji paruošiama iš paties paciento kraujo centrifugavimo būdu, koncentruojant trombocitus ir su jais susijusius augimo faktorius nedideliame plazmos tūryje. TPP terapijos esmė yra ta, kad suleidus šį koncentratą lokaliai, trombocitai išskiria didelį kiekį augimo faktorių, kurie, kaip manoma, veikia katabolinius ir uždegiminius procesus sąnaryje, galimai skatindami audinių regeneraciją ir malšindami skausmą [3]. Vis dėlto tikslūs veikimo mechanizmai išlieka neaiškūs, o poveikis chondrogenėzei ir mezenchiminių kamieninių ląstelių proliferacijai tebėra diskutuotinas [5].

Tyrimo tikslas – įvertinti trombocitais papildytos plazmos (TPP) terapijos veiksmingumą ir saugumą, gydant kelio sąnario osteoartritą bei išanalizuoti jos poveikį audinių regeneracijai ir uždegimo mažinimui.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Straipsnių paieška atlikta pasitelkus tarptautinę duomenų bazę PubMed. Į tyrimą įtraukti straipsniai, publikuoti anglų kalba 2020–2025 metais. Straipsnių paieškai naudoti rakta-

žodžiai: PPP terapija, kelio sąnario osteoartritas, trombocitais pripildyta plazma, terapija, augimo faktoriai, chondrogenėzė, regeneracija.

Tyrimo rezultatai

PPP veikimo mechanizmas. TPP sudėtyje yra didesnė nei fiziologinė trombocitų koncentracija, taip pat daugybė augimo faktorių, citokinių ir chemokinių, esančių jų alfa ir tankiosiose granulėse. Tarp specifinių pavyzdžių galima paminėti trombocitų kilmės augimo faktorių (PDGF), transformuojantį augimo faktorių beta (TGF- β), kraujagyslių endotelio augimo faktorių (VEGF), į insuliną panašų augimo faktorių 1 (IGF-1), fibroblastų augimo faktorių (FGF), epidermio augimo faktorių (EGF) bei hepatocitų augimo faktorių (HGF) [5]. Manoma, kad suleidus TPP lokaliai, trombocitai aktyvuojasi ir išskiria didelius kiekius biologiškai aktyvių molekulių į aplinkinę ląstelinę terpę [1,6]. Išsiskyrę faktoriai veikia katabolinius ir uždegiminius kelio sąnario procesus [5]. Galimi veikimo mechanizmai apima uždegimo moduliavimą slopinant prouždegiminius citokinus ir mažinant sinovitą, o tai gali lemti skausmo bei tinimo sumažėjimą

[1]. Manoma, kad augimo faktoriai skatina ląstelių proliferaciją, diferenciaciją, angiogenezę bei tarpląstelinės matricos sintezę, taip prisidedami prie audinių regeneracijos [7]. TPP taip pat gali prisidėti prie kremzlės regeneracijos, didindama kremzlės matricos komponentų gamybą ir slopindama kremzlės ardančių fermentų aktyvumą. Be to, TPP gali prisidėti prie sąnario lubrikacijos, skatindama paviršinio sluoksnio baltymų sekreciją. Nors šie poveikiai leidžia manyti, kad TPP gali turėti regeneracinį potencialą, tikslūs jos veikimo mechanizmai vis dar nėra iki galo aiškūs. Teigiamas poveikis chondrogenėzei ir mezenchiminių kamieninių ląstelių proliferacijai išlieka diskusijų objektu. Taip pat svarstoma apie leukocitų, kurie gali būti įtraukti į preparatą, vaidmenį TPP veikimo mechanizme [5].

TPP efektyvumas. Tyrimai pateikia įtikinamų įrodymų, rodančių galimą TPP veiksmingumą gydant degeneracinius kelio sąnario pažeidimus, o I lygio įrodymai pagrindžia jos taikymą kelio sąnario osteoartrito atvejais [8]. Metaanalizės rodo, kad TPP injekcijos duoda geresnių rezultatų nei kitos injekcinės terapijos, o palyginti su kortikosteroidais (KS), hialurono rūgštimi (HR) ir placebo, geriausias bendras poveikis pasiekiamas po 12 mėnesių ir pasižymi ilgalaikiu efektu bei maža nepageidaujamų reiškinių rizika [8,9]. Konkretūs šaltinių duomenys pabrėžia TPP veiksmingumą. Vienoje sisteminėje apžvalgoje nustatyta, kad 28 iš 31 tiriamosios grupės, kuriose buvo taikyta TPP terapija, po 6 mėnesių pasiekė statistiškai reikšmingai geresnių rezultatų, palyginti su kontrolinėmis grupėmis [10]. Kitas tyrimas parodė, kad

TPP grupės pasiekė geriausius rezultatus pagal WOMAC rodiklius (skausmas, sustingimas ir funkcija) po 3, 6 ir 12 mėnesių. Pavyzdžiui, po 6 mėnesių TPP grupėje nustatytas reikšmingas WOMAC balų skirtumas, palyginti su kontrolinėmis grupėmis (SMD = -11,92; 95 % PI: nuo -19,16 iki -4,69) [4].

Palyginti su konkrečiais preparatais, TPP parodė statistiškai ir kliniškai reikšmingą pranašumą prieš hialurono rūgštį (HR) pagal WOMAC balus tiek po 6, tiek po 12 mėnesių stebėsenos (abiem atvejais $p < 0,001$), taip pat prieš kortikosteroidus (KS) pagal VAS skausmo skalę ($p < 0,001$), KOOS skausmo subskalę ($p < 0,001$), kasdienių veiklų funkciją ($p = 0,001$) ir gyvenimo kokybę ($p < 0,001$) po 6 mėnesių [9]. Realų sąlygų tyrime buvo stebėtas reikšmingas WOMAC balo ir skausmo VAS sumažėjimas, kuris išliko iki 18 mėnesių po vienos didelės arba labai didelės apimties itin grynos TPP injekcijos. Bendroje tiriamųjų kohortoje OMERACT-OARSI atsaką atitinkančių pacientų dalis po 6 mėnesių siekė 56,2 % [3]. Kai kurie tyrimai taip pat rodo, kad TPP terapija gali lėtinti kelio sąnario osteoartrito (KOA) progresavimą ir stabdyti tolesnę struktūrinę žalą. Įrodymai leidžia manyti, kad terapijos veiksmingumas gali priklausyti nuo trombocitų dozės – reikšmingą pagerėjimą parodžiuose tyrimuose vidutinė trombocitų koncentracija buvo 4,83–5,91 karto didesnė nei pradinė, o neveiksmingais laikytuose tyrimuose – vidutiniškai tik 3,48–4,04 karto didesnė nei bazinė [7]. Tyrimas, kuriame buvo suleista absoliuti 10 milijardų trombocitų dozė, parodė reikšmingą WOMAC ir IKDC balų pagerėjimą, palyginti su hialurono rūgštimi (HR), ir šis poveikis išliko iki vienerių metų [11].

TPP saugumas. Su TPP injekcijomis susiję nepageidaujami reiškiniai dažniausiai būna lengvi ir trumpalaikiai. Dažniausiai pasitaikančios reakcijos yra skausmas, tinimas ir dirginimas injekcijos vietoje, taip pat sąstingis ir sinovitas. Viena realiomis sąlygomis atliktame tyrime skausmas injekcijos metu vidutiniškai siekė $30,6 \pm 27,3$ balo pagal VAS skalę, o užfiksuoti lengvi trumpalaikiai nepageidaujami reiškiniai, nesant jokių ilgalaikių neigiamų pasekmių [11]. Retos, tačiau galimos rizikos apima infekciją, jei nėra griežtai laikomasi aseptikos principų. Autologinė TPP kilmė, kai preparatas gaunamas iš paties paciento kraujo, prisideda prie jo saugumo, nes sumažina imuninės atmetimo reakcijos ar infekcinių ligų perdavimo riziką [1]. Palyginti su kitais gydymo būdais, tokiais kaip kortikosteroidai (KS), hialurono rūgštis (HR) ir placebo, TPP grupėse nustatytas palankesnis nepageidaujamų reiškinių dažnis [4]. Vis dėlto vienas pagrindinių TPP terapijos iššūkių yra standartizacijos stoka. Egzistuoja didelė metodų įvairovė, susijusi su preparato paruošimo būdais, naudojamais įrenginiais, trombocitų koncentracija, injekcijos tūriu bei dozavimo schemomis

[2]. Ši standartizacijos stoka apsunkina mokslinės literatūros interpretavimą, lemia nevienodus gydymo rezultatus ir veiksmingumo variacijas, taip pat trukdo suformuluoti aiškias gydymo rekomendacijas [1]. Kontraindikacijų nustatymas tam tikroms būklėms taip pat yra sritis, kuriai reikia tolesnio ištyrimo [5].

Išvados

1. PPP terapija pasižymi potencialu mažinti uždegimą ir skatinti audinių regeneraciją, nes joje esantys augimo faktoriai gali moduluoti uždegiminius procesus ir prisidėti prie kremzlės atsinaujinimo.

2. Tyrimai rodo PPP terapijos pranašumą prieš tradicines injekcines priemones, tokias kaip kortikosteroidai ar hialurono rūgštis tiek skausmo mažinimo, tiek funkcijos pagerinimo aspektais, ypač ilgalaikėje perspektyvoje (iki 12 mėn.).

3. TPP terapija paprastai yra saugi, su minimalia nepageidaujamų reiškinių rizika minimali, todėl gali būti tinkama alternatyva ar papildymas esamoms nechirurginėms osteoartrito gydymo strategijoms.

4. Nepaisant daug žadančių rezultatų, būtini tolesni kokybiški klinikiniai tyrimai, kad būtų patikimiau įvertintas PPP terapijos veikimo mechanizmas, ilgalaikis efektyvumas ir poveikis kremzlės regeneracijai.

Literatūra

1. Blaga FN, Nutiu AS, Lupsa AO, Ghiurau NA, Vlad SV, Ghitca TC. Exploring Platelet-Rich Plasma Therapy for Knee Osteoarthritis: An In-Depth Analysis. *J Funct Biomater* 2024;15(8):221. <https://doi.org/10.3390/jfb15080221>
2. Budhiparama NC, Putramega D, Lumban-Gaol I. Orthobiologics in knee osteoarthritis, dream or reality? *Arch Orthop Trauma Surg* 2024;144(9):3937-46. <https://doi.org/10.1007/s00402-024-05310-9>
3. Prost D, Bardot T, Baud A, Calvo A, Aumont S, Collado H, et al. Long term improvement of knee osteoarthritis after injection of single high/very high volume of very pure PRP: A retrospective analysis of patients optimally managed in dedicated centers. *Regen Ther* 2024;25:203-12. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2023.12.006>
4. Qiao X, Yan L, Feng Y, Li X, Zhang K, Lv Z, et al. Efficacy and safety of corticosteroids, hyaluronic acid, and PRP and combination therapy for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2023;24:926. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06925-6>
5. Szwedowski D, Szczepanek J, Paczesny L, Zabrzynski J, Gagat M, Mobasher A, et al. The Effect of Platelet-Rich Plasma on the Intra-Articular Microenvironment in Knee Osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2021;22(11):5492. <https://doi.org/10.3390/ijms22115492>
6. Andia I, Atilano L, Maffulli N. Moving toward targeting the right phenotype with the right platelet-rich plasma (PRP) formulation for knee osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2021;13:1759720X211004336. <https://doi.org/10.1177/1759720X211004336>
7. Crowley JL, Soti V. Platelet-Rich Plasma Therapy: An Effective Approach for Managing Knee Osteoarthritis. *Cureus* 2023;15(12):e50774. <https://doi.org/10.7759/cureus.50774>
8. Pretorius J, Habash M, Ghobrial B, Alnajjar R, Ellanti P. Current Status and Advancements in Platelet-Rich Plasma Therapy. *Cureus* 2023;15(10):e47176. <https://doi.org/10.7759/cureus.47176>
9. Filardo G, Previtali D, Napoli F, Candrian C, Zaffagnini S, Grassi A. PRP Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cartilage* 2021;13(1 Suppl):364S-375S. <https://doi.org/10.1177/1947603520931170>
10. Berrigan WA, Bailowitz Z, Park A, Reddy A, Liu R, Lansdown D. A Greater Platelet Dose May Yield Better Clinical Outcomes for Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy* 2025;41(3):809-817.e2. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2024.03.018>
11. Bansal H, Leon J, Pont JL, Wilson DA, Bansal A, Agarwal D, et al. Platelet-rich plasma (PRP) in osteoarthritis (OA) knee: Correct dose critical for long term clinical efficacy. *Sci Rep* 2021;11:3971. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83025-2>

PRP THERAPY FOR TREATING KNEE OSTEOARTHRITIS: MECHANISMS OF ACTION, EFFECTIVENESS AND SAFETY

J. Šumskis, V. Černel

Keywords: PRP therapy, knee osteoarthritis, platelet-rich plasma, therapy, growth factors, chondrogenesis, regeneration.

Summary

Knee osteoarthritis is a widespread degenerative joint disease, often causing pain and functional impairments. While traditional therapies often provide temporary relief, PRP therapy, which uses platelet-rich plasma derived from the patient's blood, has shown potential for providing long-lasting relief. The mechanisms of PRP therapy involve the release of growth factors that may promote tissue regeneration and reduce inflammation. Studies indicate that this therapy is effective compared to other treatment methods and may reduce pain and improve function, but further research is needed to reliably assess its long-term effects and safety.

Correspondence to: julius@sumskis.com

Gauta 2025-05-10