

УДК

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720193>

Проспективне порівняльне дослідження застосування PRP та в'язкопружного гелю гіалуронату натрію в пацієнтів із гонартрозом II стадії

С. Є. Бондаренко ¹, Ф. С. Леонтєва ¹, Д. В. Морозенко ²,
А. А. Баднаї ¹, К. В. Глєбова ²

¹ ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

² Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Разработка эффективных и безопасных методов консервативной терапии гонартроза является приоритетным направлением современной ортопедии. Цель: сравнить результаты применения обогащенной тромбоцитами плазмы (platelet-rich plasma, PRP) самостоятельно и в комбинации с 2 % вязкоупругим гелем гиалуроната натрия (proFLEX INTRA) у пациентов с гонартрозом II стадии. Методы: в 2018–2019 гг. проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование эффективности применения PRP (I группа) и PRP в комбинации с 2 % вязкоупругим гелем гиалуроната натрия (II группа) у 50 больных гонартрозом II стадии в возрасте от 48 до 73 лет. Состояние пациентов оценивали до и через 1, 3 и 6 мес. после лечения, используя шкалы ВАШ при ходьбе, WOMAC, OKS. Через 4 недели после лечения в синовиальной жидкости (СЖ) анализировали цитоз, процент нейтрофилов, лимфоцитов, синовиоцитов и макрофагов, белок, гиалуроновую кислоту (ГК); в сыворотке крови — общий белок, гликопротеины, хондроитинсульфаты (ХС). Результаты: через 6 мес. после лечения во II группе по сравнению с I отмечено достоверное клиническое улучшение по шкале ВАШ и WOMAC. Содержание гликопротеинов и ХС в сыворотке крови пациентов II группы, а также белка в СЖ было снижено ($p < 0,05$) через 4 недели после лечения по сравнению с показателями I группы. Концентрация ГК в СЖ оказалась выше ($p < 0,05$) у пациентов II группы. Выводы: внутрисуставное введение и PRP, и PRP в комбинации с 2 % вязкоупругим гелем гиалуроната натрия позволило снизить боль улучшить функцию сустава у пациентов с гонартрозом II стадии через 6 мес. после лечения. В группе совместного использования PRP и 2 % вязкоупругого геля гиалуроната натрия результаты лечения по показателям шкал ВАШ и WOMAC были значимо лучшими, а степень воспалительно-дистрофических нарушений в коленном суставе — менее выраженной по сравнению с I группой. Ключевые слова: обогащенная тромбоцитами плазма, гиалуроновая кислота, гонартроз, консервативная терапия.

Ключові слова: збагачена тромбоцитами плазма, гіалуронова кислота, гонартроз, консервативна терапія

Вступ

Артроз колінного суглоба (гонартроз) є актуальною проблемою сучасної охорони здоров'я через високу поширеність, різноманітність етіологічних чинників, хронічний перебіг і недостатню ефективність консервативного лікування, що здебільшого призводить до заміни ураженого суглоба на штучний. Стандартні консервативні методи лікування гонартрозу включають: зниження ваги, фізичні вправи, використання симптоматичних препаратів повільної дії (хондроїтину сульфату, глюкозаміну сульфату), нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), анальгетиків, ін'єкцій гіалуронової кислоти (ГК) та глюкокортикоїдів [1–3]. Хоча консервативні заходи можуть забезпечити симптоматичне поліпшення, тривале їхнє використання має свої обмеження. Призначення ін'єкції стероїдів є поширеною практикою серед ортопедів, проте довгострокове вживання таких фармакологічних препаратів може мати негативний вплив на організм, зокрема й на хрящ [4]. Також постійне застосування протизапальних препаратів може мати небажані побічні ефекти на шлунково-кишкової тракт, чинити нефротоксичний, гепатотоксичний ефекти [4]. Проте нещодавно ортобіологічні ін'єкції, такі як ГК та збагачена тромбоцитами плазма (platelet-rich plasma, PRP) стали потенційно безпечним та ефективним варіантом лікування артрозу [5, 6].

ГК нині широко застосовують для ін'єкційного лікування дегенеративних захворювань суглобів. Це глікозаміноглікан, який виступає основою протеогліканів позаклітинного матриксу [7], що забезпечує посилене змащування суглоба. Дослідження показали, що ГК має позитивний терапевтичний вплив у разі гонартрозу з початковою ефективністю на 4-му тижні та піковою — на 8-му, що триває до 6 міс. [8]. Порівняно з безперервним вживанням НПЗП або інших протизапальних препаратів, застосування ГК показало аналогічний терапевтичний ефект у разі гонартрозу з кращим профілем безпеки [8, 9].

Автологічна плазма, збагачена тромбоцитами, також стала альтернативою в контексті ін'єкційного лікування артрозу. PRP складається з потужного клітинного середовища, що містить концентрації тромбоцитів вищі за базову лінію, а також недиференційованої суміші протизапальних, прозапальних, анаболічних і катаболічних медіаторів. Теоретично вона має стимулювати

супрафізіологічну відповідь і природний потенціал відновлення організму. Великі рандомізовані контрольовані дослідження продемонстрували найкращу ефективність використання PRP у разі таких патологій, як тендопатії [10] та гонартроз [11]. Порівняльні випробування показали, що за ефективністю PRP може перевершувати ГК у лікуванні гонартрозу [12, 13]. Крім того, встановлено, що PRP з її потужною сумішшю факторів росту та цитокінів збільшує вироблення ГК нативними синовіоцитами [14]. Ці результати свідчать про потенційний адитивний ефект поєднання PRP із ГК під час лікування артрозу. Проте в сучасній літературі наведено лише декілька досліджень, де вивчено такі синергетичні ефекти [15, 16].

Мета дослідження: порівняти ефективність застосування PRP та PRP у комбінації з 2 % в'язкопружним гелем гіалуронату натрію (proFLEX INTRA), дослідити зміни маркерів запалення в крові та синовіальній рідині в обох групах після лікування хворих на гонартроз II стадії.

Матеріал і методи

У ДУ «ПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН» у відділенні ортопедичної артрології та ендопротезування в період 2018–2019 рр. проведено проспективне рандомізоване порівняльне дослідження ефективності застосування PRP (I група) та PRP у комбінації з 2 % в'язкопружним гелем гіалуронату натрію — ГГН (proFLEX INTRA) (II група) у 50 пацієнтів із гонартрозом II стадії віком від 48 до 73 років. План дослідження був затверджений на засіданні локального комітету з біоетики (протокол № 195 від 19.08.2019). В обох групах перед виконанням роботи пацієнтів проінформували й отримали добровільну згоду на проведення лікування.

Використано такі діагностичні критерії відбору пацієнтів: монолатеральне ураження з хронічним (упродовж не менше ніж 6 міс.) болем і дегенеративні зміни в суглобі (II стадія за Kellgren-Lawrence). Критеріями виключення були: вік понад 80 років; I, III, IV стадії гонартрозу за Kellgren-Lawrence; системні розлади (цукровий діабет, ревматоїдний артрит), великі осьові відхилення (варус понад 5°, вальгус понад 5°), гематологічні (коагулопатія) та важкі серцево-судинні захворювання, інфекції, імунодепресія, терапія з використанням антикоагулянтів або антиагре-

гантів. Оцінювали стан пацієнтів до лікування, через 1, 3 та 6 міс. після нього з використанням візуальної аналогії шкали ВАШ під час ходьби, WOMAC, Oxford Knee Score (OKS).

Досліджувані групи перед початком лікування не відрізнялись за антропометричними характеристиками та показниками зазначених оцінювальних шкал (табл. 1).

Аналіз лабораторних маркерів запалення в сироватці крові та синовіальній рідині проводили до та через 4 тижні після лікування. Одержану з колінних суглобів рідину досліджували за допомогою клініко-мікроскопічних і біохімічних методів із визначенням показників: цитоз, відсоток нейтрофілів, лімфоцитів, синовіоцитів і макрофагів, білок, гіалуронова кислота [17]. Під час проведення обстеження хворих на гонартроз у сироватці крові виявлено такі біохімічні показники: загальний білок — біуретовим методом, глікопротеїни — модифікованим методом О. П. Штенберга та Я. М. Доценка, хондроїтинсульфати — за методом Nemeth-Csoka у модифікації Л. І. Слущкого, активність лужної фосфатази — кінетичним методом [18, 19].

Застосовували методику отримання PRP [20]. Для цього використано центрифугу Hettich EBA 200 та сертифіковані пробірки з антикоагулянтном для застосування *in vivo*. Перед проведенням PRP-терапії хворим визначали рівень тромбоцитів у периферійній венозній крові в складі морфологічного аналізу для підбору та визначення методики центрифугування, що давало можливість досягти максимального ефекту від впровадженої терапії. Центрифугування проводили у два етапи: перший — для багаторівневого розділення плазми й формених елементів крові. Процедура проводили на малих обертах (2 500 обертів на хвилину протягом 10–15 хв), щоб забезпечити цілісність еритроцитів та утримати їх від гемолізу.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика пацієнтів досліджуваної та контрольної груп

Характеристика	Група		Статистична значущість різниці, р
	PRP (n = 25)	PRP + ГГК (n = 25)	
Стать (Ч/Ж)	18/7	20/5	0,749
Вік (роки)	60,9 ± 10,2	58,4 ± 12,3	0,320
ІМТ(кг/м ²)	28,6 ± 1,3	29,3 ± 3,2	0,360
ВАШ під час ходьби	5,3 ± 1,2	5,5 ± 1,3	0,450
WOMAC	44 ± 3	42 ± 5	0,400
OKS	25 ± 6	23 ± 8	0,380

Після цього відібрали плазматичну частину крові, в якій містилися тромбоцити завдяки їхній легшій вазі відносно еритроцитів і лейкоцитів. На другому етапі, після відібрання лише плазми з тромбоцитами, проводили центрифугування зі збільшеною центробіжною силою (4 500 обертів за хвилину, від 10 до 20 хв) для досягнення ефективного терапевтичного рівня концентрації тромбоцитів до 106 мгк/дл. Активацію тромбоцитів під час введення здійснювали хлоридом кальцію з розрахунку 5 одиниць на 1 мл плазми.

Пацієнтам I групи PRP вводили у кількості 3 мл кратністю 3 рази з інтервалом 7 діб у порожнину колінного суглоба, II — через 7 діб після останньої ін'єкції PRP вводили 2,5 мл 2 % в'язкопружного гелю гіалуронату натрію (proFLEX INTRA).

Дані оброблено статистично. Використано методи описової статистики (середнє та його стандартне відхилення). Групи порівнювали за критерієм Т-тесту для незалежних вибірок метричних показників і спряжених таблиць — для номінальних. Опрацювання показників біохімічних досліджень проведено за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона з розрахунком медіани (Me) та процентилів (25–75 %).

Результати та їх обговорення

Результати лікування за динамікою болювого синдрому (ВАШ під час ходьби) наведено в табл. 2.

З неї бачимо, що, середній рівень болю за ВАШ під час ходьби в обох досліджуваних групах через 1 міс. після лікування мав тенденцію до суттєвого зменшення та становив (3,8 ± 2,3) і (4,1 ± 2,2) бала відповідно. У подальшому спостерігали тенденцію до незначного зменшення болю, при цьому в II групі відмічено статистично значуще зменшення болю порівняно з I групою через 6 міс. після лікування — (3,2 ± 1,1) та (2,6 ± 1,0) бала відповідно (р = 0,043).

Таблиця 2

Динаміка болювого синдрому в досліджуваних групах під впливом лікування за ВАШ під час ходьби (бали)

Термін спостереження після лікування (міс.)	Група		Статистична значущість різниці, р
	I PRP (n = 25)	II PRP + ГГК (n = 25)	
1	3,8 ± 2,3	4,1 ± 2,2	0,056
2	3,5 ± 1,1	3,2 ± 1,2	0,070
6	3,2 ± 1,1	2,6 ± 1,0	0,043

Стан пацієнтів через 6 міс. після лікування значно покращився за показниками шкал WOMAC (табл. 3) та OKS (табл. 4). Локальних і системних ускладнень не спостерігали.

За шкалою WOMAC відмічено статистично значуще покращення ($p = 0,035$) в пацієнтів II групи (19 ± 4), які отримували PRP у комбінації з 2 % в'язкопружним гелем гіалуронату натрію (proFLEX INTRA) порівняно з I групою (24 ± 3).

Через 6 міс. результати лікування за шкалою OKS були приблизно однаковими в обох досліджуваних групах — (13 ± 3) та (12 ± 2) бала відповідно ($p = 0,158$).

Під час аналізу результатів біохімічного дослідження сироватки крові пацієнтів встановлено збільшення вмісту глікопротеїнів, хондротинсульфатів та активності лужної фосфатази до початку лікування. Через 4 тижні після лікування у I групі хворих вміст глікопротеїнів знизився в 1,2 разу, хондротинсульфатів — в 1,5; у II групі — в 1,6 та 2,1 разу відповідно порівняно з показниками до лікування. Це відображує менший ступінь запального та дегенеративно-дистрофічного процесів у колінних суглобах наприкінці курсу лікування в пацієнтів II групи, яким, окрім PRP, вводили в'язкопружний гель гіалуронату натрію (proFLEX INTRA), порівняно з I групою (табл. 5).

Аналізуючи результати дослідження суглобового пунктату впродовж лікування встановили, що в пацієнтів досліджуваних груп вміст білка в синовіальній рідині через 4 тижні після лікування зменшився порівняно з показником до лікування: I — у 2,7 разу, II — у 4,2. При цьому вміст білка в суглобовому пунктаті пацієнтів II групи, яким внутрішньосуглобово вводили PRP у комбінації з в'язкопружним гелем гіалуронату натрію, був через 4 тижні після лікування на 39,7 % нижчим ніж в осіб I групи, яким вводили лише PRP. Вміст гіалуронової кислоти в суглобовому пунктаті хворих до лікування нижчий порівняно з нормативними показниками [17], а через 4 тижні після лікування в пацієнтів II групи підвищився до референтних значень і був на 80,0 % вищим за аналогічний показник у пацієнтів I групи. Такі результати свідчать про вищу клінічну ефективність схеми лікування зі застосуванням гелю гіалуронату натрію, за умов введення якого у хворих відбулося збільшення вмісту ГК у синовіальній рідині, що є сприятливою прогностичною ознакою в разі гонартрозу (табл. 6).

Аналізуючи результати дослідження суглобового пунктату впродовж лікування встановили, що в пацієнтів досліджуваних груп вміст білка в синовіальній рідині через 4 тижні після лікування зменшився порівняно з показником до лікування: I — у 2,7 разу, II — у 4,2. При цьому вміст білка в суглобовому пунктаті пацієнтів II групи, яким внутрішньосуглобово вводили PRP у комбінації з в'язкопружним гелем гіалуронату натрію, був через 4 тижні після лікування на 39,7 % нижчим ніж в осіб I групи, яким вводили лише PRP. Вміст гіалуронової кислоти в суглобовому пунктаті хворих до лікування нижчий порівняно з нормативними показниками [17], а через 4 тижні після лікування в пацієнтів II групи підвищився до референтних значень і був на 80,0 % вищим за аналогічний показник у пацієнтів I групи. Такі результати свідчать про вищу клінічну ефективність схеми лікування зі застосуванням гелю гіалуронату натрію, за умов введення якого у хворих відбулося збільшення вмісту ГК у синовіальній рідині, що є сприятливою прогностичною ознакою в разі гонартрозу (табл. 6).

Таблиця 3
Динаміка стану пацієнтів за шкалою WOMAC під впливом лікування

Термін спостереження після лікування (міс.)	Група		Статистична значущість різниці, p
	I PRP (n = 25)	II PRP + ГГН (n = 25)	
1	29 ± 4	27 ± 5	0,050
2	26 ± 3	23 ± 4	0,045
6	24 ± 3	19 ± 4	0,035

Таблиця 4
Динаміка стану пацієнтів за шкалою OKS під впливом лікування

Термін спостереження після лікування (міс.)	Група		Статистична значущість різниці, p
	I PRP (n = 25)	II PRP + ГГН (n = 25)	
1	17 ± 5	15 ± 6	0,043
2	15 ± 2	12 ± 3	0,050
6	13 ± 3	12 ± 2	0,158

Таблиця 5
Динаміка біохімічних показників сироватки крові пацієнтів із гонартрозом упродовж лікування (Me, 25–75 %)

Показник	Нормативний показник [18, 21]	Група			
		I PRP (n = 25)		II PRP + ГГН (n = 25)	
		до початку лікування	через 4 тижні	до початку лікування	через 4 тижні
Глікопротеїни, г/л	0,40–0,72	1,13* 1,09–1,15	0,92* 0,89–0,93	1,09* 0,98–1,15	0,67** 0,60–0,71
Загальний білок, г/л	64,0–83,0	72,00 70,40–75,22	67,29 65,79–70,28	69,70 68,40–72,20	73,05 71,68–75,67
Лужна фосфатаза, U/L	100,0–290,0	369,0* 354,0–380,0	315,0 276,0–345,0	375,0* 327,0–389,0	220,0 192,0–288,0
Хондротинсульфати, г/л	до 0,100	0,216* 0,204–0,232	0,148* 0,140–0,159	0,222* 0,210–0,252	0,107** 0,101–0,122

Примітка. Статистична значущість різниці ($p < 0,05$) за Вілкоксоном: * — порівняно з показниками до початку лікування; ** — між I та II групами через 4 тижні після лікування.

Таблиця 6

Динаміка лабораторних показників суглобового пунктату хворих на гонартроз упродовж лікування (Ме, 25–75 %)

Показник	Нормативний показник [17]	Група			
		I PRP (n = 25)		II PRP + ГК (n = 25)	
		до початку лікування	через 4 тижні	до початку лікування	через 4 тижні
Цитоз, 109/л	0,10–0,50	0,10 0,10–0,20	0 0–0,10	0,10 0,10–0,20	0 0–0,10
Нейтрофіли, %	0–25,0	14,0 13,0–16,0	11,0* 9,0–11,0	16,0 15,0–18,0	11,0* 9,0–12,0
Лімфоцити, %	0–78,0	45,0 42,0–49,0	74,0* 73,0–77,0	49,0 47,0–51,0	73,0* 72,0–75,0
Синовіоцити, %	0–12,0	39,0 36,0–41,0	13,0* 11,0–15,0	32,0 31,0–35,0	14,0* 12,0–15,0
Макрофаги, %	0–21,0	2,0 1,0–2,0	1,0 0–2,00	2,0 1,0–2,0	1,0 0–4,0
Білок, г/л	4,50–31,50	51,40 49,80–54,30	19,11* 18,51–20,19	48,30 38,00–54,50	11,50* 9,00–13,00
Гіалуронова кислота, г/л	2,45–3,97	0,95 0,90–1,00	1,65* 1,57–1,74	0,98 0,91–1,12	2,97* 2,76–3,39

Примітка. Статистична значущість різниці ($p < 0,05$) за Вілкоксоном: * — порівняно з показником до початку лікування; ** — між I та II групами через 4 тижні.

Таким чином, згідно з одержаними результатами досліджень сироватки крові та суглобового пунктату, клінічна ефективність схеми лікування зі застосуванням PRP у комбінації з 2 % в'язкопружним гелем гіалуронату натрію (proFLEX INTRA) виявилася вищою порівняно зі схемою, в якій використано лише PRP.

У процесі виконання роботи показано, що в групі пацієнтів, яким використано комбінацію PRP із гелем гіалуронату натрію, через 6 міс. після лікування статистично значуще зменшився біль за ВАШ під час ходьби та покращилася функція суглоба за шкалою WOMAC порівняно з показниками осіб, які отримували PRP.

Аналогічну інформацію навели J. F. Lana і співавт. [15], які провели рандомізоване, контрольоване, проспективне дослідження 105 пацієнтів із гонартрозом I–III стадії за Kellgren-Lawrence з використанням у 3 групах PRP, ГК та комбінації PRP із ГК. Клінічні результати оцінювали за допомогою шкал WOMAC та ВАШ на початковому рівні та через 1, 3, 6 і 12 міс. Поєднання ГК та PRP сприяло значному зменшенню болю та функціонального обмеження порівняно з лише ГК через 1 рік після лікування; покращенню фізичної функції через 1 та 3 міс. порівняно з PRP.

У проспективному порівняльному сліпому рандомізованому дослідженні W. Yu і співавт. [16] проаналізовано результати застосування PRP із ГК, PRP, ГК порівняно з плацебо у 360 пацієнтів із гонартрозом. Після лікування всіх пацієнтів оці-

нювали за допомогою шкали WOMAC. Встановлено, що лікування PRP та ГК дало змогу зменшити больовий синдром, а застосування PRP визначено значно ефективнішим, ніж ГК. Комбіноване лікування PRP та ГК сприяло значному зменшенню болю порівняно зі самостійним використанням PRP або ГК через 52 тижні після лікування.

Перевага поданої роботи є в тому, що, окрім дослідження динаміки змін больового синдрому за шкалою ВАШ та функціонального стану колінного суглоба за шкалами WOMAC і OKS, проведено аналіз маркерів запалення в сироватці крові та синовіальній рідині в динаміці до та після лікування. У результаті встановлено, що вміст глікопротеїнів і хондроїтинсульфатів у сироватці крові хворих на гонартроз, яким вводили PRP та ГК був нижчим через 4 тижні після лікування порівняно з особами, яким препарат ГК не застосовували, що зумовлено меншою інтенсивністю запально-дистрофічних процесів в організмі пацієнтів після лікування у групі з використанням ГК.

Вміст білка в синовіальній рідині через 4 тижні після лікування був нижчим у групі хворих, які отримували PRP та препарат ГК, а вміст ГК — вищим порівняно з групою, де застосовували окремо PRP. Це співпадає з даними М. П. Омеляненка та Л. І. Слуцького [22], згідно з якими змащувальна функція в суглобах досягається переважно завдяки макромолекулярній речовині —

ГК, яка є одним із кількісно переважаючих компонентів синовіальної рідини.

Обмеження нашого дослідження пов'язані з невеликою кількістю пацієнтів у групах та відсутністю плацебо контрольної групи порівняння.

Висновки

Використання обох методик — внутрішньосуглобового введення PRP окремо та в комбінації з препаратом ГК дало змогу зменшити біль за ВАШ під час ходьби та поліпшити функцію суглоба за шкалами WOMAC і OKS у пацієнтів із гонартрозом II стадії через 6 міс. після лікування. У групі комбінованого використання PRP та ГК результати лікування за показниками шкал ВАШ і WOMAC були статистично значуще кращими порівняно з групою PRP.

У групі пацієнтів, яким застосовано PRP та ГК, за результатами біохімічного дослідження крові та синовіальної рідини встановлено, що ступінь запально-дистрофічних порушень у колінному суглобі після лікування був менш вираженим, ніж у групі PRP, що зумовлено комплексною позитивною дією компонентів збагаченої тромбоцитами плазми та препарату 2 % гелю гіалуронату натрію (proFLEX INTRA) на склад синовіальної рідини, покращуючи функцію колінного суглоба та уповільнюючи прогресування гонартрозу.

Конфлікт інтересів. Один з авторів є консультантом АТ «Дельта Медікел Промоушнз» АГ.

Список літератури

- OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / T. E. McAlindon, R. R. Bannuru, M. C. Sullivan [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage*. — 2014. — Vol. 22 (3). — P. 363–388. — DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / O. Bruyere, C. Cooper, J. P. Pelletier [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. — 2014. — Vol. 44 (3). — P. 253–263. — DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
- Treatment of Osteoarthritis (OA) of the Knee [web source]. Evidence-based guideline. — 2013. — 2nd edition. — Available from : http://www.aaos.org/cc_files/aaosorg/research/guidelines/treatmentofosteoarthritisofthekneeguideline.pdf.
- Michael J. W .P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee / J. W .P. Michael, K. U. Schlyter-Brust, P. Eysel // *Deutsches Drzteblatt International*. — 2010. — Vol. 107 (9). — P. 152–162. — DOI: 10.3238/arztebl.2010.0152.
- Bennell K. L. Platelet-rich plasma for the management of hip and knee osteoarthritis / K. L. Bennell, D. J. Hunter, K. L. Paterson // *Current Rheumatology Reports*. — 2017. — Vol. 19 (5). — Article ID: 24. — DOI: 10.1007/s11926-017-0652-x.
- Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee / N. Bellamy, J. Campbell, V. Robinson [et al.] // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2006. — Issue 2. — Article ID : CD005321. — DOI: 10.1002/14651858.CD005321.pub2
- Gigante A. The role of intra-articular hyaluronan (Sinovial) in the treatment of osteoarthritis / A. Gigante, L. Callegari // *Rheumatology International*. — 2011. — Vol. 31 (4). — P. 427–444. — DOI: 10.1007/s00296-010-1660-6.
- Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis—meta-analysis / R. R. Bannuru, N. S. Natov, U. R. Dasi [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage*. — 2011. — Vol. 19 (6). — P. 611–619. — DOI: 10.1016/j.joca.2010.09.014.
- Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / R. R. Bannuru, E. E. Vaysbrot, M. C. Sullivan, T. E. McAlindon // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. — 2014. — Vol. 43 (5). — P. 593–599. — DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002.
- Efficacy of platelet-rich plasma for chronic tennis elbow: a double-blind, prospective, multicenter, randomized controlled trial of 230 patients / A. K. Mishra, N. V. Skrepnik, S. G. Edwards [et al.] // *The American Journal of Sports Medicine*. — 2014. — Vol. 42 (2). — P. 463–471. — DOI: 10.1177/0363546513494359.
- Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial / S. Patel, M. S. Dhillon, S. Aggarwal [et al.] // *The American Journal of Sports Medicine*. — 2013. — Vol. 41 (2). — P. 356–364. — DOI: 10.1177/0363546512471299.
- Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis / E. Kon, B. Mandelbaum, R. Buda [et al.] // *Arthroscopy*. — 2011. — Vol. 27 (11). — P. 1490–1501. — DOI: 10.1016/j.arthro.2011.05.011.
- Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid / T. Spakov, J. Rosocha, M. Lacko [et al.] // *The American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. — 2012. — Vol. 91 (5). — P. 411–417. — DOI: 10.1097/PHM.0b013e3182aab72.
- Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and induce hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic patients / E. Anitua, M. Sónchez, A. T. Nurden [et al.] // *Rheumatology*. — 2007. — Vol. 46 (12). — P. 1769–1772. — DOI:10.1093/rheumatology/kem234
- Randomized controlled trial comparing hyaluronic acid, platelet-rich plasma and the combination of both in the treatment of mild and moderate osteoarthritis of the knee / J. F. Lana, A. Weglein, S. E. Sampson [et al.] // *Stem Cells in Regenerative Medicine*. — 2016. — Vol. 12 (2). — P. 69–78.
- Clinical therapy of hyaluronic acid combined with platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis / W. Yu, P. Xu, G. Huang, L. Liu // *Experimental and Therapeutic Medicine*. — 2018. — Vol. 16 (3). — P. 2119–2125. — DOI: 10.3892/etm.2018.6412.
- Диагностика и консервативное лечение заболеваний и поврежденной опорно-двигательной системы. Кн. третья / А. А. Корж, В. Н. Коваленко, Н. А. Корж [и др.]. — Харьков : Основа, 1998. — 53 с.
- Морозенко Д. В. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у клінічній та експериментальній медицині / Д. В. Морозенко, Ф. С. Леонтьєва // *Молодий вчений*. — 2016. — Т. 2, № 29. — С. 168–172.
- Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский. — 3-е изд., испр. и доп. — Одесса : Экология, 2005. — 607 с.
- Leukocyte-poor platelet-rich plasma is more effective than the conventional therapy with acetaminophen for the treatment of early knee osteoarthritis / M. Simental-Mendia, J. F. Vilchez

- Cavazos, V. M. Pena-Martinez [et al.] // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. — 2016. — Vol. 136 (12). — P. 1723–1732. — DOI:10.1007/s00402-016-2545-2.
21. Энциклопедия клинических лабораторных тестов : переводное издание / Под ред. Тица Н. У.; Гл. ред. рус. изд. Меньшиков В. В.; Пер. с англ. и систематизация материалов : Меньшиков В. В. и др. — Москва : Лабинформ, 1997. — 942 с.
22. Соединительная ткань: (гистофизиология и биохимия): [монография]. В 2-х т. Т. 2 / Н. П. Омеляненко, Л. И. Слуцкий; под ред. С. П. Миронова. — М. : Известия, 2010. — 323 с.

Стаття надійшла до редакції 05.08.2019

S. E. Bondarenko ¹, F. S. Leontyeva ¹, D. V. Morozenko ², A. Badnaoui ¹, K. V. Glibova ²

¹ Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

² National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

✉ Stanislav Bondarenko, Doctor in Traumatology and Orthopaedics: bondarenke@gmail.com

✉ Frieda Leontyeva, PhD in Biol. Sci.: alwisia@i.ua

✉ Dmytro Morozenko: Doctor of Veter. Sci.: d.moroz.vet@gmail.com

✉ Ahmed Badnaoui: ahmedmedmoro@gmail.com

✉ Kateryna Glibova: