

DOI: 10.33741/3083-6883.43.13

УДК: 616.15+616.155.19+616.72+615.38

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА PLATELET-RICH PLASMA –ТЕРАПІЮ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ У ХВОРИХ НА ГЕМОФІЛІЮ З АРТРОПАТІЯМИ

Авер'янов Є. В., Аладьєва О. М.

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Анотація

Стаття присвячена аналізу сучасних поглядів та перспектив застосування PRP–терапії (збагаченої тромбоцитами плазми) у лікуванні хворих на гемофілію з артропатіями, що є одним із найбільш поширених ускладнень гемофілії і призводить до стійкої інвалідизації. Обґрунтована актуальність даного напрямку, підкреслена обмежена ефективність традиційних підходів до терапії гемофілійної артропатії на ранніх етапах її формування.

У статті детально розглядається біологічний механізм дії PRP–терапії, який полягає у впливі концентрованих факторів росту та інших біологічно активних молекул аутологічних тромбоцитів. Ці речовини, при введенні в уражений суглоб, сприяють запуску природних регенеративних процесів, зменшенню запалення, стимуляції синтезу компонентів позаклітинного матриксу та, ймовірно, відновленню суглобового хряща. Проаналізовані результати клінічних досліджень, що демонструють терапевтичний потенціал PRP–терапії у зниженні больового синдрому, покращенні рухливості суглобів та гальмуванні дегенеративних змін. Особливу увагу приділено безпечності цього методу для хворих на гемофілію, можливостям його поєднання з традиційними схемами гемостатичної терапії та перспективам впровадження PRP у клінічну практику.

Підкреслено, що, попри обнадійливі результати та значні переваги (мінімальна інвазивність, аутологічне походження, безпека завдяки використанню компонентів власної крові пацієнта, висока концентрація тромбоцитарних факторів росту в зоні ін'єкції, стимуляція синтезу хондроцитами позаклітинного матриксу хряща), необхідні подальші масштабні та стандартизовані дослідження для остаточного підтвердження довготривалої ефективності та розробки оптимальних протоколів застосування PRP–терапії у цієї категорії пацієнтів, розуміння ролі регенеративної медицини в лікуванні хворих на гемофілію з артропатіями. Майбутні експериментальні та клінічні дослідження в цих напрямках, безперечно, є перспективними і дозволять значно розширити клінічний потенціал ортобіологічної медицини.

Ключові слова: *огляд, тромбоцити, збагачена тромбоцитами плазма, остеоартрит, гемофілія, гемофілійна артропатія.*

CURRENT VIEWS ON PLATELET-RICH PLASMA THERAPY AND PROSPECTS OF ITS APPLICATION IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA WITH ARTHROPATHIES

Averyanov E. V., Aladyeva O. M.

State Institution «National research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology
National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract

The article is devoted to the analysis of modern views and prospects for the use of PRP therapy (platelet-rich plasma) in the treatment of hemophiliac patients with arthropathies, which is one of the most common complications of hemophilia and leads to persistent disability. The relevance of this direction is substantiated; the limited effectiveness of traditional approaches to the treatment of joint lesions in the early stages of their formation is emphasized.

The article examines in detail the biological mechanism of action of PRP therapy, which consists in the influence of concentrated growth factors and other biologically active molecules of autologous platelets. These substances, when introduced into the affected joint, contribute to the launch of natural regenerative processes, reduce inflammation, stimulate the synthesis of extracellular matrix components and, probably, restore articular cartilage. The results of clinical studies demonstrating the therapeutic potential of PRP therapy in reducing pain, improving joint mobility and inhibiting degenerative changes are analyzed. Particular attention is paid to the safety of this method for hemophilia patients, its possible combination with traditional hemostatic therapy regimens, and the prospects for introducing PRP into clinical practice.

It is emphasized that, despite the encouraging results and significant advantages (minimally invasive, autologous origin, safety due to the use of the patient's own blood components, high concentration of platelet-derived growth factors in the injection area, stimulation of chondrocyte synthesis of the extracellular matrix of cartilage), further large-scale and standardized studies are needed to finally confirm the long-term effectiveness and develop optimal protocols for the use of PRP therapy in this category of patients, and to understand the role of regenerative medicine in the treatment of hemophiliacs with arthropathies. Further experimental and clinical studies in these areas are undoubtedly promising and will significantly expand the clinical potential of orthobiological medicine.
Keywords: review, platelets, platelet-rich plasma, osteoarthritis, hemophilia, hemophilic arthropathy.

Метою огляду літератури є ознайомлення читачів з перспективним методом лікування хворих на гемофілію – PRP-терапією, основою на використанні аутологічних тромбоцитів.

Проведено систематичний пошук літератури в електронних базах даних, включно з PubMed, Scopus та Web of Science, охоплюючи публікації з січня 2000 року по вересень 2025 року. Для пошуку використовувалися терміни: «platelets», «platelet-rich plasma», «osteoarthritis», «hemophilia» та «hemophilic arthropathy».

Застосовано фільтри для пріоритетного відбору рецензованих статей, клінічних досліджень, систематичних оглядів та мета-аналізів. Додатково виконано ручний пошук у списках літератури ключових статей для виявлення релевантних досліджень, переглянуто клінічні настанови Всесвітньої федерації гемофілії (World Federation of Hemophilia), Європейського консорціуму гемофілії (European Haemophilia Consortium) та Європейської асоціації гемофілії та споріднених розладів (European Association for Haemophilia and Allied Disorders).

Гемофілія – генетично обумовлене захворювання, зчеплене з Х-хромосомою, успадковане за рецесивною ознакою, що призводить до дефіциту або аномальної структури фактора згортання крові VIII (FVIII) або IX (FIX), з наступним порушенням реакцій тромбіноутворення, і розвитком специфічного типу кровоточивості по гематомному типу [1].

Характерним фенотипом гемофілії є схильність до кровотеч в суглоби, частота і виразність клінічних проявів котрих корелює зі ступенем дефіциту FVIII/FIX. Крововиливи в суглоби у хворих на гемофілію становлять майже 80 % з усіх випадків можливої локалізації джерела кровотечі [2].

Початковим етапом розвитку патології суглобів у хворих на гемофілію є інтраартикулярний крововилив з подальшою реакцією синовіальної оболонки у вигляді гострого, а потім і хронічного синовіту. Наявність синовіту в суглобі є одним із ключових чинників наступних дегенеративно-дистрофічних змін в суглобі. Всесвітня федерація гемофілії визначає хронічний синовіт як запалення синовіальної оболонки, яке зберігається протягом трьох місяців та більше [3]. Наявність такого синовіту обумовлює всю подальшу картину хронічної артропатії і включає низку взаємопов'язаних патофізіологічних механізмів. Дослідження показали, що безпосередній вплив крові на суглобовий хрящ викликає апоптоз хондроцитів і порушує процеси відновлення матриксу суглобового хряща [4]. Після крововиливу в суглоб проліферація синовіальної оболонки стимулюється

опосередковано через різні патофізіологічні механізми [5]. Гемосидерин фагоцитується синовіоцитами, які функціонують в умовах крововиливу як макрофаги, і після перенасичення відкладають залізовмісні сполуки у синовіальну оболонку, що в короткі терміни викликає її проліферацію. Мононуклеарні клітини продукують прозапальні цитокіни – інтерлейкін (ІЛ) 1β та фактор некрозу пухлини, котрі, в свою чергу, генерують синтез інших прозапальних цитокінів – ІЛ-6, ІЛ-8. Також, стимулюється синтез специфічних протеаз, включаючи матриксну металопротеїназу. ІЛ- 1β стимулює синтез хондроцитами перекису водню (H_2O_2). H_2O_2 реагує з іонами заліза, які вивільняються із зруйнованих еритроцитів, з подальшим утворенням активних радикалів. Останні можуть ініціювати радикально-ланцюгові процеси в тому числі і біохімічні, які призводять до руйнування біологічних молекул (реакція Фентона) [6]. Гідроксильні радикали викликають апоптоз хондроцитів і руйнують структуру протеогліканів, що значно знижує механічні та трибологічні властивості суглобового хряща. В результаті прямої деструктивної дії крові на поверхню суглобового хряща та за рахунок синтезу клітинами синовіальної оболонки прозапальних цитокінів, активізації остеокластів та металопротеїнази (ММР-1, ММР-3, ММР-13) відбувається розшарування та руйнування суглобового хряща, утворення глибоких ерозій в його товщі з оголенням субхондральних шарів кісток, утворенням субхондральних кіст, численних остеофітів. Паралельно формується патологічний ангиогенез та гіперваскуляризація в синовіальній оболонці, що в свою чергу сприяє виникненню повторних крововиливів. Повторні гемартрози та індукований кров'ю хронічний синовіт призводять до ремоделювання суглоба з наступним формуванням гемофілічної артропатії (ГА) [7].

Основною метою сучасної парадигми лікування хворих на гемофілію вважається максимально можлива компенсація порушень гемостазу, індивідуальний підхід в лікуванні та найбільш ефективні шляхи інтеграції хворого

в активне суспільне життя, що у сукупності визначає якість життя, пов'язану зі станом здоров'я [8]. Однак, лікування ГА є дуже складним, довготривалим і дороговартісним процесом, часто поєднується із значним обмеженням життєдіяльності пацієнта та його фізичними стражданнями, і переважно є симптоматичним. Стратегія профілактики та лікування хворих на гемофілію з ГА на базовому рівні включає різні схеми заміщувальної терапії препаратами концентратів FVIII/FIX, або застосування нефакторної (замісної) профілактичної терапії гуманізованим біспецифічним антитілом еміцизумаб [9].

Крім специфічної заміщувальної або замісної гемостатичної терапії, для лікування ГА часто використовують ортопедо–хірургічні процедури різної інвазивності – хімічну або радіоізотопну синовектомію, артроскопічну та відкриту синовектомію, артропластику, тотальне ендопротезування суглобів [10]. Зазначені методи застосовують у різних комбінаціях залежно від типу суглоба та важкості його ураження. Стратегія лікування ГА важкого ступеня є загальновизнаною і потребує виключно ортопедо–хірургічного лікування у комплексі із заміщувальною терапією та заходами реабілітації [5]. Але лікування ГА легкого та середнього ступеня важкості на початкових етапах її формування залишається суперечливим і остаточно не визначеним. На даний час не існує жодного стандартного протоколу лікування цієї патології у період трансформації хронічного гемартрозу у тяжкий деформуючий остеоартроз, яка при «блискавичному перебігу» всього за декілька років може призвести до тяжкої ГА.

Новим підходом до вирішення проблеми ГА є застосування для лікування пацієнтів із артропатіями методів регенеративної медицини, сутність яких полягає в стимуляції регенерації клітин, тканин, органів. Регенеративна медицина включає клітинну терапію, генну терапію, тканинну інженерію, методи біомедичної інженерії, методи лікування з використанням біологічних продуктів, у тому числі і плазми багаті тромбоцитами (Platelet–rich plasma (PRP)) [11]. PRP–терапія є

однією з методик плазмотерапії, при якій використовується аутологічна плазма крові пацієнта з концентрацією тромбоцитів вище базових значень [12]. Методологія отримання такої плазми базується на властивості клітинних складових цільної крові розділятися на окремі шари під час центрифугування, за рахунок різниці їхньої маси, і на даний час пропонується досить значна кількість методологічних варіацій її отримання.

Тромбоцити відіграють вирішальну роль у формуванні первинного згортка крові у місці пошкодження судини, активації гемостатичних реакцій, попередженні крововтрати та відновленні цілісності судинної стінки. Тромбоцити містять два основні пули тромбоцитарних гранул: α -гранули і щільні гранули. Більш чисельними є α -гранули, які містять різні білкові молекули, необхідні для адгезії тромбоцитів, забезпечення механізмів гемостатичних реакцій, запалення та репарації ушкоджених тканин (тромбоцитарний фактор росту, трансформуючий фактор росту, тромбоцитарний фактор 4, β -тромбомодулін, фібриноген, фактор Віллебранда, проакцелерин, протеїн S, альбумін, імуноглобуліни) [13]. Велика кількість біологічно активних молекул, які містяться в тромбоцитарних гранулах має прямий або непрямий вплив на місцеве тканинне середовище, ініціюючи не лише гемостатичний каскад, а й синтез нової сполучної тканини, механізми реваскуляризації пошкоджених тканин, загоєння ран, прискорення процесів відновлення після гострих травм, відіграють важливу роль в ангіогенезі, вродженому імунітеті, міграції та проліферації стовбурових клітин, ремодуляції тканин [14]. Тромбоцити накопичують в цитоплазматичних пулах гранул численні медіатори і цитокіни, які потім можуть вивільняти після активації. Така секреція є дуже інтенсивною протягом 1-го часу, хоча тромбоцити продовжують синтез більшості цитокінів і факторів росту зі своїх резервів мРНК протягом ще, як мінімум, 7 годин. Тромбоцити секретують більше 800 різних протеїнових молекул, тим самим впливаючи на функцію різних типів клітин – мезенхімальні

стовбурові клітини різного походження, хондроцити, остеобласти, фібробласти, ендотеліоцити, міоцити. Тромбоцити синтезують численні фактори росту – тромбоцитарний фактор росту (PDGF), трансформуючий фактор росту бета 1 (TGF- β 1), ендотеліальний фактор росту (VEGF), основний фактор росту фібробластів (FGF-2), фактор росту епідермісу (EGF), інсуліноподібний фактор росту (IGF) фактор росту сполучної тканини (CTGF), фактор росту гепатоцитів (HGF), що забезпечує великий спектр метаболічних подій – стимуляція міграції, проліферації сполучної тканини та епітеліальних клітин, утворення позаклітинного матриксу, ангіогенез, а також відновлення тканин, підвищення синтезу колагену з фібробластів, пригнічення синтезу інтерлейкіну-1 та модуляцію запалення шляхом інгібування шляху ядерного фактора- κ B, що опосередковано впливає на синтез протеогліканів в суглобовому хрящі. Після активації тромбоцити виділяють фібрoneктин, фібриноген, сфінгозин-1-фосфат (S1P), вітронектин, котрі являють собою мембранні адгезивні молекули, які забезпечують з'єднання між клітинами та позаклітинним матриксом, що стимулює проліферацію, регенерацію, ангіогенез, міграцію клітин, загоєння ран, формування кісткової тканини [15]. Фактори росту не лише беруть участь у відновленні тканин, але й протидіють катаболічному впливу цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини α (TNF- α) та інтерлекін-1 (IL-1), і захищають ендотеліальні клітини від апоптозу.

Тромбоцити містять також щільні гранули з аденозиндифосфатом (АДФ), аденозинтрифосфатом (АТФ), іонами кальцію, гістаміном, серотоніном та дофаміном, які також сприяють регенерації тканин. Тромбоцити мають і лізосомні гранули, з яких секретуються такі молекули як кислі гідролази, катепсин D та E, еластази та лізоцим [16].

Зважаючи на постійне поглиблення знань про нові механізми метаболічної функції тромбоцитів в останні роки все більше привертає увагу можливість

їхнього використання в якості аутологічного ортобіологічного препарату у вигляді збагаченої тромбоцитами плазми (Platelet-Rich Plasma (PRP) з широким спектром застосування в різних напрямках клінічної медицини [17]. Таким чином, тромбоцити є основним діючим компонентом PRP, за рахунок властивості вивільнення під час активації зі своїх гранул численних факторів росту, які беруть ключову участь в процесах регенерації, серед них ключова роль належить PDGF, TGF, VEGF, IGF [18].

Після відкриття тромбоцитів у 1883 році лише у 1910 році було виконано перше успішне застосування з лікувальною метою збагаченої тромбоцитами плазми пацієнту з важкою тромбоцитопенією [19]. Термін PRP вперше було застосовано в медичній літературі у 1970-х роках XX ст. для характеристики плазми з підвищеною концентрацією тромбоцитів у порівнянні з периферичною кров'ю. У той час вважалось, що тромбоцити приймають участь лише у процесах згортання крові. У 1974 році N. Kohler та A. Lipton опублікували статтю, в якій виклали матеріал досліджень фізіологічних властивостей фібробластів у мишей і зазначили, що тромбоцити є джерелом факторів росту, спроможних стимулювати регенерацію тканин [20]. Це відкриття було початком вивчення біологічних властивостей PRP та її застосування у медицині. У ті ж роки було показано, що фактори росту, отримані з тромбоцитів, сприяють проліферативним процесам гліальних клітин, скорочують терміни загоєння ран, впливають на відновлення тканин [21]. У 1975 році C.J. Oon та J.R. Hobbs описали клінічне застосування PRP, а пізніше, у 1987 році, використовували PRP в хірургії серця, з метою уникнути надмірних переливань крові під час операції [22]. З 1986 року почалося використання PRP для стимуляції загоювання хронічних ран шкіри. D.R. Knighton та співавт. [23] показали, що у 48 % пацієнтів, які отримували PRP, спостерігалось повне загоєння ран, порівняно з групою плацебо, в якій лише у 14 % пацієнтів спостерігалось повне загоєння ран. Починаючи з цього дослідження спектр

застосування PRP при патології шкіри значно розширився, включаючи і косметичну медицину.

З 1999 року PRP почали використовувати для відновлення регенерації кісток при стоматологічних захворюваннях. Е. Anitua [24] дослідила використання PRP після операції з встановлення зубних імплантів і показала скорочення часу регенерації кістки та загоєння м'яких тканин. У 1999 році було також опубліковано перше повідомлення про застосування PRP для лікування розриву ахілового сухожилка у травмованого футболіста [25]. З 2006 року представлено перші результати контрольованих досліджень застосування PRP у спортивній медицині [26], після чого PRP-терапія почала набирати популярності у спортивній медицині та ортопедії, почалися розробки перших комерційних систем для приготування PRP. Одночасно з популяризацією PRP почалися пошуки оптимізації цього методу терапії. Були спроби активувати тромбоцити в препараті PRP-агоністами тромбоцитів (наприклад, кальцієм, тромбіном або іншими субстанціями) для створення в'язкого розчину, який часто називали тромбоцитарним гелем. Його наносили у вигляді спрею або у вигляді твердої желатинової маси на м'які тканини або хронічні рани, змішували з кістковим субстратом, додавали до синтетичної кістки [27].

Однак, пізніше почали з'являтися публікації з критичною оцінкою стосовно застосування PRP в ортопедичній практиці. Так, наприклад, U. Sheth та співавт. в мета-аналізі 2012 року дійшли висновку, що докази на підтримку застосувань PRP при ортопедичній патології є недостатньо обґрунтованими [28]. У цьому мета-аналізі було вказано на слабкі сторони PRP, які були представлені в літературі на той час. Було відзначено відсутність доказової звітності стосовно складу PRP, методології застосування активаторів тромбоцитів і необхідних термінів лікування методом PRP. Пізніше це було підтверджено в іншому систематичному огляді літератури [29]. Автори повідомили, що клінічні

протоколи підготовки PRP є дуже суперечливі, і більшість досліджень не надають достатньої інформації щодо методики підготовки PRP та не у повному обсязі розкривають дизайн дослідження. Незважаючи на визнання та широке застосування методів PRP в різних галузях медицини відзначається значна гетерогенність методик приготування та застосування PRP, відсутність стандартизації приготування зразків PRP. Це спонукало до більш ретельного аналізу даних літератури стосовно ефективності PRP, перегляду та пошуку більш обґрунтованих методологічних підходів приготування препаратів PRP та їх оптимального застосування в клінічній практиці, особливо з урахуванням нових даних про структуру та фізіологію тромбоцитів.

Так, наприклад, Р. Gentile та S. Garcovich [30] було проведено систематичний огляд літератури по PRP за протоколом розробленим відповідно до рекомендацій PRISMA–P (Preferred Reporting for Items for Systematic Reviews and Meta–Analyses–Protocols). Проведено багатоетапне дослідження баз даних PubMed, MEDLINE, Embase, PreMEDLINE, Ebase, CINAHL, PsycINFO, Clinicaltrials.gov, Scopus та Cochrane, що дозволило виявити статті про різні концентрації PRP *in vitro* та пов'язаний з ними вплив *in vivo* на відновлення тканин. З 965 знайдених тематичних публікацій було відібрано 30 статей, в яких відображені дані щодо концентрації тромбоцитів в PRP. З них виключено статті в яких не точно висвітлені дані і в результаті проаналізовано лише 15 публікацій. В результаті автори роблять висновки про позитивний вплив PRP на відновлення тканин, що демонструють результати досліджень *in vivo* і зауважують, що процедура є ефективною та безпечною.

Р.Р. Fadadu та співавт. [31] було проаналізовано 33 системи для отримання PRP та протоколи її застосування. Один з їх висновків полягає в тому, що використання деяких з цих систем не дозволяє отримувати належної концентрації тромбоцитів для PRP, тоді як застосування закритих систем з подвійним

обертанням дозволяють отримати концентрацію тромбоцитів вище верхньої межі норми. На даний час є загально визнаним, що оптимальна концентрація тромбоцитів в PRP для її ефективного застосування повинна відповідати саме таким параметрам, або бути приблизно в п'ять разів більше порівняно з початковим рівнем у крові пацієнта [32]. Препарати PRP з вищою концентрацією тромбоцитів сприяють вивільненню більшої кількості біологічно активних факторів і краще впливають на результати лікування [33], а отримання достатньої концентрації тромбоцитів в PRP можливо лише за умови застосування методології подвійного центрифугування [34].

Розглядаються варіанти застосування PRP і з додатковою активацією тромбоцитів. Останні можуть бути майже миттєво активовані багатьма агентами, такими як хлорид кальцію, тромбін, адреналін, аденозиндифосфат, колаген, фібронектин, тромбоксан A2, а також шляхом контакту з негативно зарядженою поверхнею (наприклад, скло). Тромбоцитарний згусток з активованими тромбоцитами у такому випадку відіграє роль своєрідного позаклітинного тимчасового матриксу, що дозволяє на ньому іншим клітинам вступати у фазу проліферації та диференціюватися [12].

Важливо зазначити, що активація тромбоцитів супроводжується вивільненням більшості факторів росту протягом першої години, з яких близько 95 % вивільняється протягом перших 10 хвилин, що вказує на те, що час від отримання PRP до її застосування може суттєво впливати на ефективність такого лікування [35]. Ендогенна активація тромбоцитів в PRP (взаємодія рецепторів тромбоцитів з колагеном, тромбіном або базальною мембраною інших клітин) може збільшити час, протягом якого тромбоцити вивільняють в навколишнє середовище фактори росту.

У 1999 році E. Anitua [24] вперше розробила спрощену методику отримання PRP. Згодом даний підхід отримав значне поширення в клінічній практиці та

наукових дослідженнях [36]. На даний час існує понад 40 різних протоколів отримання PRP, але всі вони об'єднані одним алгоритмом послідовності дій: забір крові у пацієнта із периферичного венозного доступу, поєднання крові з антикоагулянтом, фракціонування компонентів крові методом центрифугування на три шари (нижній шар клітин – еритроцити, середній шар клітин – лейкоцити, верхній шар клітин – плазма з вмістом тромбоцитів), збір плазми з тромбоцитами в окрему пробірку, повторне центрифугування, отримання PRP [37]. Склад PRP суттєво залежить від об'єму набраної з вени крові, типу антикоагулянта, динамічних параметрів центрифугування, методу аспірації кінцевого продукту PRP, базових параметрів крові пацієнта та способу активації тромбоцитів (за потребою). Комбінації зазначених параметрів обумовлюють значне різноманіття PRP, як клітинного, так і функціонального характеру, що призводить до протиріч результатів прикладних досліджень у клінічній практиці [38].

Зазвичай, отриманий зразок PRP, окрім тромбоцитів (95 %), може містити до 4 % еритроцитів та до 1 % лейкоцитів [39]. Тому, залежно від наявності або відсутності лейкоцитів, було запропоновано два різні типи PRP: PRP, багата на лейкоцити (L-PRP), та PRP зі зниженим вмістом лейкоцитів (P-PRP) [37]. Вплив лейкоцитів та еритроцитів на ефективність PRP досі залишається незрозумілим і дискусійним питанням. Припускається як позитивний ефект від присутності в PRP лейкоцитів, враховуючи можливість знищення потенційно присутніх мікроорганізмів в зоні введення PRP, так і зниження регенеративного потенціалу за рахунок збільшення інтенсивності запального процесу в присутності лейкоцитів [40].

Беручи до уваги досить широкий спектр досліджень стосовно застосування PRP при лікуванні остеоартриту [41–42] та синовіту [43–44], виникла зацікавленість і у застосуванні цього методу для лікування хворих на гемофілію з ГА.

Р. Teyssler та співавт. [45] застосували PRP для лікування хронічного постгеморагічного синовіту гомілковостопного суглоба у 6 хворих на гемофілію віком від 9 до 45 років. Внутрішньосуглобово вводили по 3–5 мл PRP. Оцінювали інтенсивність болю в суглобах за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) та функціональний стан суглобів при гемофілії за шкалою Hemophilia Joint Health Score (HJHS) до процедури та через два місяці після лікування. Прояви синовіту оцінювали методом магнітно–резонансної томографії. Через два місяці після процедури PRP автори відмітили достовірне зниження сприйняття болю, покращення рухової активності, зменшення проявів запалення в суглобах.

Н. Caviglia та співавт. [46] застосували ін'єкції PRP для лікування хронічного синовіту колінних, ліктьових та гомілковостопних суглобів у 19 пацієнтів з гемофілією. Об'єм PRP становив 4 мл. Оцінювали параметри діапазону рухів, функціональний стан суглобів за шкалою HJHS, кількість епізодів кровотеч та больові відчуття за ВАШ. Оцінку зазначених параметрів проводили до процедури, через 3 та 6 місяців після процедури. Статистичний аналіз до та після лікування виявив статистично значиме зниження оцінки HJHS ($P < 0,001$). Зменшення епізодів суглобової кровотечі також було статистично значущим ($P < 0,001$). Усі пацієнти повідомили про полегшення болю, а показники ВАШ мали статистично значуще зменшення ($P < 0,001$). Ускладнень не спостерігалось. Автори роблять висновок що PRP є ефективним, безпечним та недорогим методом лікування хронічного синовіту у хворих на гемофілію.

М. Е. Landro та співавт. [47] використали комбінацію PRP з гіалуроновою кислотою для лікування ГА колінних суглобів у хворих на важку форму гемофілії. Артросцентез застосовано до 42 колінних суглобів у 21 пацієнта. Ефективність лікування оцінювали методом контролю болю за шкалою ВАШ, оцінкою показників HJHS та кількості епізодів кровотеч в суглоб останні 30 днів до лікування, через три та шість місяців після лікування. Було отримано статистично

значуще покращення для обох колінних суглобів через три та шість місяців після лікування за шкалою ВАШ та відмічено зменшення кількості епізодів рецидивуючих гемартрозів ($P < 0,001$). Автори не зафіксували статистично значимих змін у параметрах HJHS, але зауважили що проведення PRP може відтермінувати строки тотального ендопротезування колінного суглоба.

Н. Caviglia та співавт. [48] провели дослідження ефективності внутрішньосуглобових ін'єкцій PRP при лікуванні хронічного синовіту у 84 пацієнтів хворих на гемофілію. Процедура PRP проводилась для 116 суглобів – колінні (63 %), ліктьові (19,8 %) та гомілковостопні (17,2 %). Ефективність лікування оцінювали методом контролю болю за шкалою ВАШ, оцінкою показників HJHS та кількості епізодів кровотеч в суглоб до лікування та через 3, 6 та 12 місяців після процедури. Крім того, було досліджено концентрацію в синовіальній рідині позаклітинних ДНК–пасток (Neutrophil Extracellular Traps), які являють собою складну мережу з волокон ДНК, що її виділяють нейтрофіли для боротьби з інфекціями і вони вважаються одним із маркерів хронічного синовіту у хворих на гемофілію [49]. Результатами дослідження продемонстровано, що результатом PRP є зменшення епізодів кровотеч ($P < 0,001$) та інтенсивності болю ($P < 0,001$), а також покращення показника HJHS ($P < 0,001$) через один рік спостереження. Крім того, автори зазначають, що PRP пригнічує утворення позаклітинних ДНК–пасток *in vitro* та відновлює клітинні імунні механізми в синовіальній рідині пацієнтів після лікування.

Однак, опубліковані і дослідження, в яких міститься критичне ставлення до ефективності PRP при лікуванні пацієнтів на гемофілію з хронічним синовітом.

W. Duan та співавт. [50] провели проспективне, паралельно–групове, подвійне сліпе, одноцентрове, плацебо–контрольоване рандомізоване клінічне дослідження спрямоване на оцінку ефективності PRP у порівнянні з плацебо. До дослідження включено 190 пацієнтів з гемофілією та ГА, яких було випадковим

чином розподілено на групи втручань у співвідношенні 1:1. Групи пацієнтів були порівнянні за віком, статтю, індексом маси тіла, типом гемофілії та тяжкістю захворювання на початку дослідження. Проведено три сеанси (один на тиждень) стандартної внутрішньосуглобової ін'єкції PRP ($n = 95$) або плацебо ($n = 95$).

Ефективність PRP порівняно з плацебо оцінювалась методами контролю за больовими відчуттями та параметрами функції колінного суглоба. Використовувалися шкала ВАШ, оцінка функціонального стану суглобів HJHS, стандартизований опитувальник для оцінки тяжкості симптомів та функціональних порушень у пацієнтів з остеоартритом кульшового або колінного суглоба Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), оцінювалися показники якості життя, пов'язані зі здоров'ям за шкалою опитувальника Short Form–36 Health Survey (SF–36). Після 24 місяців спостереження за пацієнтами автори роблять висновок, що три внутрішньосуглобові ін'єкції PRP, порівняно з ін'єкціями плацебо, не покращили симптоми, функцію та якість життя при ГА колінного суглоба.

Висновки

1. PRP–терапія є багатообіцяючим ортобіологічним методом з широкими перспективами клінічного застосування в різних галузях медицини, що продемонстровано численними лабораторними та клінічними дослідженнями.
2. PRP терапія добре переноситься пацієнтами, не має короткотривалих або довготривалих побічних ефектів і є безпечним методом лікування.
3. Виконані дослідження демонструють клінічну ефективність PRP терапії при лікуванні різних патологічних станів, пов'язаних з порушенням метаболізму сполучної тканини на тлі хронічного запалення та дегенеративно–деструктивних процесів.

4. PRP–терапія потребує прискіпливого вивчення в процесі чинних та майбутніх клінічних досліджень з метою виведення цього перспективного методу на рівень стабільної доказовості і максимальної стандартизації на всіх етапах застосування.
5. Проблема лікування гемофілійної артропатії залишається остаточно не вирішеною, незважаючи на застосування PRP–терапії у хворих з такою патологією може мати успіхи, за умови розумного, обґрунтованого і правильного використання, з розумінням меж терапевтичних можливостей даного методу.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Soucie JM, Miller CH, Dupervil B, et al. Occurrence rates of haemophilia among males in the United States based on surveillance conducted in specialized haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2020;26(3):487–493. doi:10.1111/hae.13998.
2. van Vulpen LFD, Holstein K, Martinoli C. Joint disease in haemophilia: pathophysiology, pain and imaging. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):44–49. doi:10.1111/hae.13449.
3. Mancuso ME, van Vulpen LFD, Batlle J, et al. Synovitis and joint health in patients with haemophilia: statements from a European e-Delphi consensus study. *Haemophilia*. 2023;29(2):619–628. doi:10.1111/hae.14734.
4. Ferreira AV, Duarte TL, Marques S, et al. Iron triggers the early stages of cartilage degeneration in vitro: the role of articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;3(2):100145. doi:10.1016/j.ocarto.2021.100145.
5. van Vulpen LFD, Thomas S, Keny SA, et al. Synovitis and synovectomy in haemophilia. *Haemophilia*. 2021;27(Suppl 3):96–102. doi:10.1111/hae.14025.
6. Winterbourn CC. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction. *Toxicol Lett*. 1995;82–83:969–974. doi:10.1016/0378-4274(95)03532-X.
7. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost*. 2021;19(9):2112–2121. doi:10.1111/jth.15444.
8. Azeredo-da-Silva AF, et al. Quality of life in children and adolescents with hemophilia A: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;7(1):e100008. doi:10.1016/j.rpth.2022.100008.
9. Srivastava A, et al. WFH Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(6):1–158. doi:10.1111/hae.14308.
10. Bakeer N, et al. Haemophilic arthropathy: diagnosis, management, and aging patient considerations. *Haemophilia*. 2024;30(3):120–127. doi:10.1111/hae.15004.
11. Gupta S, Paliczak A, Delgado D. Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(1):97–108. doi:10.1080/17474086.2021.1860002.
12. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP. *Implant Dent*. 2001 Dec;10(4):225–228. doi:10.1097/00008505-200110000-00002.
13. George JN. Platelets. *Lancet*. 2000 Apr 29;355(9214):1531–1539. doi:10.1016/S0140-6736(00)02175-9.

14. Rath M, Spinnen J, Kuhrt LD, et al. Platelet-rich plasma - A comprehensive review of isolation, activation, and application. *Acta Biomater.* 2025 Sep 15;204:52-75. doi:10.1016/j.actbio.2025.07.050.
15. Brill A. Differential role of platelet granular mediators in angiogenesis. *Cardiovasc Res.* 2004 Aug;63(2):226–235. doi:10.1016/j.cardiores.2004.04.012.
16. Kon E, Filardo G, Di Matteo B, et al. PRP for the treatment of cartilage pathology. *Open Orthop J.* 2013 May 3;7:120–128. doi:10.2174/1874325001307010120.
17. Sheehan AJ, Anz AW, Bradley JP. Platelet-rich plasma: fundamentals and clinical applications. *Arthroscopy.* 2021 Sep;37(9):2732–2734. doi:10.1016/j.arthro.2021.07.003.
18. Oudelaar BW, Peerbooms JC, Huis In't Veld R, et al. Concentrations of blood components in commercial platelet-rich plasma separation systems: a review of the literature. *Am J Sports Med.* 2019 Feb;47(2):479–487. doi:10.1177/0363546517746112.
19. Collier BS. Historical perspective and future directions in platelet research. *J Thromb Haemost.* 2011 Jul;9(Suppl 1):374–395. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04356.x.
20. Kohler N, Lipton A. Platelets as a source of fibroblast growth-promoting activity. *Exp Cell Res.* 1974 Aug;87(2):297–301. doi:10.1016/0014-4827(74)90484-4.
21. Westermarck B, Wasteson A. A platelet factor stimulating human normal glial cells. *Exp Cell Res.* 1976 Mar 1;98(1):170–174. doi:10.1016/0014-4827(76)90476-6.
22. Oon CJ, Hobbs JR. Clinical applications of the continuous flow blood separator machine. *Clin Exp Immunol.* 1975 Apr;20(1):1–16. doi:10.1111/j.1365-2249.1975.tb00574.x.
23. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, et al. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg.* 1986 Sep;204(3):322–330. doi:10.1097/00000658-198609000-00011.
24. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999 Jul–Aug;14(4):529–535. doi:10.11607/jomi.14.4.529.
25. Everts PA, van Erp A, DeSimone A, et al. Platelet rich plasma in orthopedic surgical medicine. *Platelets.* 2021 Feb 17;32(2):163–174. doi:10.1080/09537104.2020.1869717.
26. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2006 Nov;34(11):1774–1778. doi:10.1177/0363546506288850.
27. Everts PA, Knape JT, Weibrich G, et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *JECT.* 2006;38:174–187. doi:10.1053/j.ject.2006.07.001.
28. Sheth U, Simunovic N, Klein G, et al. Efficacy of autologous platelet-rich plasma use for orthopaedic indications: a meta-analysis. *JBJS.* 2012;94(4):10. doi:10.2106/JBJS.K.00154.
29. Chahla J, Cinque ME, Piuzzi NS, et al. A call for standardization in platelet-rich plasma preparation protocols and composition reporting: a systematic review of the clinical orthopaedic literature. *J Bone Joint Surg Am.* 2017 Oct;99(20):1769–1779. doi:10.2106/JBJS.16.01374.
30. 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 9;21(16):5702. doi:10.3390/ijms21165702.
31. Fadadu PP, Mazzola AJ, Hunter CW, et al. Review of concentration yields in commercially available platelet-rich plasma (PRP) systems: a call for PRP standardization. *Reg Anesth Pain Med.* 2019 Jun;44(6):652–659. doi:10.1136/rapm-2018-100356.
32. Haunschild ED, Huddleston HP, Chahla J, et al. Platelet-rich plasma augmentation in meniscal repair surgery: a systematic review of comparative studies. *Arthroscopy.* 2020 Jun;36(6):1765–1774. doi:10.1016/j.arthro.2020.01.038.
33. Park MS, Moon SH, Kim TH, et al. Platelet-rich plasma for the spinal fusion. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2018 Jan;26(1):230949901875577. doi:10.1177/2309499018755772.

34. Rossi LA, Murray IR, Chu CR, et al. Classification systems for platelet-rich plasma. *Bone Joint J.* 2019 Aug;101-B(8):891–896. doi:10.1302/0301-620X.101B8.BJJ-2019-0037.R1.
35. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, et al. Platelet-rich fibrin: basics of biological actions and protocol modifications. *Open Med (Wars).* 2021 Mar 22;16(1):446–454. doi:10.1515/med-2021-0259.
36. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, et al. Classification of platelet concentrates (platelet-rich plasma–PRP, platelet-rich fibrin–PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014 May 8;4(1):3–9. doi:10.11138/mltj/2014.4.1.003.
37. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, et al. Platelet rich plasma: a short overview of certain bioactive components. *Open Med (Wars).* 2016 Aug 12;11(1):242–247. doi:10.1515/med-2016-0048.
38. Stefanović M, Vukomanović P, Kutlesic R, et al. The effect of autologous platelet rich plasma on endometrial receptivity: a narrative review. *Medicina (Kaunas).* 2025 Jan 15;61(1):134. doi:10.3390/medicina61010134.
39. Toffler M. Guided bone regeneration (GBR) using cortical bone pins in combination with leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Compend Contin Educ Dent.* 2014 Mar;35(3):192–198. doi:10.11607/prd.00.1192.
40. Straum OK. The optimal platelet concentration in platelet-rich plasma for proliferation of human cells in vitro—diversity, biases, and possible basic experimental principles for further research in the field: a review. *PeerJ.* 2020 Nov 13;8:e10303. doi:10.7717/peerj.10303.
41. Liang Y, Li J, Wang Y, et al. Platelet rich plasma in the repair of articular cartilage injury: a narrative review. *Cartilage.* 2022 Jul–Sep;13(3):e19476035221118419. doi:10.1177/19476035221118419.
42. Zhang Q, Zhou H, Li D, et al. The role of fibrinogen combined with platelet-rich plasma in enhancing microfracture for cartilage damage: a retrospective study of 113 patients with knee osteoarthritis. *J Orthop Surg Res.* 2024 Oct 18;19(1):669. doi:10.1186/s13018-024-05145-5.
43. Xue Y, Su X, Jiang M, et al. Pure platelet-rich plasma facilitates the repair of damaged cartilage and synovium in a rabbit hemorrhagic arthritis knee model. *Arthritis Res Ther.* 2020 Apr 5;22(1):68. doi:10.1186/s13075-020-02155-6.
44. Moeda F, Melo X, Hatia M, et al. The effects of intra-articular platelet-rich plasma injections in rheumatoid arthritis: a narrative review. *Cureus.* 2022 Aug 19;14(8):e28182. doi:10.7759/cureus.28182.
45. Teyssler P, Kolostova K, Bobek V. The impact of platelet-rich plasma on chronic synovitis in hemophilia. *Acta Orthop Belg.* 2014 Mar;80(1):11–17. doi:10.2143/AOB.80.1.3006456.
46. Caviglia H, Landro ME, Daffunchio C, et al. Platelet rich plasma for chronic synovitis treatment in patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2017 Jul;23(4):613–619. doi:10.1111/hae.13212.
47. Landro ME, Daffunchio C, Cambiaggi G, et al. Platelet-rich plasma vs platelet-rich plasma plus hyaluronic acid for haemophilic knee arthropathy treatment. *Acta Orthop Belg.* 2021 Dec;87(4):705–712. doi:10.52628/87.4.15.
48. Caviglia H, Landro ME, Oneto P, et al. Treatment of chronic haemophilic synovitis with PRP: clinical and in vitro studies. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 23;25(17):9140. doi:10.3390/ijms25179140.
49. Oneto P, Landro ME, Daffunchio C, et al. DNA extracellular traps as potential biomarker of chronic haemophilic synovitis and therapeutic perspective in patients treated with PRP: a pilot study. *Haemophilia.* 2022 Mar;28(2):351–361. doi:10.1111/hae.14508.

50. Duan W, Su X, Yu Z, et al. No benefit to platelet-rich plasma over placebo injections in terms of pain or function in patients with hemophilic knee arthritis: a randomized trial. Clin Orthop Relat Res. 2022 Dec 1;480(12):2361–2370. doi:10.1097/CORR.0000000000002264.

Стаття надійшла 30.09.2025 р.

Контакти: Євгеній Авер`янов evg.averyanov@gmail.com