

ПРИЛОЖЕНИЕ НА ОБОГАТЕНА С ТРОМБОЦИТИ АВТОЛОЖНА ПЛАЗМА ПРИ ХРОНИЧНИ БОЛКИ В ГЪРБА И КРЪСТА – КЛИНИКО-АНАТОМИЧНА ОБОСНОВКА И ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА

П. Т. Тодоров^{1,2}, Л. Мекенян¹, С. Попова¹, А. Баталов^{1,2}

¹Катедра "Пропаedeutика на вътрешните болести", Медицински университет – Пловдив

²Клиника по ревматология, УМБАЛ „Каспела“ – Пловдив

PLATELET RICH PLASMA APPLICATION IN CHRONIC LOW BACK PAIN – CLINICAL AND ANATOMICAL RATIONALE AND REVIEW OF THE LITERATURE

P. T. Todorov^{1,2}, L. Mekenjan¹, S. Popova¹, A. Batalov^{1,2}

¹Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Medical University – Plovdiv

²Rheumatology Clinic, Kaspela University Hospital – Plovdiv

Резюме. Болките в гърба и кръста са изключително значим здравен проблем с голям икономически и социален ефект в световен мащаб. Като такъв би трябвало да са сред приоритетите за търсене на по-ефективни методи за превенция и лечение. Понастоящем чрез прецизен клиничен преглед, адекватни диагностични тестове и модерни образни изследвания точната причина за оплакванията може да бъде установена в повечето от случаите. Най-често това са дегенеративни процеси, засягащи определени лумбо-сакрални структури – интервертебралните дискове, сухожилията/ентезите по хода на криста илиака, сакроилиачните и лумбалните зигапофизални стави. Обогатената с тромбоцити плазма (ОТП) е широкоизползван терапевтичен метод, целящ възстановяването (анатомично и функционално) на дегенеративно или травматично увредени колагенови тъкани посредством инжектирането в тях на автоложен тромбоцитен концентрат, богат на растежни фактори и други биологично активни молекули. ОТП показва голям потенциал да стимулира клетъчната пролиферация и метаболитната активност *in vitro*. При опитни животни е доказано възстановяване на структурните промени и матриксния интегритет на увредените тъкани. През последните години някои проспективни клинични проучвания и публикувани серии от клинични случаи показват, че ОТП би могла да е безопасна и ефективна терапия при пациенти с хронична болка в кръста, неповлияваща се от обичайните терапевтични опции. Данните, макар и оскъдни към момента, обхващат най-честите причини за това оплакване, а именно патология на интервертебралните дискове, фасетните и сакроилиачните стави, както и параспиналните меки тъкани. Възможността за прецизно интралезионно приложение в увредените тъкани на този регенераторен автоложен продукт е голямо предимство пред използваните сега в клиничната практика общи алгоритми за лечение на пациентите с това оплакване. Бъдещи по-големи проучвания, включващи и образни методи за оценка на структурното възстановяване на дегенеративно променените тъкани, отговорни за болката и функционалния дефицит, биха изяснили мястото на терапията с ОТП при хронична болка в гърба и кръста.

Ключови думи: тромбоцити, болка в гърба и кръста, тъканна регенерация

Abstract. Low back pain (LBP) is an extremely common symptom in populations of all ages with significant economic and social burden worldwide. As such, it should be among the priorities for trying to find more efficient methods for prevention and treatment. Currently, the exact cause for the complaints can be found in most of the cases following thorough clinical examination, adequate diagnostic tests, and modern image diagnosis. Most often, the complaints are caused by degenerative processes affecting certain structures in

the lumbosacral area – the intervertebral discs, the tendons/enthese along the iliac crest, the sacroiliac and lumbar facet joints. Platelet-rich plasma (PRP) is a widely used therapeutic method aimed at recovering (both anatomical and functional) degenerative or traumatically damaged collagen tissues by injecting/ applying autologous blood concentrate, rich in growth factors and other biologically active molecules. PRP demonstrates huge potential in stimulating cell proliferation and metabolic activity in vitro. Trials with animals show/prove the full recovery of the structural changes and the matrix integrity of the damaged tissue. In recent years some prospective clinical studies and published case series report that PRP could be a safe and efficient therapy for patients with chronic low back pain that do not yield to traditional/standard treatment options. Data through limited/scarce for the time being includes/covers the most common cause for this complaint, namely pathology of the intervertebral discs, facet and sacroiliac joints, as well as paraspinal soft tissues. The possibility for precise intralesional application of this autologous regeneration product in the damaged tissue gives it a huge advantage over the common algorithms currently used in the clinical practice to treat patients with such complaints. Future bigger studies, including image methods to evaluate the structural recovery of the degenerative changed tissue responsible/blamed for the pain and functional deficit, would bring light to the place PRP therapy should take in the treatment of low back pain.

Key words: platelets, low back pain, tissue regeneration

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ И СОЦИАЛНО- ИКОНОМИЧЕСКО ЗНАЧЕНИЕ НА БОЛКИТЕ В ГЪРБА И КРЪСТА

Болките в гърба и кръста са изключително често срещан симптом при всички възрастови групи и в световен мащаб са асоциирани с лични, социални и икономически затруднения. Систематичен преглед от 2012 г. на честотата, с която се среща този синдром в световен мащаб, показва, че 12% от населението е засегнато от оплаквания, водещи до намаляване на трудоспособността към момента на провеждане на изследването, докато на месечна база, честотата на болките в гърба и кръста достига 23% [1]. Болките в гърба и кръста се срещат по-често при жени, отколкото при мъже за всички възрастови групи, като честотата им се увеличава след пубертета [2]. Според епидемиологичните проучвания честотата на болките в гърба и кръста е най-висока при хора на средна възраст, т.е. икономически активната част от населението, откъдето най-вече произлиза огромният социално-икономически ефект на този синдром [3]. Хората, които страдат от болки в гърба и кръста, отчитат средно 5,2 загубени работни часа седмично [4].

През 2015 г. GBD (анализ на ефекта на различни чести заболявания) на СЗО установява, че в момента на изследването честотата на болките в гърба и кръста в световен мащаб е 7,3% (540 млн. хора по света) [3]. В посочения анализ болките в гърба и кръста са поставени на шесто място сред водещите десет причини за влошено качество на живот и инвалидизация в световен мащаб. GBD,

EPIDEMIOLOGY AND SOCIAL AND ECONOMIC IMPORTANCE OF LOW BACK PAIN

Low back pain is an extremely common symptom in all age groups and is associated with personal, social, and economic burdens worldwide. In 2002, a systematic review of the global prevalence of LBP demonstrated a 12% point prevalence of activity-limiting LBP, whereas the one-month prevalence was 23% [1]. The LBP prevalence was higher among females than males across all age groups and was relatively high during adolescence [2]. Numerous epidemiological studies have shown that the prevalence of low back pain was highest for people at middle age. Therefore, LBP has a significant societal economic impact [3]. People with LBP report an average loss of 5.2 working hours per week [4].

In 2015 the Global Burden of Disease (WHO analysis of the impact of different common diseases) stated that the global point prevalence of activity-limiting LBP was 7.3% (estimated as 540 million people worldwide), and LBP is now regarded as the first cause of disability worldwide [3]. According to the analysis, LBP rank sixth among the ten leading causes for worsened quality of life and impairment worldwide. The authors of the Global Burden of Disease 2015 suggest that LBP should be a priority for future research on prevention and therapy [3].

2015, препоръчва болките в гърба и кръста да се определят като приоритетна област при планирането и финансирането на бъдещи медицински диагностични и терапевтични проучвания [3].

ЕТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗА НА БОЛКИТЕ В ГЪРБА И КРЪСТА

Болките в гърба и кръста могат потенциално да са много разнообразни в етиологично и патогенетично отношение [5]. През последните години се отхвърля традиционно залегналата идея, че причината за болките в гърба и кръста остава неясна при до 85% от пациентите, които се водят с „неспецифични болки в гърба и кръста“ [6]. Този диагностичен „нигилизъм“ дълго време е спъвал провеждането на качествени проучвания върху нови и специфично таргетирани терапевтични интервенции [7]. Натрупването на нови данни от по-съвременните епидемиологични, образни и клинични проучвания предоставя все повече доказателства, че специфичният ноцицептивен произход на болките в гърба и кръста може да бъде установен при мнозинството от пациентите [5], което би дало възможност за по-точно насочени етиопатогенетични терапевтични интервенции, което би подобрило качеството на лечението на тези болни.

Според постулатите на Bogduk всяка структура, за която се смята, че може да е отговорна за болки в кръста, трябва задължително [5]: 1. Да има инервация; 2. Да е в състояние да предизвиква болка, подобна на клинично наличната при пациентите, и за предпочитане, това може да бъде демонстрирано при здрави доброволци; 3. Да са податливи на увреждания, за които се знае че предизвикват болка. Такова увреждане трябва да може да бъде демонстрирано или чрез изследвания, или поне чрез патоанатомични препарати; 4. Да са доказани като източник на болка при пациенти – чрез използването на диагностични техники с известна точност и валидност.

Като се опира на тези постулати, както и на основата на анализ на наличната литература, Bogduk посочва, че болките в гърба и кръста са предизвикани основно от три етиологични причини: 1. Патология на интервертебралния диск (или Internal Disc Disruption Disease); 2. Мекотъканни заболявания, най-вече тендопатии на паравертебралните мускули, които се залавят по хода на криста илиака (Iliac Crest Pain Syndrome), 3. Артропатия на зигапофизарните и сакроилиачните стави. Всяка от трите причини е отговорна за приблизително по 1/3 от случаите на болки в гърба и кръста, или заедно те причиняват повече

LOW BACK PAIN – ETIOLOGY AND PATHOGENESIS

Damages could cause LBP to numerous spinal and paraspinal structures, i.e., it could potentially be very diverse etiologically and pathogenetically [5]. Conventionally, the belief that the cause of LBP is uncertain in around 85% of the patients having “non-specific LBP,” has been changed over recent decades [6]. This diagnostic “nihilism” has long prevented/hindered quality/good research of new and specifically targeted therapeutic interventions [7]. However, recent epidemiological, clinical, and radiological studies have demonstrated evidence that the precise nociceptive origin of LBP can be identified in the majority of cases [5].

Thus, much better targeted etiopathogenetic therapeutic interventions could be developed, leading to/resulting in improved quality of treatment for these patients.

According to Bogduk’s postulates, any structure deemed responsible for LPB should [5]:

1. Have a nerve supply.
2. Be capable of causing pain similar to that seen clinically, and ideally, this should be demonstrated in healthy volunteers.
3. Been proved to be susceptible to disease or injury that is known to be painful. This disease or injury should be evident from investigations or at least post-mortem studies.
4. Been shown to be a source of pain in patients, using diagnostic techniques of known reliability and validity.

On the basis of these postulates, as well as on the careful analysis of the literature, Bogduk points out that the majority of cases of LBP are caused by disease or pathology of three main structures:

1. Pathology of the intervertebral disc (or Internal Disc Disruption Disease);
2. Soft tissue diseases, mainly tendinopathies of the paravertebral muscles that attach to Crista Iliaca (Iliac Crest Pain Syndrome);
3. Arthropathy of the zygapophyseal and sacroiliac joints. Roughly, each of these three main structures is accused of causing nearly 1/3 of all the cases of LPB. Thus they together being the origin

ция на увредената тъкан. В идеалния случай тази терапия би довела до структурно възстановяване на дегенериралите или патологично променени тъкани. Потенциална възможност за такъв структурно-модифициращ ефект притежават т. нар. регенериращи терапии: обогатена с тромбоцити плазма, заготовките със стволовите клетки и концентратите от растежни фактори [8]. Между тях обогатената с тромбоцити плазма е особено популярна поради относително бързото си приготвяне, безопасността и добрата си поносимост от пациентите.

ДЕФИНИЦИЯ НА ОБОГАТЕНАТА С ТРОМБОЦИТИ ПЛАЗМА. БИОЛОГИЯ И КЛАСИФИКАЦИЯ

Обогатената с тромбоцити плазма (ОТП) е автоложен кръвен концентрат – голям брой тромбоцити, разположени в малко количество плазма [8]. Този концентрат съдържа множество естествени автоложни растежни фактори и цитокини. Основната функция на тромбоцитите е да подпомагат хемостазата посредством адхезия, активация и агрегация. При съдови травми активираните тромбоцити освобождават от гранулите си коагулиращи фактори, които произвеждат фибринов съсирек. В допълнение към факторите, които съсирват кръвта, активираните тромбоцити освобождават и растежни фактори, които посредством локална индукция на възпалителна реакция стимулират реваascularизацията и ускоряват епителната регенерация във фазите на възпаление и пролиферация от оздравителния процес на раната [9].

Съвременните протеомни анализи показват, че активираните тромбоцити могат да освободят около 3000 биоактивни протеина [10]. Сред трите вида гранули, съдържащи се в тромбоцитите, α -гранулите са основните органели за съхранение на секретирани протеини. В тях се съдържат адхезионни протеини, съсирващи фактори и инхибитори, фибринолитични фактори и техните инхибитори, протеази и антипротеази, растежни фактори и митогенни фактори, хемокини и цитокини, антибактериални протеини и мн. др.

Щом тромбоцитите се активират, тези биоактивни протеини се генерират и освобождават в увредената тъкан, като синергично регулират многобройни молекулярни механизми, в това число клетъчна пролиферация, клетъчен хемостаксис, неоангиогенеза, клетъчна специализация и синтез на извънклетъчен матрикс [8, 10]. По-важните растежните фактори, които се секретират от активираните тромбоцити и съответно са налични във високи концентрации в ОТП, са представени в таблица 2.

Ideally, it would also help for the structural restoration of the degenerated or pathologically transformed tissues. One possibility for such structural effects holds the so-called regenerative therapies – platelet-rich plasma, stem cell preparations, and growth factors concentrates [8]. Platelet-rich plasma is particularly popular among these, as it is quickly produced, safe, and well-tolerated by the patients.

DEFINITION OF PLATELET-RICH PLASMA. BIOLOGY AND CLASSIFICATION OF PRP

Platelet-rich plasma (PRP) is an autologous blood concentrate – a significant number of platelets in a small quantity of plasma [8]. That concentrate contains numerous natural autologous growth factors and cytokines. The primary function of platelets is to help hemostasis through the processes of adhesion, activation, and aggregation. Following vessel injury, platelets activate and release coagulation factors from their granules that generate a fibrin clot. Additionally, activated platelets release growth factors that contribute to the inflammation, revascularization, and epithelial regeneration in wound healing both the inflammatory and proliferative stages [9].

Recent proteomic analyses revealed that about 3,000 bioactive proteins are released from activated platelets [10]. Among the three types of granules that platelets contain α -granules are the major storage organelles for secreted proteins. They contain clotting factors and inhibitors, fibrinolytic factors and their inhibitors, proteases, and anti-proteases, adhesion proteins, chemokines and cytokines, growth factors, and mitogenic factors, anti-microbial proteins, etc.

Once the platelets are activated, bioactive proteins are produced and released to the damaged tissues, synergistically regulating multiple pathways. Among the controlled processes are angiogenesis, cell proliferation, cellular chemotaxis, cell differentiation, and synthesis of extracellular matrix [8, 10]. Table 2 presents the more significant growth factors that the activated platelets secrete and that are present in high concentrations in PRP.

Таблица 2. Растежни фактори, налични в ОТП, и клетъчният им ефект**Table 2. Growth factors in PRP and their cellular effect**

Растежен фактор / Growth factor	Клетъчен ефект / Cellular effect
PDGF Platelet Derived Growth Factor	Активира макрофагите и неангиогенезата / Activates macrophage and angiogenesis Стимулира пролиферацията и активацията на фибробластите / Stimulates proliferation and fibroblast activation Увеличава колагеновия синтез / Increases collagen synthesis Стимулира пролиферацията на костни клетки / Stimulates bone cell proliferation
IGF-1 Insulin-like Growth Factor-I	Привлича миобласти и фибробласти и стимулира протеиновия синтез / Attracts myoblasts and fibroblasts and stimulates protein synthesis Медира възстановяването на скелетната мускулатура / Mediates skeleton muscles recovery Увеличава активността на остеобластите / Increases osteoblast activity
TGF- β Transforming Growth Factor- β	Стимулира пролиферацията и активността на фибробластите / Stimulates fibroblast proliferation and activity Стимулира синтеза на колаген тип I и фибронектин / Stimulates type I collagen and fibronectin synthesis Индуцира образуването на костен матрикс / Induces bone matrix formation Инхибира остеокластното формиране и костната резорбция / Inhibits osteoclast formation and bone resorption Регулира баланса между фиброзата и регенерацията / Regulates the balance between fibrosis and regeneration
PDEGF Platelet Derived Endothelial Growth Factor	Промотира репаративните процеси чрез стимулиране и пролиферацията на кератиноцити и кожни фибробласти / Promotes the reparative processes through keratinocyte and skin fibroblast stimulation and proliferation
PDAF Platelet Derived Angiogenic Factor	Индуцира васкуларизацията / Induces vascularization
EGF Endothelial Growth Factor	Клетъчна пролиферация / Cell proliferation Диференциация на епителните клетки / Epithelial cell differentiation
VEGF Vascular Endothelial Growth Factor	Ангиогенеза / Angiogenesis Миграция и делене на ендотелните клетки / Endothelial cells migration and division Създаване на лумен за кръвоносните съдове / Creation of lumen for blood vessels Фенестрация / Fenestration Хемотаксисно действие върху макрофаги и гранулоцити / Chemotaxis effect on macrophage and granulocytes Вазодилатация (индиректно чрез индукция на азотен окис) / Vasodilatation (indirectly through nitric oxide induction)
HGF Hepatocyte Growth Factor	Ангиогенеза / Angiogenesis Митоген за ендотелните клетки / Mitogen for endothelial cells Антифибротично / Antifibrotic

Контактът с колагенов матрикс е един от основните фактори, които индуцират ендогенна активация на тромбоцитите. Активацията им води до дегранулация на α -гранулите и освобождаване на множество биоактивни молекули, сред които и растежни фактори [11]. Активацията също така включва фибриногенно делене, което подпомага формирането на матрикс. Освен чрез контакт с колаген, активацията на ОТП може да се индуцира чрез добавянето на калциев хлорид и/или тромбин, замразяване и размразяване на пробата. Директният контакт с колагенови структури е начинът на активация, практически използван при инжектирането на ОТП директно в сухожилията или ентезите. Този начин освен физиологичен е и икономически по-изгоден, тъй като не изисква допълнителни компоненти като тромбин или калциев хлорид. Трябва обаче да се има предвид, че при него степента на спонтанната активация може да варира и съответно количеството на отделените при нея растежни

The very contact with the collagen matrix is one of the major factors that start the endogenous way of platelet activation. The process of activation leads to degranulation of the alpha granules and the secretion of numerous bioactive molecules and growth factors [11]. The activation also includes fibrin depletion that helps the formation of a new matrix. Besides the collagen contact, PRP could be activated by adding calcium chlorate, thrombin, or freezing and unfreezing of the probe. Nevertheless, the contact with the collagen is the way of PRP activation, when it is injected directly into tendons or entheses. This option is not only the physiological one but also more cost-effective, as it does not require additional compounds like calcium chlorate or thrombin. Anyway, one must bear in mind that during this spontaneous activation, the quantity of the produced and secreted bioactive molecules and

фактори също може да варира [12]. Различията в методите на активация при клиничните проучвания могат да затруднят точното оценяване на резултатите от изследванията [13].

ОТП може да бъде класифицирана по два критерия [14]: 1. Ehrenfest класифицира крайния продукт според начина на приготвяне и остатъчния брой левкоцити в плазмата на: ОТП, богата на левкоцити (получена при еднократно центрофугиране на взетата от пациента кръв), и ОТП, бедна на левкоцити (получена при двойно центрофугиране в специални затворени системи с контейнер за сепарирание на левкоцити), като в допълнение той разделя крайния продукт на плазма или фибрин. 2. DeLong в допълнение към броя на левкоцитите (бедна или богата на тях) класифицира ОТП в четири класа (PAW 1-4) според крайната концентрация на тромбоцити на: PAW1: броят на тромбоцитите е равен на първоначалния (това е автоложна кръв); PAW2: броят на тромбоцитите е по-голям от първоначалния, но $\leq 0,75 \text{ M}/\mu\text{L}$; PAW3: броят тромбоцити е между $0,75 \text{ M}$ и $1,25 \text{ M}/\mu\text{L}$ (това е най-често използваната концентрация); PAW4 $\geq 1,25 \text{ M}/\mu\text{L}$. В тази класификация се вземат предвид и начинът на активация на готовия продукт, както и концентрацията на левкоцити в него. Смята се, че бедната на левкоцити ОТП показва по-добри резултати от богатата на левкоцити, а крайната концентрация на тромбоцити е желателно да бъде около $1 \text{ M}/\mu\text{L}$, т.е. от четири до шест пъти по-голяма от концентрацията им в периферната кръв (крайна класификация PAW3). Важно е данни относно класификационните характеристики на използваната плазма да бъдат включени в публикациите относно приложението на ОТП, за да могат резултатите да бъдат адекватно сравнявани. За съжаление обаче, такава информация към момента е налична в само около 10% от публикациите [15].

КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА ОТП В РЕВМАТОЛОГИЯТА И ОРТОПЕДИЯТА

Плазмотерапията се използва широко в клиничната практика за регенерация и възстановяване на тъкани [10]. Напоследък, особено в областта на спортната медицина и ортопедията, се демонстрират регенериращите свойства на ОТП при възстановяване на увредени тъкани, в това число сухожилия, лигаменти и хрущял – всички тези структури са с присъщ нисък оздравителен потенциал поради пълната си или относителна аваскуларност [9]. Хистопатологичните изслед-

growth factors may vary [12]. This difference in the level of spontaneous activation or the way of PRP activation may cause difficulties when comparing different studies and analyze their results [13].

PRP could be classified according to two criteria [14]: 1. Ehrenfest classify the PRP based on the way it was produced and the residual number of leucocytes in the final PRP to: – PRP rich in leucocytes (produced by only a single centrifugation of the patient blood sample); and PRP poor of leucocytes (produced by double centrifugation of the patient blood sample in a special closed system with a leucocytes separation chamber). Further, he divides the final product into plasma and fibrin. 2. DeLong in addition to the quantity of the leucocytes (rich or poor of them), classify the PRP in four classes (PAW 1-4), according to the final concentration of platelets in PAW 1: the final number of platelets is equal to the one in the patient peripheral blood (autologous blood); PAW 2: the final number of platelets is bigger than that in the peripheral blood, but lower than $0,75 \text{ M}/\mu\text{L}$; PAW 3: the number of platelets is between $0,75 \text{ M}$ and $1,25 \text{ M}/\mu\text{L}$ (this is the most frequently used concentration); and PAW 4: platelets $\geq 1,25 \text{ M}/\mu\text{L}$. In this classification system, the final number of leucocytes and the way of activation of the PRP (endogenous or exogenous) is also taken into account. It is generally considered, that PRP poor in leucocytes gives better results, and less risk of post-injection pain, while the final number of platelets after the concentration, should be around $1 \text{ M}/\mu\text{L}$, i.e., four to six times greater than that in the peripheral blood (or PAW 3). It is very important that data regarding the way of producing PRP and the final concentration of platelets in it is reported in the publications of PRP studies so that they can be reasonably compared. Regretfully, this information is published and available in only about 10% of PRP publications now [15].

CLINICAL APPLICATION OF PRP IN RHEUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS

Plasmotherapy is widely used in clinical practice for the regeneration and restoration of tissues [10]. Recently, in the field of sports medicine and orthopedics, the regenerating potential of PRP has been demonstrated when restoring damaged tissues, including tendons, ligaments, and cartilage – all these structures have inherently low healing po-

вания при тендопатии и ентезопатии показват промяна в нормалната архитектура, реорганизация на фибриллярната структура с „развиване“ на колагеновите спирали или частичното им руптуриране, оток на съединителнотъканния матрикс на сухожилието, зони на мукоидна или хиалинна трансформация, както и на мастна инфилтрация и повишена васкуларизация [16].

Има данни за добрия терапевтичен ефект от приложението на ОТП при лечението на тендопатии на ахилесовото сухожилие и пателата, латералната и медиалната ентезопатия на лакътната става, лигаментарните увреди около глезена [17]. Тези често срещани спортни травми или дегенеративни заболявания в повечето случаи се поддават трудно на консервативно лечение, защото сухожилието е изградено от сравнително аваскуларна тъкан с присъщия ѝ нисък оздравителен потенциал [17]. В систематичния си преглед на клиничния ефект от инжектирането на ОТП при тендопатия на ахилесовото сухожилие (12 разработки) и тендопатия на пателата (3 разработки), Di Mateo et al. твърдят, че макар и да са все още малко на брой, проучванията сочат, че инжектирането на ОТП инталезионно (в увредения участък на сухожилието) значително намалява болката и подобрява функционалните показатели при голяма част от пациентите [18].

ОТП може да се използва и при лечението на остеоартрозата [17]. В метаанализ, публикуван неотдавна, от първо ниво на рандомизирани контролирани проучвания (10 проучвания, обхващащи общо 1069 пациенти) се твърди, че инжекциите с ОТП са по-ефективни за облекчаване на болката и подобряването на функцията, отколкото инжекциите с плацебо (физиологичен разтвор) при лечението на остеоартроза на коленната става, и толкова ефективни, колкото и инжектирането на хиалуронова киселина [19]. На база на резултатите от тези клинични проучвания, авторите на метаанализа стигат до извода, че ОТП е обещаващо лечение при остеоартрозата на коленната става. Тези резултати са потвърдени и в проучване, проведено в Медицински университет – Пловдив, в което чрез три пациентски рамена беше сравнена терапевтичната ефективност на вътреставни инжекции с ОТП, с 2% хиалуронова киселина и с 7 мг бетаметазон при гонартроза от II-III рентгенов стадий [20].

ПРИЛОЖЕНИЕ НА ОТП ПРИ БОЛКИ В ГЪРБА И КРЪСТА

Активираните тромбоцити могат да освободят повече от няколко хиляди биоактивни проте-

tential due to their complete or relative avascularity [9]. Histopathology studies in tendopathies and enthesopathies, demonstrate a change in the normal architecture, reorganization of the fibrillar structure with unfolding of the collagen spirals or presence of partial ruptures and edema of the connective tissue matrix of the tendon. There could also be areas of mucoid or hyaline transformation inside the tendon, as well as fatty infiltration and increased vascularization [16].

There is data for the good therapeutic result of the use of PRP in the treatment of tendopathies of the Achilles tendon, the patellar ligament, the lateral and medial epicondyle enthesopathy of the elbow, as well as of ligamentous sprains around the ankle [17]. These common sports injuries or degenerative diseases, in most cases lend themselves difficult to conservative treatment, because the tendons are built of relatively avascular tissue with its inherently low healing potential [17]. In their systematic review on the clinical efficacy of PRP injections in Achilles tendinopathy (12 studies) and patellar tendinopathy (3 studies), Di Mateo et al. argued that although still few in number, the result of these studies show that the injections of autologous PRP (directly in the damaged area of the tendon) significantly reduce pain and improve the functional performance in a large number of patients [18].

PRP could also be used in the treatment of osteoarthritis [17]. In a recently published meta-analysis, including only randomized controlled trials (10 clinical trials with a total of 1069 patients), it was showed that PRP injections were more effective for relieving pain and improving the function than placebo injections (saline) in the treatment of osteoarthritis of the knee joint, and as effective as the injections with hyaluronic acid [19]. Based on the results of these clinical studies, the authors of the meta-analysis concluded that PRP is a promising new treatment for osteoarthritis of the knee joint. A study also confirmed these results, performed at the medical university Plovdiv which consisted of three patients arms and compared the therapeutic effectiveness of intraarticular PRP injections versus 2% hyaluronic acid injections or 7 mg Betamethasone injections, in knee osteoarthritis [20].

PRP APPLICATION IN LOW BACK PAIN

Activated platelets release more than two thousand bioactive proteins and growth factors and have

ина и притежават множество важни молекулярни функции, в т.ч. за възпаление, ангиогенеза, клетъчна миграция и метаболизъм за възстановяване и регенерация на тъкани. Интересно е да се отбележи, че *in vitro* изследванията с клетки от мускулно-скелетната система показват, че обогатената с тромбоцити плазма има потенциал да стимулира клетъчната пролиферация и метаболитната дейност [9, 10].

Имайки предвид посочените четири основни източника на болки в гърба и кръста (а именно интервертебралните дискове, фасетните стави, сакроилиачните стави и сухожилно-ентезиалната тъкан около медиалната криста илиака), регенераторният потенциал на ОТП, доказан *in vitro*, както и положителният ефект от приложението *in vivo* на ОТП в клинични проучвания, включващи други увредени колагенови структури (сухожилия, ентези, лигаменти, хрущял), може да се очаква потенциално добър ефект от това лечение и по отношение на болките в гърба и кръста.

ОТП ПРИ БОЛКИ В КРЪСТА ПОРАДИ ПАТОЛОГИЯ НА ИНТЕРВЕРТЕБРАЛНИТЕ ДИСКОВЕ

Дисковата болест е между най-честите причини за болки в гърба и кръста [5]. В резултат на дегенерацията във фиброзния пръстен на междуребрените дискове се развиват радиални фисури от центъра към периферията с различна дължина и площ, като същевременно пулпозното им ядро губи еластичността и хидрофилността си [5]. На интрадискалното инжектиране с ОТП се възлагат надежди за възстановяване и регенерация на дисковата структура. Към момента са съобщени няколко клинични изследвания, които оценяват ефекта от инжектирането на ОТП интрадискално в патологично трансформирани междупрешленни дискове. Обобщените данни, макар и сравнително оскъдни към момента, показват добрия потенциал на тази терапевтична възможност.

Първото проспективно клинично проучване на безопасността и ефикасността на ОТП при дискогенна болка в кръста е публикувано през 2011 г. от Akeda et al. [21]. Резултатите показват подобрене във функционалните индекси, както и в интензитета на болката шест месеца след приложението. По-късното проследяване на 14 пациенти за 10 месеца след приложението на ОТП също показва подобрене в нивото на болката при 70% от участниците. Нито един от пациентите не е съобщил за нежелани реакции, както и не е отчетено до-

a leading role in many important molecular functions, which include inflammation, angiogenesis, cell migration, cell migration in tissue recovery, and regeneration. It is interesting to note that *in vitro* studies done on cells from the musculoskeletal system, indicate that platelet-enriched plasma has the potential to stimulate cell proliferation and metabolic activity [9, 10].

Considering the listed above four main sources of low back pain (namely the intervertebral discs, the facet joints, the sacroiliac joints and the tendinous tissue around the medial iliac crest), the proven *in vitro* regenerative potential of PRP, as well as the positive effect of the *in vivo* administration of PRP in clinical studies including damaged collagen structures (tendons, entheses, ligaments, cartilage), a potentially good effect of this treatment in low back pain patients could be expected.

PRP APPLICATION IN LBP DUE TO INTERVERTEBRAL DISCS DEGENERATION

Disc disruption and hence, pathological transformation is among the most common causes of low back pain [5]. As a result of the degeneration process of the intervertebral disc, it develops radial fissures in its fibrous ring that propagate from the center to the periphery and reach different lengths. At the same time, the pulposus nucleus loses its elasticity and hydrophilicity [5]. It is thought that the intradiscal application of PRP could aid the recovery and regeneration of the disc structure. At present, there are several clinical studies reported, which assess the effect of PRP injections into the pathologically transformed intervertebral discs. This data, although relatively scarce at present, points to the good potential of this therapeutic possibility.

The first prospective clinical study on the safety and efficacy of PRP injections in discogenic lumbar pain was published in 2011 by Akeda et al. [21]. The results showed improvement in functional indices, as well as in pain intensity six months after plasma administration. A later follow-up study of 14 patients for ten months after the use of the PRP also showed an improvement in pain level in 70% of the subjects. None of the patients reported any adverse reactions, and no further reduction in the

пълнително намаление във височината на третираните интервертебрални дискове.

В допълнение Bodor et al. [22] предоставят данни за инжекции с ОТП в 47 торакални и лумбални диска, като 2/3 от пациентите съобщават за подобрене в нивото на болката и функционалния индекс на Oswestry. В това проучване началото на аналгетичния ефект на ОТП е отчетен от 1 седмица до 2 месеца след интервенцията.

Levi et al. [23] отчитат ефекта на ОТП в проспективно проучване върху 22 пациенти с дискогенна болка в кръста. На 6-ия месец след интервенцията 47% от пациентите отчитат над 50% подобрене в нивото на спинална болка. В това проучване освен ОТП е инжектиран и контраст, както и гентамицин (за профилактика на дисцитит), които е възможно да са оказали негативен ефект върху биологичното действие на плазмата.

За първи път Tuakli-Wosornu et al. [24] публикуват данни от двойносляпо рандомизирано проучване върху ефекта на ОТП при дискогенна болка. Участниците са рандомизирани в съотношение 2 към 1 (ОТП към плацебо). На 8-ата седмица след манипулацията е било налице статистически значимо подобрене в интензивността на болката, функционалния капацитет и удовлетворението от лечението при пациентите в сравнение с контролите. По-добрите резултати от лечението с ОТП по изброените показатели, както и по SF-36-болка и SF-36-функционален капацитет, са се задържали по време на цялото двугодишно проследяване. Трябва да се отбележи, че тези дълговременни резултати не могат да бъдат сравнени с плацебо, тъй като по етични съображения контролната група е съществувала само за 8 седмици, след което групите са разделени, при което 68% от участниците в плацебо-групата са поискали лечение с ОТП и са проследени, както активната група.

ОТП ПРИ БОЛКИ В КРЪСТА ПОРАДИ ОСТЕОАРТРОЗА НА ЛУМБАЛНИТЕ ЗИГАПОФИЗАРНИ СТАВИ

Зигапофизарните (фасетни) стави допринасят много за подвижността на гръбначния стълб и са подложени на голям механичен натиск. Това често води до лумбална остеоартроза. По отношение на третирането на патологията на лумбалните зигапофизарни стави с ОТП, резултатите също, макар начални и ограничени, са положителни.

Offiero et al. [25] съобщават за описание на серия от обединени клинични случаи, които по-

тreated intervertebral discs height was reported on the following X-ray images.

In addition, Bodor et al. [22] provided data about PRP injections in 47 thoracic and lumbar discs, with 2/3 of the patients reporting an improvement in pain level and the functional index of Oswestry. In this study, the onset of the analgesic effect of PRP was reported very variable. It could start from just one week to up to two months after the intervention.

Levi et al. [23] reported the effect of PRP in a prospective study on 22 patients with discogenic lumbar pain. In the 6th month after the intervention, 47% of the patients reported more than 50% improvement in the level of spinal pain. In this study, a contrast media, as well as gentamicin (for prophylaxis of discitis), were injected as well, which may have had a negative effect on the biological action of the PRP.

For the first time, Tuakli-Wosornu et al. [24] published data from a double-blind randomized study on the effect of PRP injections in discogenic lumbar pain. Subjects were randomized in a ratio of 2 to 1 (PRP to placebo). In the 8th week after the intervention, there was a statistically significant improvement in pain intensity, functional capacity and treatment satisfaction in patients on PRP compared to controls. Better results were reported for all the above indicators as well as for SF-36-Pain and SF-36-functional capacity for PRP. These positive results were maintained during the entire two-year follow-up period. It should be noted that these long-term results could not be compared with placebo because for ethical reasons the control group existed for only eight weeks. At this time point, the groups were unstuck, and after that, 68% of the participants in the placebo group requested to be treated with PRP and were followed in the same way as the active group.

PRP APPLICATION IN LBP DUE TO LUMBAR FACET JOINTS OSTEOARTHRITIS

The zygapophysial (faceted) joints contribute a lot to the normal mobility of the spine and undergo great mechanical pressure. This often leads to the development of lumbar osteoarthritis. Regarding the treatment of the pathology of the lumbar facet joints' arthrosis with PRP, the results, although very initial and limited, are also positive.

Offiero et al. [25] published a description of a series of pooled clinical cases that shows that the injec-

казват, че инжектирането на ОТП в зигапофизарните стави подобрява с повече от 50% симптомите при всичките петима третирани пациенти. Kirchner et al. [26] правят вътрედискови и вътреставни фасетни инфилтрации на 86 пациенти, като инжектират ОТП. VAS значително намаляват от $8,4 \pm 1,1$ преди лечението до 4,0; 1,7 и 0,8, съответно на 1, 3 и 6 месец след лечението. При 90% от пациентите се отчитат отлични резултати.

Wu et al. [27] провеждат проспективно проучване с цел изследване на вътреставни инжекции на ОТП при пациенти със синдрома на лумбалните фасетни стави. По време на тримесечното проследяване резултатите по VAS, RDQ и ODI постепенно и значително се подобряват (съответно -4,42; $P < 0,05$; няма данни; $P < 0,05$; -28,0; $P < 0,05$). На базата на описаните положителни резултати същите автори провеждат и рандомизирано контролирано изследване при 46 пациенти, целящо да сравни ефикасността на инжектирането на ОТП с това на кортикостероид (5 мг/мл бетаметазон) [28]. Инжектирането както на ОТП, така и на кортикостероид има значителен аналгетичен ефект през първите два месеца от наблюдението (VAS, RDQ и ODI ($P < 0,01$)). Интересно е да се отбележи, че (подобно на резултатите от третирани структури в периферния скелет) резултатите по тези скали при групата на кортикостероиди се обръщат и влошават на втория месец след поставянето на инжекцията, докато резултатите при групата на ОТП отбелязват непрекъснато подобрение. На първата седмица и на първия месец, въпреки че тези скорове при групата на кортикостероиди са значително по-добри от тези на групата на ОТП ($P < 0,05$), точно обратните резултати се наблюдават на шестия месец ($P < 0,05$). Така лечението с ОТП показва, макар и забавен, но много по-продължителен и задържащ се във времето ефект.

ОТП ПРИ БОЛКИ В КРЪСТА ПОРАДИ ПАТОЛОГИЯ НА САКРОИЛИАЧНИТЕ СТАВИ

Диагностицирането на сакроилиачните стави като източник на болка в кръста е предизвикателство за клинициста, предвид множеството припокриващи се структури в тази област. Клинично диагнозата изисква наличието едновременно на поне три положителни мануални теста за изследване на тези стави (т.е. предизвикването на болка при прилагането на даден тест) и подкрепящи данни за артропатия от образните изследвания (КР, КТ, ЯМР) [29].

tion of a PRP intraarticularly inside the zygapophysial joints improve by more than 50% the symptoms in all five patients treated. Kirchner et al. [26] render intradiscal and intraarticular facet joints infiltrations in 86 patients with PRP. VAS scores were significantly reduced by $8,4 \pm 1.1$ before treatment to a medium score of 4.0; 1.7 and 0.8, at the first, third, and sixth months after treatment, respectively. Overall, 90% of the patients reported excellent results.

Wu et al. [27], conducted a prospective study to investigate the effect of intra-articular injections with PRP in patients with lumbar facet joints syndrome. During the three months follow-up period, VAS, RDQ and ODI results were gradually and significantly improved (respectively -4.42; $p < 0.05$; no data; $p < 0.05$; -28.0; $P < 0.05$). Based on the above positive results, the same authors conducted the first randomized controlled study in 46 facet joints arthritis patients, aiming to compare the efficacy PRP injections with that of a corticosteroid (5 mg/ml Betamethasone) [28]. The injections of both PRP and the corticosteroid had a significant analgesic effect during the first two months of observation (based on VAS, RDQ, and ODI ($p < 0.01$)). It is interesting to note that (similar to the results reported for PRP treatment of MSK structures in the peripheral skeleton), the results in the corticosteroid group turned and worsened after the second month after the injection, while the results in the PRP group showed continuous improvement. Thus, although in the first week and the first month, the results in the corticosteroid group were significantly better than those of the PRP Group ($p < 0.05$), exactly the reverse results were observed in the sixth month after the intervention ($p < 0.05$). In this way, the treatment with PRP showed, albeit delayed, a much longer and more permanent positive effect.

PRP APPLICATION IN LBP DUE TO PATHOLOGY OF THE SACROILIAC JOINTS

The diagnosis of sacroiliac joints as a source of pain in the lumbosacral region is challenging for the clinicians because of the too many overlapping structures in this area. Clinically, the diagnosis requires the presence of at least three positive pain provocation manual tests when examining these joints (i.e., induction of pain with the application of the given test) and supporting data for arthropathy from imaging studies (i.e., X-rays, CT, MRT) [29].

През 2017 г. Singla et al. [30] публикуват резултатите от рандомизирано проучване, сравняващо ефективността на вътреставното приложение на ОТП срещу това на метилпреднизолон при пациенти с болка, произхождаща от сакроилиачните стави. Те са включили 40 пациенти, диагностицирани с тази патология, на базата на наличието на ≥ 3 положителни мануални теста и данни за увреда на сакроилиачните стави от ЯМР или рентгенографии. И при двете групи интервенциите се извършват под ехографски контрол. В първия месец след лечението и двете групи отчитат еднакви и положителни резултати (по VAS, SF-12, Oswestrey). През следващия период на проследяване (между първи и трети месец) резултатите на групата, третирана с ОТП, са сигнификантно по-добри от тези на групата, лекувана с метилпреднизолон. Най-значимата разлика е на третия месец, когато само 25% от пациентите, получили кортикостероидна инжекция, отговарят, че нямат болка в областта на сакроилиачните стави, докато 90% от пациентите, получили ОТП, съобщават това. За отбелязване е, че наличието на постинжекционна болка и дискомфорт са били статистически по-чести при пациентите, лекувани с ОТП, но това е добре известна неприятна реакция при инжектирането на плазма, обща е за всичките ѝ приложения и обикновено е лека и бързопреходна.

В допълнение Navani & Gupta [31] съобщават резултатите от приложението на ОТП в сакроилиачните стави под флуороскопски контрол при 10 пациенти. При всички пациенти са отчетени значително намаление в нивата на болката на трети месец, както и запазване на ниски нива на болката до края на наблюдението (шести месец). Отчетено е подобрение по SF-36 при всички пациенти.

ОТП ПРИ БОЛКИ В КРЪСТА ПОРАДИ ПАТОЛОГИЯ НА МЕКИТЕ ТЪКАНИ

Меките тъкани (мускули, фасции, лигаменти, сухожилия и ентези) са смятани за честа причина за болки и функционален дефицит в областта на кръста [5, 29, 32]. Изследването им е трудно, не е стандартизирано и до голяма степен зависи от анатомичните познания и клиничните умения на преглеждащия лекар [29, 32]. Ултрасонографията, като нов образен метод, особено ефикасен при мекотъканна патология, би могъл да подпомогне правилното диагностициране на тази патология и изясняването на приноса ѝ към

In 2017 Singla et al. [30] published the results of a randomized trial comparing the effectiveness of intra-articular administration of the PRP to that of methylprednisolone in patients with LBP originating from the sacroiliac joints. They have included 40 patients diagnosed with this pathology based on the presence of ≥ 3 positive pain provocation manual tests and evidence for damage of the sacroiliac joints from the performed MRI or radiographs. In both groups, interventions were performed under ultrasound guidance. In the first month after the intervention, both groups reported equal positive results (by VAS, SF-12, Oswestrey). In the next follow-up period (between the first and the third months), the results of the group treated with PRP were significantly better than those of the methylprednisolone-treated group. The most significant difference was noticed in the third month when only 25% of the patients who received corticosteroid injection reported that they had no pain in the sacroiliac joints, while 90% of the patients who were treated with PRP reported the same. The presence of post-injection pain and discomfort were reported statistically more frequently by patients treated with PRP. Anyway, this is a well-known and common side reaction following injections of autologous plasma in MSK tissues, and it is usually mild and short-lived.

In addition, Navani & Gupta [31] reported the results of the use of intraarticular PRP injections in the sacroiliac joints under fluoroscopic control in ten patients. All patients reported a significant reduction in pain levels during the third month, as well as the low levels of pain were sustained until the end of the observation period (sixth month). An improvement in the SF-36 questionnaire was reported in all patients, as well.

PRP APPLICATION IN LBP DUE TO SOFT TISSUE PATHOLOGY

Soft tissues (muscles, fascia, ligaments, tendons, and entheses) are considered a common cause of pain and functional impairment in the lumbosacral region [5, 29, 32]. The exact identification and research of this pathology are difficult, as examination is not standardized and largely depends on the anatomical knowledge and clinical skills of the practitioner [29, 32]. Ultrasound, as a new imaging method, particularly efficient for soft MSK tissues, could help the correct diagnose of this pathology and to clarify its contribution to

хроничните болки в кръста [33]. Първоначалните резултати от приложението на ОТП в параспиналните меки тъкани също са окуражаващи. Тук трудността в анализа на данните е още по-голяма предвид хетерогенността на третираниите структури и липсата на образен контрол на интервенциите (за разлика от приложението при сакроилиачните и фасетните стави, както и при интервертебралните дискове), който да документира адекватността на приложението на ОТП в таретираната структура.

Darrow et al. [34] съобщават резултати от проспективно проучване, включващо 67 пациенти с хронична, „неспецифична“ болка в кръста, която не е повлияна от стандартно лечение (включващо аналгетици и ФТ). Тези пациенти получават една или две (в разстояние от средно 24 дни) инжекции с ОТП в областта на интраспинозните лигаменти, тораколумбалната фасция и паравертебралната лумбална мускулатура. Пациентите са оценени след шест месеца, като при тези, които са получили една интервенция, се отчита средно 36% подобрене в интензитета на болката (по VAS), но без съпътстващо функционално подобрене, докато при тези, получили две интервенции, редуцията в интензитета на болката е с 48%, като е налице и 30% подобрене в използвания функционален индекс (Lower Extremity Functionality Questionnaire).

Huseine et al. [35] изследват ефекта от инжектирането на ОТП при болки в гърба и кръста, придружени с данни за атрофия или хипотрофия на параспиналните мускули при моносегментни дегенерирани междупрешленни дискове. Пациентите са инжектирани с ОТП ежемесечно в продължение на 6 месеца и впоследствие са проследени за период от 24 месеца. Индексът за интензивността на болката (NRS) при пациентите значително и постепенно се подобрява от 8,8 до 3,5; същото се отнася и за подобряването на функционалния капацитет (ODI) – от 36,7 на 14,6 на дванадесетия месец. Важно е да се отбележи, че това подобрене се запазва през целия 24-месечен период на проследяване.

В друго пилотно изследване относно ефекта на ОТП при мекотъканни причини за болки в гърба и кръста, Cameron et al. [36] съобщават, че инжектирането на ОТП субфасциално в каудалната част на параспиналната мускулатура, както и аксиално в лумбосакралния гръбнак води до значително подобрене на VAS със 77%. За отбелязване е, че при 68% от пациентите се наблюдава повече от 75% подобрене на симптомите.

chronic LBP [33]. The available initial results of the use of the PRP in the paraspinal soft tissues are encouraging as for the other pain generators in the lumbosacral spine. Anyway, here the difficulty in analyzing the data is even greater given the heterogeneity of the treated structures, and the lack of a image guidance for interventions (as opposed to the administration in sacroiliac and facet joints, as well as the intervertebral discs), which proof the adequacy of administration of PRP exactly in the target structure.

Darrow et al. [34] reported results of a prospective study involving 67 patients with chronic, „non-specific“ lumbar pain persistent after standard treatment (including analgesics and physiotherapy). These patients received one or two (at an interval of 24 days on average) injections with a PRP in the area of interspinous ligaments, the thoracolumbar fascia, and paravertebral lumbar musculature. Patients were evaluated after six months, and in those who received one intervention, an average of 36% improvement in pain intensity (VAS) was reported, but with no concomitant functional improvement, while in those receiving two interventions reduction in the level of pain was 48%, together with a 30% improvement in the functional index used (Lower Extremity Functionality Questionnaire).

Huseine et al. [35] investigated the effect of the PRP injections in LBP accompanied by evidence of atrophy or hypotrophy of the paraspinal muscles in monosegmental degenerated intervertebral disc disease. Patients were injected with the PRP monthly for six months and were followed for a period of 24 months after that. The Pain Intensity Index (NRS) in patients significantly and gradually improved from 8.8 to 3.5; The same was true for the improvement in the functional capacity (ODI) - from 36.7 to 14.6 in the twelfth month. It is important to notice that this improvement was maintained throughout the whole 24-month follow-up period.

In another pilot study on the effect of the PRP in soft tissue pathology causing LBP, Cameron et al. [36] reported that injecting the PRP subfascially into the sacral region, the paravertebral muscles, as well as axial in the lumbosacral spine, lead to significant improvement of VAS – by 77%. It should be noted that 68% of patients reported more than 75% improvement in their symptoms.

ОБОБЩЕНИЕ

Независимо от напредъка през последните десетилетия, болката в гърба и кръста остава много чест и труден за лечение синдром. ОТП може да се разглежда като обещаващо ново, безопасно и сравнително ефикасно лечение при хронични болки в кръста в резултат на дегенеративни изменения в различни лумбосакрални структури. Трябва да се отбележи, че наличните, разгледани дотук проучвания, включват сравнително малък брой пациенти. Все пак повечето от резултатите са в подкрепа на лечението с ОТП, като сочат един малко по-бавно настъпващ, но задържащ се във времето аналгетичен ефект. Лечението с ОТП, бидейки по същество регенераторен тип лечение, предлага и структурна модификация на третирани дегенеративно променени тъкани [37]. Този структуромодифициращ ефект би могъл да бъде документиран чрез ултрасонография, когато лечението е приложено върху параспиналните меки тъкани, или чрез ЯМР, когато са таргетирани интервертебралните дискове [38]. В тази посока е налице вече един анализ на пациенти, третирани интрадискално с ОТП, направен с ЯМР една година след интервенцията, който показва подобрене в структурата и хидрофилността на инжектирания интервертебрален диск. Бъдещи по-големи проучвания, включващи и резултати, оценени чрез тези образни методи, биха допринесли много за изясняването не само на аналгетичния, но и на структуромодифициращия ефект от приложението на ОТП при пациенти с хронична болка в гърба и кръста.

Библиография / Reference

1. Hoy D, Bain C, Williams G, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):2028-2037.
2. Swain MS, Henschke N, Kamper SJ, et al. An international survey of pain in adolescents. *BMC Public Health.* 2014;14(1):447.
3. DALYs GBD, Collaborators H. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1603-1658.
4. Theis KA, Roblin DW, Helmick CG, Luo R. Prevalence and causes of work disability among working-age U.S. adults, 2011-2014, NHIS. *Disabil Health J.* 2018;11:108-15.
5. Bogduk N. *Clinical anatomy of the lumbar spine and sacrum.* Elsevier, 2005.
6. Depalma MJ, Ketchum JM, Saullo T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? *Pain Med.* 2011;12(2):224-233.

CONCLUSION

Despite the progress in recent decades, pain in the lower back remains very frequent and difficult to treat syndrome. PRP administration could be considered as a promising new, safe, and relatively effective treatment for chronic backache, mainly caused by degenerative changes in various lumbosacral structures. It should be noted that the studies that are available and were discussed above include a relatively small number of patients. However, most of the results are in support of the treatment with the PRP. All of them point to a slightly slower but sustained in time analgesic effect. Treatment with PRP, being essentially a regenerative type of treatment, also offers a structural modification of the treated degenerative altered tissues [37]. This structural effect could be documented by means of ultrasonography when the paraspinal soft tissues are treated and by MRI when the intervertebral discs are targeted [38].

Furthermore, there is already a pilot analysis of patients' intervertebral discs treated with PRP, made by an MRI examination one year after the intervention. The results show an improvement in the structure and hydrophilicity of the injected intervertebral disc. Future larger studies, that would incorporate also the results provided by imaging modalities, would greatly contribute to the clarification of the structure-modifying effect of the PRP treatment in addition to its analgesic properties in patients with chronic low back and sacral pain.

7. Abraham I, Killackie-Jones B. Lack of evidence based research for idiopathic low back pain. The importance of a specific diagnosis. *Arch intern med* 2002; 162: 1442-1444.
8. Anitua E, Andia I, Ardanza B et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2004;91(1):4-15.
9. Alsousou J, Ali A, Willett K, Harrison P. The role of platelet-rich plasma in tissue regeneration. *Platelets.* 2013;24(3):173-182.
10. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2011;105(Suppl 1):S13-S33.
11. Wasterlain AS, Braun HJ, Dragoo JL. Contents and formulations of platelet rich plasma. In: Maffulli N, editor. *Platelet Rich Plasma in Musculoskeletal Practice.* London: Springer London; 2016:1-29.
12. Cavallo C, Roffi A, Grigolo B, et al. Platelet-rich plasma: the choice of activation method affects the release of bioactive molecules. *Biomed Res Int.* 2016;2016(1):1-7.
13. Akeda K, Yamada J, Linn E, et al. Platelet-rich plasma in the management of chronic low back pain: a critical review. *Journal of Pain Res.* 2019;12 753-767.

14. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009;27(3):158-167.
15. Chahla J, Cinque ME, Piuze 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;99(20):1769-1779.
16. Khan KM, Cook JL, Kannus P et al. Time to abandon the "tendinitis" myth. *BMJ* 2002; 324:626-627.
17. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C et al. Efficacy of platelet-rich plasma as conservative treatment in orthopaedics: a systemic review and meta-analysis. *Blood Transfus.* 2018;16:502-13.
18. Di Matteo B, Filardo G, Kon E, Marcacci M. Platelet-rich plasma: evidence for the treatment of Patellar and Achilles tendinopathy – a systematic review. *Musculoskelet Surg.* 2015;99(1):1-9.
19. Dai WL, Zhou AG, Zhang H et al. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy.* 2017; 33(3):651:659-670.
20. Желязкова М. Приложение на тромбоцит богата плазма при лечение на първична остеоартроза на колянна става, Докторска теза, МУ Пловдив 2018.
21. Akeda K, Imanishi T, Ohishi K, et al. Intradiscal injection of autologous serum isolated from platelet-rich-plasma for the treatment of discogenic low back pain: preliminary prospective clinical trial. In: poster presentation of the ISSLS meeting; June 14-18, 2011; Gothenburg, Sweden. General posters GP141.
22. Bodor M, Toy A, Aufiero D. Disc regeneration with platelets and growth factors. In: *Platelet-Rich Plasma: Regenerative Medicine: Sports Medicine, Orthopedic, and Recovery of Musculoskeletal Injuries.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014:265-279.
23. Levi D, Horn S, Tyszko S, et al. Intradiscal platelet-rich plasma injection for chronic discogenic low back pain: preliminary results from a prospective trial. *Pain Med.* 2016; 17(6):1010-1022.
24. Tuakli-Wosornu YA, Terry A, Boachie-Adjei et al. Lumbar intradiscal platelet-rich plasma (PRP) injections: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *PMR.* 2016;8(1):1-10.
25. Aufiero D, Vincent H, Sampson S, et al. Regenerative injection treatment in the spine: review and case series with platelet rich plasma. *J Stem Cells Res Rev Rep.* 2015;2(1):1019.
26. Kirchner F, Anitua E. Intradiscal and intra-articular facet infiltrations with plasma rich in growth factors reduce pain in patients with chronic low back pain. *J Craniovertebr Junction Spine.* 2016;7(4):250-256.
27. Wu J, du Z, Lv Y, et al. A new technique for the treatment of lumbar facet joint syndrome using intra-articular injection with autologous platelet rich plasma. *Pain Physician.* 2016;19(8):617-625.
28. Wu J, Zhou J, Liu C, et al. A Prospective study comparing platelet-rich plasma and local anaesthetic (LA)/corticosteroid in intra-articular injection for the treatment of lumbar facet joint syndrome. *Pain Pract.* 2017;17(7):914-924.
29. Vleeming A, Mooney V, Stoeckart R. *Movement, stability and lumbopelvic pain. Integration of research and therapy.* Churchill Livingstone Elsevier, 2007.
30. Singla V, Batra YK, Bharti N et al. Steroid vs. platelet-rich plasma in ultrasound-guided sacroiliac joint injection for chronic low back pain. *Pain Pract* 2017:782-791.
31. Navani A, Gupta D. Role of intra-articular platelet-rich plasma in sacroiliac joint pain. *Tech Reg Anesth Pain Manage* 2015; 19:54-59.
32. Borg-Stein J, Wilkins AN. Soft tissues determinants of low back pain. *Curr Pain Headache Rep*2006; 10:339-44.
33. Todorov P, Nestorova R, Batalov A. Diagnostic value of the musculoskeletal ultrasound in patients with low back pain – a review of the literature. *Medical ultrasonography* 1(1), October 2018;1:80-87.
34. Darrow M, Shaw B, Schmidt N et al. Treatment of unresolved lower back pain with platelet-rich plasma injections. *Cogent Medicine* 2019; in press.
35. Hussein M, Hussein T. Effect of autologous platelet leukocyte rich plasma injections on atrophied lumbar multifidus muscle in low back pain patients with monosegmental degenerative disc disease. *Sicot J.* 2016;2(1):12.
36. Cameron JA, Thielen KM. Autologous platelet rich plasma for neck and lower back pain secondary to spinal disc herniation: midterm results. *Spine Res.* 2017;03(02):10.
37. Sanapaty J, Manchikanti L, Sairam A et al. Do Regenerative Medicine Therapies Provide Long-Term Relief in Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician* 2018; 21:515-540.
38. Todorov P, Nestorova R, Batalov A. The sonoanatomy of lumbar erector spinae and its iliac attachment – the potential substrate of the iliac crest pain syndrome, an ultrasound study in healthy subjects. *J Ultrason* 2018; 18:16-21.
39. Lutz GE. Increased nuclear T2 signal intensity and improved function and pain in a patient one year after an intradiscal platelet-rich plasma injection. *Pain Med.* 2017;18(6):1197-1199.

Постъпил за печат: 28.10.2019 г.

Submitted: 28.10.2019

✉ Автор за кореспонденция:
Д-р Пламен Тодоров Тодоров, дм
Клиника по ревматология
УМБАЛ „Каспела“
ул. София 64, бл. 2, етаж 7
4002 Пловдив, България
тел.: 00359 888566478
e-mail: drtodorovplamen@gmail.com

✉ Corresponding author:
Plamen Todorov Todorov, PhD
Clinic of Rheumatology
Kaspela University Hospital
bl 2, fl 7, Sofia 64 str.
4002 Plovdiv, Bulgaria
tel. 00359 888566478
e-mail: drtodorovplamen@gmail.com