

Данилов Максим Александрович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА
КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ АУТОЛОГИЧЕСКОЙ
ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ**

14.01.15 - травматология и ортопедия

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2017

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Лазишвили Гурам Давидович**

Официальные оппоненты:

Лазко Федор Леонидович – доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ, кафедра травматологии и ортопедии, профессор кафедры

Ярыгин Николай Владимирович – Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, кафедра медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности, заведующий кафедрой

Ведущая организация ФГБУ «Российский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт имени Р.Р. Вредена» Минздрава России

Защита состоится «___» _____ 2017г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д. 208.040.11 при ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России по адресу: 119034, Москва, Зубовский бульвар, д.37/1.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор **Тельпухов Владимир Иванович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Остеоартроз (ОА) представляет собой хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание суставов, характеризующееся деградацией суставного хряща с последующими изменениями в субхондральной кости и развитием краевых остеофитов. Эти изменения приводят к потере хряща и сопутствующему поражению других компонентов сустава (синовиальная оболочка, связки) [Насонова В.А., 2009; Цурко В.В., 2011; Bondeson J. et al., 2010; Divine J.G. et al., 2007]. ОА – является наиболее распространенной формой патологии суставов. Рентгенологические признаки заболевания отмечаются у большинства лиц старше 65 лет и более чем у 80% людей в возрасте более 75 лет [Алексеева Л.И. и др., 2008; Каратеев А.Е., 2010].

ОА продолжительное время рассматривался как заболевание суставного хряща, однако на сегодняшний день существуют доказательства того, что, кроме суставного хряща в патологический процесс вовлекаются и другие анатомические структуры сустава: капсула, мениск, субхондральная кость, а также мышцы и связки [Наумов А.В., Новоселова Н.В., 2010; Хитров Н.А., 2011]. В связи с этим лечение остеоартроза должно быть комплексным, а в основу терапии должны быть положены следующие принципы: снижение выраженности болевых ощущений, оптимизация и поддержка функционального состояния суставов, предотвращение или замедление прогрессирования структурных изменений суставных тканей (хряща, субхондральной кости, связочного аппарата и мышц), максимальное сохранение функции сустава [Насонова В.А., 2009; Guillemin F. et al., 2012].

Принципы консервативного лечения ОА широко освещены в литературе последних десятилетий. В лечении ОА применяются обезболивающие препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и средства с хондропротективными свойствами [Бадалов Н.Г., 2008; Пешехонова Л.К. и др., 2011]. При этом показано, что продолжительное применение НПВП значительно снижает стойкость хряща

к нагрузке, поэтому их используют как эпизод лечения в разных стадиях воспалительного процесса в суставе [Каратеев Д.Е., 2010]. В настоящее время показано, что применение гиалуроновой кислоты (ГК) восстанавливает естественный гомеостаз пораженного артрозом сустава [Майорова С.М. и др., 2009; Abrams G.D. et al., 2013]. Воздействие ГК на биохимическом уровне улучшает защитные, смазывающие и амортизирующие свойства синовиальной жидкости [Du Toit D. et al., 2007].

В последние годы все шире используются факторы роста с целью стимуляции и модулирования процессов репарации различных поврежденных и травмированных тканей. В качестве средства такого типа рассматривается обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП) [Anitua E. et al., 2014]. Для ее изготовления цельную аутокровь центрифугируют с целью получения концентрации тромбоцитов, превышающей концентрацию в цельной крови [Sampson S. et al., 2008]. Известно, что альфа-гранулы тромбоцитов содержат целый ряд медиаторов – факторов роста, в частности, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), основной фактор роста фибробластов (ОФРФ), тромбоцитарный фактор роста (ТФР), эпидермальный фактор роста (ЭФР), сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР) и трансформирующий фактор роста-бета (ТФР- β), которые играют важнейшую роль в ослаблении воспалительной реакции и элиминации некротизированных клеток [Woodell-May J.E., Pietrzak W.S., 2008].

Ранее попытки изолированного использования отдельных факторов роста при экспериментальном остеоартрозе не дали значимых результатов [Marx R.E. et al., 1998]. Однако была продемонстрирована высокая эффективность биологических препаратов на основе обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) в лечении спортивных травм, при операциях, в том числе на суставах, а также в стоматологии и косметологии. Сообщают о положительном опыте применения ОТП в ревматологии при хронических тендинитах коленного, локтевого и голеностопного суставов [Filardo G.,

2010]. В последние годы ОТП все шире используется при выполнении вертебротомии, в лечении псевдоартроза, артрита, синовита, поражениях менисков и суставного хряща [Foster T.E. et al., 2009]. Однако эффективность ОТП при остеоартрозе коленного сустава описана лишь в небольшом количестве сообщений [Широкова Л.Ю. и др., 2012; Kon E. et al., 2011; Cerza F. et al., 2012]. Ряд исследований являются пилотными, для них характерен малый объем выборки, в других отсутствуют контрольные группы. В опубликованной литературе отсутствует стандартизация протоколов исследований и критериев оценки исходов лечения ОА. В результате не представляется возможным оценить доказательную базу для клинического применения ОТП и концентрированных препаратов аутологичной крови для лечения большинства ортопедических заболеваний, в том числе ОА коленного сустава [Дейкало В.П. и др., 2011; Sheth U. et al., 2012].

Все перечисленные выше факторы определяют **актуальность** темы исследования. Очевидна необходимость проведения клинических исследований по применению аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении ОА коленного сустава, для подтверждения полученных к настоящему времени результатов, оценки их долгосрочного характера, изучения механизмов действия ОТП и патогенетического обоснования показаний и режимов ее применения.

Цель исследования

Оптимизировать методы консервативного лечения больных с остеоартрозом коленного сустава с применением аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы крови.

Задачи исследования

1. Определить показания, доказать целесообразность использования аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы у пациентов с различными стадиями остеоартроза коленного сустава.

2. Провести сравнительное исследование клинической эффективности внутрисуставного введения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы у пациентов с различными стадиями остеоартроза коленного сустава в сопоставлении с контрольным методом лечения.

3. Оценить влияние внутрисуставного введения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы на интенсивность боли, качество жизни и функциональный статус пациентов с остеоартрозом коленных суставов в сравнении с производными гиалуроновой кислоты.

4. Изучить в динамике результаты МРТ признаков состояния хрящевой ткани при внутрисуставном введении аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы крови.

5. Изучить результаты динамики показателей синовиальной жидкости при внутрисуставном введении обогащенной тромбоцитами плазмы в сравнении с производными гиалуроновой кислоты.

6. Охарактеризовать соотношение польза/риск нежелательных реакций при проведении локальной терапии обогащенной тромбоцитами плазмы, разработать клинический алгоритм локальной терапии обогащенной тромбоцитами плазмы при остеоартрозе коленных суставов.

Научная новизна

Выполнено сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности локальной терапии остеоартроза коленных суставов с применением аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы.

В работе впервые показано, что использование предложенного метода лечения ОА характеризуется более выраженной клинической эффективностью по сравнению с применением гиалуроновой кислоты, что проявляется снижением частоты выявления отека, гипертермии, болевых ощущений у больных.

Впервые описана динамика МРТ-признаков поражения коленного сустава при использовании ОТП, характеризующаяся снижением

выраженности деструкции суставного хряща у больных, включенных в исследование. У этих пациентов продемонстрирована положительная динамика показателей оценки их состояния по визуально-аналоговой шкале, индексу Лекена, показателю WOMAC.

Впервые выявлена динамика характеристик суставной жидкости коленного сустава при лечении ОА с использованием ОТП, которая подтвердила более выраженное снижение признаков активности воспаления в тканях сустава при применении данного метода.

Впервые показано, что изолированное применение ОТП более эффективно в отдаленном периоде по сравнению с использованием только гиалуроновой кислоты, а также совместного использования ОТП и гиалуроновой кислоты.

Практическая значимость

Результаты работы свидетельствуют о том, что применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении остеоартроза коленного сустава является патогенетически обоснованным методом лечения данной патологии.

Эффективность предложенного подхода лечения данного контингента больных обусловлена более выраженным снижением клинических проявлений, инструментальных и лабораторных признаков ОА по сравнению с применением других методов лечения, что в конечном счете способствует повышению качества жизни пациентов и сокращению сроков их временной нетрудоспособности.

Полученные в работе сведения позволили детализировать показания к применению метода лечения остеоартроза с помощью аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами.

Результаты исследования позволяют рекомендовать использование данного подхода в терапии ОА коленного сустава в качестве безопасного и эффективного метода лечения и могут быть использованы в работе врачей-травматологов-ортопедов в стационарах и амбулаториях для выработки

тактики оптимальной локальной терапии остеоартроза коленных суставов с применением аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы является клинически эффективным и безопасным методом лечения остеоартроза коленного сустава, что подтверждается динамикой комплекса показателей, свидетельствующей о выраженном снижении клинических проявлений и МРТ-признаков заболевания, а также нормализации лабораторных характеристик суставной жидкости по сравнению с показателями у пациентов, в лечении которых применяли гиалуроновую кислоту.

2. Благоприятные отдаленные результаты лечения остеоартроза коленного сустава на основе применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы проявляются положительной динамикой функциональных показателей, и характеризуются улучшением качества жизни пациентов. Эти изменения являются более выраженными и стойкими по сравнению с таковыми у пациентов, которым проводится лечение с применением гиалуроновой кислоты.

Внедрение результатов исследования

Новые данные, полученные в результате проведенного исследования, внедрены в научную и лечебно-диагностическую работу на клинических базах кафедры травматологии, ортопедия и ВПХ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Личный вклад

Автор непосредственно принимал участие в разработке дизайна исследования, формировании групп исследования, принимал участие проведения локальной терапии остеоартроза коленных суставов, проводил курацию тематических пациентов и анкетирование после проведенного лечения. Производил систематизацию и анализ полученных данных, создал

алгоритм локальной терапии остеоартроза коленных суставов с применением обогащенной тромбоцитами плазмы для лечения.

Апробация

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на научно–практической конференции III Конгресса ассоциации травматологов и ортопедов г. Москвы с международным участием «Травматология и ортопедия. Время перемен» (5-6 февраля 2016 г., г. Москва), на научной-практической конференции с международным участием «Лечение артроза. Всё кроме замены сустава» (13-14 мая 2016 г., г. Казань), а также на научно-практической конференции «XII конгресс Российского артроскопического общества с международным участием» (24-25 ноября 2016г., г. Москва).

Материалы диссертационной работы доложены на заседании кафедры ГБОУ ВПО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России 1 апреля 2016 г. (протокол заседания кафедры №9 от 01 апреля 2016 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.15 Травматология и ортопедия; а также области исследования, согласно п.4.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 6 - в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, состоит из оглавления, введения, трех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 24 рисунками, 21 таблицей и 2 графическими приложениями. Список литературы включает 56 отечественных и 151 зарубежных источника.

Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка полученных данных была выполнена при

помощи компьютерной программы STATISTICA 10 for Windows (StatSoft, США). Для всех количественных параметров вычисляли средние значения и стандартные ошибки средних.

Нормальность распределения показателей в группах проверяли с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. При оценке статистической значимости различий между группами использовали непараметрический критерий Манна – Уитни, при сравнении показателей одной группы на разных этапах наблюдения – критерий Уилкоксона.

Оценку достоверности различий между качественными показателями сравниваемых групп проводили с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат).

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Материалы и методы

Критерии включения в исследование:

1. Возраст пациента от 20 до 75 лет.
2. Диагноз: остеоартроз коленного сустава I-III стадии по Kellgren-Lawrence на основании данных рентгенографии. При двустороннем поражении оценивается наиболее болезненный сустав.
3. Интенсивность болевого синдрома при ходьбе по ВАШ >40 мм на протяжении последних 2 недель.
4. Пациент не принимает любые системные хондропротекторы и не использует препараты, стимулирующие регенерацию тканей, в течение 2 месяцев до включения в исследование.
5. Пациент не принимает нестероидные противовоспалительные средства в течение 2 недель до включения в исследование.
6. Добровольное согласие пациента к участию в исследовании и адекватному сотрудничеству в ходе его проведения.

Критерии не включения:

1. Отказ от участия в исследовании и/или в подписании формы информированного согласия.
2. Уровень оценки боли при ходьбе <40 мм по ВАШ.
3. Рентгенологическое поражение коленного сустава соответствует IV стадии (по Kellgren-Lawrence).
4. Хирургическое лечение гонартроза в течение предшествующих 6 месяцев.
5. Наличие выраженной деформации коленного сустава.
6. Длительность обострения свыше 1 месяца.
7. Беременность и/или лактация.
8. Наличие серьезных или нестабильных соматических заболеваний (тяжелых заболеваний печени, сердечно-сосудистой системы, легких или почек, онкологических, психических заболеваний), декомпенсированного сахарного диабета.
9. Использование лекарственных средств для регенерации тканей, системных хондропротекторов в течение 2 месяцев до включения в исследование.
10. Прием НПВП в течение 2 недель до включения в исследование.

В зависимости от использованного метода лечения пациенты были разделены на 3 группы:

В группу 1 (контрольная группа) были включены 82 больных ОА, в лечении которых использовали внутрисуставное введение только гиалуроновой кислоты.

В группу 2 (основная группа) были включены 36 пациентов, в лечении которых была использована обогащенная тромбоцитами плазма и гиалуроновая кислота.

Группу 3 (основная группа) составили 70 больных, в лечении которых была использована только обогащенная тромбоцитами плазма.

Все группы были равноценны по возрасту, индексу массы тела, по длительности течения и рентгенологической стадии основного заболевания, а также по сопутствующей патологии и получаемой терапии.

Проводили клиническое обследование больных, оценивали особенности проявлений болевого синдрома, функциональной активности суставов. Проводили инструментальные исследования (рентгенографию, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томографию), лабораторные исследования, в том числе изучение синовиальной жидкости.

Исследования проводили до начала лечения, через 1, 6 и 12 месяцев.

В лечении пациентов 1 и 2 групп использовали гиалуронат натрия 1,5 % -2 мл по 3 инъекции с промежутком 1 недели.

В лечение больных 2 и 3 групп была применена обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП) – концентрация биологически активных молекул – факторов роста в плазме, полученной из собственной крови пациента.

АСР System –метод концентрирования ростовых факторов для терапевтического применения. При этом применение двойного шприца обеспечивает получение собственной обогащенной плазмы в закрытой системе.

В шприц набирают 15 мл венозной крови, на канюлю надевают красный защитный колпачок. Для забора крови рекомендуется использовать иглу-бабочку диаметром 18-20G. При использовании с антикоагулянтом перед центрифугированием кровь перемешивают аккуратными вращательными движениями шприца.

Шприц помещают в гнездо ротора центрифуги, в противоположное гнездо – противовес или второй шприц равного объема.

Осуществляется центрифугирование в течение 5 минут при 1500 об/мин. Затем шприц извлекается в вертикальном положении, чтобы плазма не перемешалась с осевшими эритроцитами.

Для переноса 3-5 мл плазмы из большого внешнего шприца в малый

внутренний шприц медленно следует медленно надавить вниз на внешний шприц, одновременно медленно оттягивая вверх поршень маленького внутреннего шприца.

Малый внутренний шприц вывинчивали, надевали иглу, после чего плазма была готова к применению – выполнению инъекции. При использовании совместно с антикоагулянтом плазму использовать до 4 ч от момента забора крови.

Клиническое обследование больных ОА включало: оценку жалоб и сбор анамнеза с выявлением длительности заболевания, длительности и частоты рецидивирования синовита, особенностей предыдущего лечения и его эффективности, характера механической нагрузки и другие данные.

Оценивали частоту выявления следующих патологических признаков: отека сустава, гиперемии в области сустава, гипертермии, степень ограничения движений в суставе в градусах.

Болевые ощущения оценивали по следующим особенностям: по локализации (по внутренней, наружной поверхности, боль в подколенной области, разлитая боль); по интенсивности боли, ее периодичность (в покое, при ходьбе, спонтанная, при физических нагрузках).

Объективную оценку боли проводили по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в дневной и ночной период времени.

Оценку тяжести гонартроза проводили по суммарному индексу Лекена для гонартроза.

Исследование качества жизни больных ОА и эффективности проводимой терапии проводили с использованием функционального индекса WOMAC, который включает 24 вопроса с выбором 5 вариантов ответов: «нет», «легкое», «умеренное», «тяжелое», «невозможное» в оценке 1, 2, 3, 4 и 5 баллов. Функциональный индекс WOMAC определялся как сумма набранных баллов (от 24 до 120 баллов) с разделами по оценке боли (от 5 до 25 баллов), ограничения подвижности (от 2 до 10 баллов) и функциональной несостоятельности (от 17 до 85 баллов).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) коленных суставов проводили с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц.

Артросонографию коленных суставов проводили в положении больного на спине и на животе в двух взаимно перпендикулярных проекциях.

При магнитно-резонансной томографии определяли частоту выявления синовита, признаки деструкции хряща, оценку наличия выпота.

Лабораторные исследования включали: клинический анализ крови, общий анализ мочи; биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин, трансаминазы, общий холестерин, креатинин, мочевая кислота, СРБ, МНО), определение физико-химических свойств синовиальной жидкости.

Исследование синовиальной жидкости включало:

- макроскопическую оценку с описанием цвета, прозрачности, наличия осадка;
- измерение количества СЖ;
- определение физико-химических свойств жидкости;
- микроскопическое исследование нативного препарата, идентификацию кристаллов с помощью поляризационной микроскопии, определение цитоза, а также оценку синовиоцитограммы.

Изучали супернатант после центрифугирования СЖ (10 мин при 1000 об/мин. при 5-7°C), осадок использовали для поиска кристаллов в нативном препарате с применением поляризационного микроскопа, а также для оценки синовиоцитограммы в окрашенном мазке.

При макроскопической оценке и исследовании физико-химических свойств синовиальной жидкости определяли цвет синовиальной жидкости (в норме – светло-желтый), прозрачность, наличие осадка.

Вязкость СЖ оценивали с помощью вискозиметра. Использовали метод со стеклянной палочкой: стеклянную палочку опускали в СЖ, затем вынимали. Вязкость оценивали по длине муциновых нитей. Интенсивность вязкости зависит от концентрации кристаллов, степени полимеризации гиалуроновой кислоты и температуры.

Проводили микроскопическое исследование синовиальной жидкости, при этом выполняли подсчет клеток в нативной синовиальной жидкости в камере Горяева (цитоз), исследовали нативные препараты и препараты, окрашенные азур-эозином с подсчетом синовиоцитограммы. Для приготовления нативного препарата каплю СЖ наносили на предметное стекло, покрывали покровным стеклом. Для увеличения концентрации клеток осуществляли центрифугирование СЖ – 10 мин при 1000 об/мин. при 5-7°C. Из этого осадка готовили мазок. Снимали покровное стекло, аккуратно распределяли материал по предметному стеклу, высушивали, фиксировали и окрашивали препарат азур-эозином.

Оценивали наличие кристаллов в препарате, для их идентификации использовали метод поляризационной микроскопии при увеличении 300 – 500.

Подсчет синовиоцитограммы проводили аналогично подсчету лейкоцитарной формулы крови. В норме в СЖ преобладают клетки тканевого происхождения (синовиоциты и гистиоциты) – до 65%, лимфоциты составляют около 30%, а моноциты и нейтрофилы – 1-2%. Кроме этих клеток в СЖ при патологии могут быть обнаружены в небольшом количестве другие клетки крови: эозинофилы, базофилы, плазматические клетки. При патологии обнаруживаются синовиоциты – эпителиальные клетки диаметром 18-25 мкм, с различным ядерно-цитоплазматическим соотношением, которые содержат центрально или эксцентрично расположенные ядра круглой или овальной формы, мелко-глыбчатой или петливой структуры, окруженные широким ободком базофильной цитоплазмы.

Результаты исследования

Первый этап исследования был посвящен сравнительной оценке динамики клинических проявлений у больных ОА в зависимости от подхода к лечению. У большинства пациентов установлено снижение выраженности отека в области сустава после проведенного лечения, при этом у больных, в

лечении которых была использована ОТП, наблюдалось более выраженное уменьшение этого признака, снижение доли таких пациентов составило 94,3%, в то время как в группах пациентов, получавших только ГК или комбинированную терапию, частота отека снизилась на 52,4% и 77,8%, соответственно.

Отмечено было также снижение выраженности гиперемии и гипертермии в области сустава у большинства больных, при этом в группе пациентов, в лечении которых применяли ОТП, наблюдался более выраженный по сравнению с остальными группами регресс гиперемии в области пораженного сустава. Снижение данного показателя через месяц от начала наблюдения была более выраженным у пациентов, получавших ОТП и ГК (группа 2), однако, затем в отдаленном периоде отмечена более выраженная динамика проявлений гиперемии и гипертермии в области пораженного сустава у пациентов группы 3, получавших только ОТП.

Оценка ограничения движений в суставе у больных с ОА показала, что на фоне лечения во всех группах наблюдалась положительная динамика: увеличение доли больных без ограничения и с минимальным ограничением движений в пораженном суставе, снижение частоты ограничения движений более высокой степени. В группах больных, получавших PRP (1 и 2), изменения были более выраженными, чем в группе 1, при этом максимально выраженной была динамика у пациентов, получавших только обогащенную тромбоцитами плазму без гиалуроновой кислоты. Однако значимых межгрупповых различий во все сроки исследования выявлено не было.

Изучали также динамику проявлений болевого синдрома после лечения, оценивали локализацию боли, ее интенсивность и периодичность. Установлено, что через месяц после начала лечения во всех группах больных частота болевых ощущений в проекции надколенника снизилась, боли отмечала примерно половина пациентов, а через 1 год боли в проекции надколенника беспокоили менее 10% больных всех групп. При этом межгрупповых различий по динамике локализации болевого синдрома

обнаружено не было.

Если в начальные сроки максимальным было снижение интенсивности болевых ощущений у пациентов, получавших комбинированную терапию ОТП и ГК, то в конце наблюдения доля лиц, отмечавших отсутствие болей, была максимальной среди больных группы 3, получавших только обогащенную тромбоцитами плазму.

В динамике во всех группах наблюдалось снижение частоты болей при ходьбе, что было наиболее выраженным у пациентов, получавших только ОТП (группа 3), при этом частота болей при ходьбе у этих больных была достоверно ниже, чем в группах 1 и 2. Кроме того, в группах 2 и 3, то есть у пациентов, получавших ОТП, наблюдалось более выраженное (чем в группе 1) уменьшение частоты и выраженности болевых ощущений при физических нагрузках.

На следующем этапе работы оценивали динамику показателей шкал выраженности боли (ВАШ), индекса Лекена и показателя WOMAC. Исследование показало, что если в начале периода наблюдения снижение уровня ВАШ было более выраженным у больных, получавших комбинированное лечение (ОТП и ГК), то в отдаленном периоде максимальное уменьшение значения этой шкалы было отмечено у пациентов группы 3, получавших только инъекции ОТП.

Во всех группах больных с ОА была выявлена положительная динамика индекса Лекена, при этом у пациентов, получавших ОТП, как в группе 2, так и 3, снижение значения данного показателя было более выраженным, чем в группе сравнения. Максимально выраженным было уменьшение индекса Лекена у больных, получавших только ОТП.

Изучении динамики показателя WOMAC показало, что во всех группах больных была отмечена положительная динамика, средние уровни WOMAC, как через 6, так и через 12 месяцев после начала лечения, были достоверно ниже в группе 2 по сравнению с соответствующим уровнем в группах 1 и 3.

В целом результаты нашего исследования показали, что у большинства

больных с ОА после начала лечения наблюдалась положительная динамика показателей оценки их состояния по ВАШ, индексу Лекена и шкале WOMAC. При этом в группах пациентов, в лечении которых была использована ОТП, были отмечены более выраженные сдвиги, чем в группе сравнения, наиболее выраженным было улучшение состояния у больных, получавших только инъекции ОТП без ГК.

Следующий этап нашего исследования был посвящен анализу результатов инструментальных исследований. Оценка данных МРТ показала, что во всех трех группах у больных после начала лечения наблюдалось снижение частоты выявления синовита, в большей степени выраженное у пациентов, получавших комбинированную терапию ОТК и ГК. Через год после начала лечения максимально выраженные изменения показателя наблюдалась в группе 3 (ОТП), где синовит выявлялся менее чем у половины больных (45,7%), в группе 2 (ОТП+ГК) частота синовита через год после начала лечения составила 50%, в группе 1 (ГК) — 68,3%. В целом отдаленные результаты были лучше у пациентов, получавших ОТП без гиалуроновой кислоты, хотя значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Во всех группах больных до лечения и в последующие сроки по данным МРТ отмечалось преобладание второй стадии деструкции хряща, реже выявлялись 1 и 3 стадии деструкции. В дальнейшем в группе 1 частота выявления различных признаков деструкции хряща по данным МРТ существенно не изменилась.

Количество пациентов с установленными по результатам МРТ признаками деструкции хряща 3 стадии после лечения уменьшилось во всех группах больных. При этом, если в группах 1 и 2 эти изменения были незначительными, то у пациентов группы 3, получавших только ОТП, значение данного показателя снизилось с 34,3 % до начала лечения до 22,9 % через 12 мес.

Таким образом, оценка деструкции суставного хряща по данным МРТ у

больных с ОА, свидетельствовала о слабовыраженной положительной динамике показателя, которая подтверждалась уменьшением доли пациентов с более тяжелыми стадиями деструкции и увеличением частоты выявления первой стадии деструкции. Более выраженной была наблюдавшаяся динамика у пациентов, получавших только ОТП.

Оценка наличия внутрисуставного выпота по данным МРТ показала, что положительная динамика выявления этого признака наблюдалась во всех в исследуемых группах, более выраженным было снижение частоты его обнаружения в группах пациентов, получавших ОТП в комбинации с ГК или без нее. Однако значимых межгрупповых отличий по данному показателю отмечено не было.

Выполненное в рамках нашей работы УЗИ не выявило существенных сдвигов частоты обнаружения синовита, остеофитов и субхондрального склероза. Изменение частоты выявления деструкции различной стадии было сходным с результатами МРТ, при этом наблюдалось уменьшение частоты обнаружения третьей стадии этого процесса и увеличение доли больных с деструкцией хряща 1 стадии.

Заключительный этап нашей работы был посвящен изучению характеристик синовиальной жидкости. Установлено, что если до лечения осадок СЖ отмечался у 55-61 % больных, через 6 месяцев доля таких пациентов существенно снизилась в группе 2 – до 16,7 %, а у больных, в лечении которых была использована ОТП (группа 3), осадка в СЖ отмечено не было.

Оценка вязкости суставной жидкости больных с ОА показала в целом тенденцию к возрастанию этого показателя, при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было. Наблюдалось снижение плотности муцинового сгустка в динамике после лечения и уменьшение частоты наличия кристаллов в суставной жидкости. При этом у пациентов, в лечении которых использовалась ОТП, через 6 и 12 месяцев кристаллы в СЖ не выявлялись.

Наконец, анализ клеточного состава суставной жидкости у больных, в лечении которых использовали только ОТП, показал, что в динамике у этих пациентов отмечалось возрастание количества синовиоцитов и гистиоцитов относительно исходного уровня наряду со снижением количества лимфоцитов в суставной жидкости более чем в 4 раза по сравнению с исходным уровнем. Наблюдалось также выраженное уменьшение содержания в СЖ моноцитов и нейтрофилов – в 3-4 раза через 6 и 12 месяцев после лечения.

В результате исследователи продемонстрировали статистически значимое улучшение по показателям IKDC и ВАШ во всех группах лечения по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы. При этом состояние коленных суставов пациентов, которым были выполнены три инъекции ОТП, было значительно лучше, чем у пациентов других групп.

В целом доказанная клиническая эффективность и высокая безопасность наряду с простотой выполнения метода, позволяет рекомендовать его в лечении остеоартроза коленного сустава, как в специализированных отделениях стационаров, так и в амбулаторно-поликлинической травматолого-ортопедической практике. Применение PRP позволяет значительно улучшить показатели функционального состояния коленного сустава и качество жизни больных.

Выводы

1. Использование обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении остеоартроза коленного сустава характеризуется более выраженной клинической эффективностью у пациентов с 1 и 2 стадией, при трехкратном внутрисуставном введении с интервалом в 1 неделю, по сравнению с применением гиалуроновой кислоты, что проявляется снижением частоты выявления отека (в 8,4 раза), гипертермии (в 6,2 раза), гиперемии (в 4,7 раза) спустя 12 месяцев от начала лечения. Наиболее выраженная клиническая эффективность применения обогащенной тромбоцитами плазмы у пациентов

с остеоартрозом коленных суставов наблюдается при отсутствии выраженного синовита.

2. Изолированное применение ОТП в лечении остеоартроза коленного сустава характеризуется большей эффективностью в отдаленном периоде по сравнению с использованием только гиалуроновой кислоты, а также по сравнению с комбинированным использованием обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты.

3. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы способствует снижению болевых ощущений в коленном суставе и повышению функциональных возможностей больных остеоартрозом: доля пациентов с проявлениями болей при ходьбе снижается в 2,3-2,5 раза, болями при физической нагрузке – в 1,2-2,2 раза, а доля пациентов без ограничения движений увеличивается в 1,6-2,1 раза по сравнению с группами больных, в лечении которых использовали гиалуроновую кислоту. Динамика показателей состояния пациентов:

- снижением показателя визуально-аналоговой шкалы (в 1,6-1,9 раза);
- снижением индекса Лекена (в 1,3-1,4 раза);
- повышением значения показателя WOMAC (в 1,6-2 раза).

4. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы характеризуется следующей динамикой МРТ-признаков остеоартроза коленного сустава: уменьшением частоты выявления синовита в 1,1-1,5 раза и снижением выраженности деструкции суставного хряща – уменьшением доли больных с деструкцией 3 стадии в 1,4 раза.

5. Изменения синовиальной жидкости при лечении остеоартроза коленного сустава с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы проявляются:

- снижением частоты выявления осадка, кристаллов;
- повышением вязкости жидкости и плотности муцинового сгустка;
- увеличением количества синовиоцитов и гистиоцитов;
- уменьшением количества лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов.

Выявленные признаки в целом свидетельствуют о снижении активности воспаления в тканях сустава при применении данного метода.

6. Внутрисуставное применение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы характеризуется хорошей переносимостью и не сопровождается нежелательными явлениями. Применение локальной инъекционной терапии аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в виде двухнедельного курса из трех внутрисуставных инъекций приводит к лучшим результатам у пациентов с I рентгенологической стадией в сравнении с пациентами со II - III рентгенологическими стадиями.

Практические рекомендации

1. В качестве показаний к применению метода лечения с помощью аутологичной плазмы обогащенной тромбоцитами, целесообразно рассматривать:

- повреждения и заболевания хряща при остеоартрозе 1-2 стадии и травмах коленного сустава;
- заболевания и травмы сухожилий и связок (тендиниты, тенобурситы, тендовагиниты, энтезопатии; лигаментиты, эпикондилиты, стилоидит, трохантерит, фасциит);
- заболевания и травмы мышц (теномиозит, миозит).

2. Следует рекомендовать включение использования аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в стандарт лечения остеоартроза коленного сустава.

3. Режим применения метода в лечении остеоартроза коленного сустава: 3 инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы с интервалом 7 дней.

4. Метод лечения с применением аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы целесообразно использовать в работе врачей-травматологов-ортопедов в стационарах и амбулаториях для локальной терапии остеоартроза коленных суставов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лазишвили Г.Д., Затикян В.Р., Шукюр-Заде Э.Р., Корнаев А.С., Акматалиев К.И., **М.А. Данилов**. Актуальные вопросы хондропластики // **Вестник РГМУ**.-2013.-№3.-С.13-17.
2. Лазишвили Г.Д., Егиязарян К.А., Ратьев А.П., **Данилов М.А.** Применение обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении остеоартроза // **Московский хирургический журнал**.- 2015.-№5.-С.14-21.
3. Лазишвили Г.Д., Егиязарян К.А., Ратьев А.П., Акматалиев К.И., **Данилов М.А.**, Шпак М.А., Гаев Т.Г. Костная пластика – история и современность // **Московский хирургический журнал**. -2015.-№6.-С.6-10.
4. Лазишвили Г.Д., Егиязарян К.А., **Данилов М.А.** Исследование клинической эффективности применения обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении остеоартроза коленного сустава // **Кафедра травматологии и ортопедии**.-2016.-№1-С.10-15.
5. Лазишвили Г.Д., Егиязарян К.А., Ратьев А.П., **Данилов М.А.** Лечение остеоартроза коленных суставов с применением обогащенной тромбоцитами плазмы // Материалы III Конгресса Ассоциации травматологов и ортопедов г. Москвы с международным участием «Травматология и ортопедия столицы. Время перемен», г. Москва, 5-6 февраля 2016. –С.137-138.
6. Лазишвили Г.Д., Кузин В.В., Гордиенко Д.И., Страхов М.А., Дошлова Д.В., Шпак М.А., **Данилов М.А.**, Гаев Т.Г. Биотехнологии в лечении локальных хрящевых и костно-хрящевых дефектов мышечков бедренной кости // **Кафедра травматологии и ортопедии**.-2016.-№1.-С.40-44.
7. Лазишвили Г.Д., Егиязарян К.А., **Данилов М.А.** Лечение остеоартроза коленных суставов с применением обогащенной тромбоцитами плазмы в сравнении с гиалуроновой кислотой // Материалы конференции «Лечение артроза. Всё кроме замены сустава», г. Казань, 2016. -С.114-116.

8. Лазишвили Г.Д., Кузин В.В., Гордиенко Д.И., Страхов М.А., Дошлова Д.В., **Данилов М.А.**, Шпак М.А., Акматалиев К.И., Гаев Т.Г. Хирургическая коррекция локальных дефектов гиалинового хряща коленного сустава, прошлое и настоящее // **Хирургическая практика.**- 2016.-№1.-С.46-52.

9. Лазишвили Г.Д., Егиазарян К.А., Ахпашев А.А., **Данилов М.А.**, Страхов М.А., Гаев Т.Г. Клиническая эффективность применения обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении остеоартроза коленного сустава // Клиническая практика. – 2016.-№3. -С.-54-60.

Список основных сокращений:

ВАШ – визуально-аналоговая шкала;

ГК – гиалуроновая кислота;

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1;

МНО – международное нормализованное отношение;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты;

ОА – остеоартроз;

ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма;

ОФРФ – основной фактор роста фибробластов;

СЖ – синовиальная жидкость;

СРБ – С-реактивный белок;

СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста; ТФР – тромбоцитарный фактор роста;

ТФР-β – трансформирующий фактор роста-бета;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

ЭФР – эпидермальный фактор роста;

IKDC - International Knee Documentation Committee;

WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index.