

ДЕМКИН
Сергей Анатольевич

**АУТОЛОГИЧНАЯ ОБОГАЩЕННАЯ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМА
В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННОГО
СУСТАВА (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.15 – Травматология и ортопедия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара - 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Маланин Дмитрий Александрович

Официальные оппоненты:

Самодай Валерий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии

Кролевец Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры травматологии и ортопедии, лечебной физкультуры и спортивной медицины ФПК и ППС

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань

Защита диссертации состоится «___» февраля 2018 г. в __.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 201__ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Долгушкин Дмитрий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В конце XX – начале XXI века сложилась устойчивая тенденция роста заболеваемости и распространенности болезней опорно-двигательной системы как во всем мире, так и в России (Насонова Е.Л. 2009; Огарков О.Б. 2010; Петрунько И.Л. 2011; Отставнов С.С. 2013; Макарова М.В. с соавт. 2015). По данным Минздрава России, за период с 2008 по 2013 год рост заболеваемости составил 6,5 %, а за 2014 год – 8,5 %, что во многом обусловлено как общим снижением здоровья населения, так и изменением структуры возрастных групп, в частности старением населения (Петрунько И.Л. с соавт. 2010, 2011; Отставнов с соавт. 2013; Щербакова Е.М. с соавт. 2016).

Остеоартроз (ОА) составляет самую значительную часть (60–70 %) всех заболеваний опорно-двигательной системы, занимающих одно из ведущих мест в структуре первичной и общей заболеваемости населения России (Балабанова Р.М. 2013). Показатели временной и стойкой утраты трудоспособности при ОА оказались сопоставимыми с таковыми при сердечно-сосудистой патологии и выше, чем при любых других заболеваниях (Щербакова Е.М. 2016). Из года в год в России на высоком уровне остается количество пациентов, нуждающихся в эндопротезировании крупных суставов, которым выполняют около 300000 операций в год. При этом финансовые затраты, приходящиеся на одного человека, составляют до 178 000 рублей в год. (Петрунько И.Л. с соавт., 2011; Отставнов С.С. с соавт. 2013; Черный А.Ж. с соавт. 2015). Таким образом, распространенность и проблемы лечения пациентов с ОА имеют важное социально-экономическое значение.

Согласно данным эпидемиологических исследований, самой частой локализацией патологического процесса при деструктивно-дистрофических заболеваниях опорно-двигательной системы является коленный сустав (Светлова М.С. 2011; Зоткин Е.Г. с соавт. 2012; Балабанова Р.М. 2013; Hunter D. et. al 2007). В клинической практике врачей травматологов-ортопедов существующие в настоящее время методы лечения пациентов с гонартрозом зачастую не приводят к желаемым результатам. На высоком уровне остаются показатели временной и стойкой утраты трудоспособности. По данным Чёрного А.Ж. с соавт. (2015) с 2009 по 2015 гг. значительно возросло и количество проводимых в России операций эндопротезирования коленного сустава.

Основная цель современных подходов к лечению пациентов с гонартрозом направлена на уменьшение болевого синдрома, улучшение функции сустава и качества жизни с помощью фармакологических и нефармакологических консервативных методик, ряда инвазивных манипуляций и хирургических вмешательств. Существующие данные об

эффективности и целесообразности использования разных способов терапии характеризуются большим разнообразием и нередко приводят к полярности взглядов. Иными словами, на сегодняшний день отсутствует общедоступный высокоэффективный метод лечения пациентов с ОА коленного сустава (Кролевец И.В. с соавт 2012; Найманн А.И. с соавт. 2012; Балабанова Р.М. 2013; Andia I. et al. 2012).

Возможности управления биологическим потенциалом собственного организма пациентов и использования его в лечебном процессе находят подтверждение в ряде работ, посвященных применению аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП). Содержащиеся в альфа-гранулах тромбоцитов факторы роста могут одномоментно или постепенно выделяться в окружающие ткани, оказывая направленное воздействие на течение воспаления и репаративный процесс (Широкова Л.Ю. с соавт. 2012; Самодай В.Г. с соавт. 2015, 2016; Kon E. et al. 2011, 2012, 2015; Andia I. et al. 2012). В настоящее время активно идет изучение результатов внутрисуставного введения ОТП у пациентов с ОА коленного сустава. Существующие данные клинических исследований свидетельствуют о выраженном симптом-модифицирующем действии ОТП, что обуславливает тенденцию к расширению использования методики в лечении гонартроза. В тоже время остается невысоким доказательный уровень сведений экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих хондропротективное действие и структурно-модифицирующее влияние ОТП при ОА (Andia I. et al. 2012; Guner S. et al 2012; Kon E. et al. 2015; Riboh J.C. et al. 2016).

Обращают на себя внимание крайне немногочисленные данные, включающие противоречивые результаты сравнительных исследований использования аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы с другими средствами, такими как препараты гиалуроновой кислоты (ГК), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) при лечении пациентов с ОА коленного сустава (Kon E. et al. 2011; Filargo G. et al. 2012, 2015; Cezra F. et al. 2012; Forogh D. et al. 2015; Kazemi D. et al. 2015; Sadabad H.N. et al. 2016; Sanchez M. et al. 2016; Yin W.J. et al. 2016; Durant T.J. et al. 2017).

Степень разработанности темы исследования

Сохраняющаяся тенденция к расширению применения внутрисуставного введения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава существенно опережает накопление данных клинических и экспериментальных исследований, подтверждающих ее эффективность. (Широкова Л.Ю. с соавт. 2012; Самодай В.Г. с соавт. 2015, 2016; Andia I. et al. 2012; Guner S. et al 2012; Kon E. et

al. 2015; Riboh J.C. et al. 2016). Не решен вопрос о показаниях к применению, дозировке и кратности внутрисуставного введения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы, способах ее получения. В тоже время экспериментальные свидетельства, касающиеся хондропротективного действия и структурномодифицирующего влияния аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы немногочисленны, противоречивы, что и определило цель нашей работы (Milano G. et al. 2010; Andia I. et al. 2012; Koenig T. J. et al. 2014; Oliveira M.Z. et al. 2014; Rezende M.U. 2015; Kon E. 2015).

Цель исследования

Улучшить результаты консервативного лечения пациентов с остеоартрозом коленного сустава путем экспериментально обоснованного внутрисуставного введения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы.

Задачи исследования

1. Выявить структурные изменения и определить показатели активности металлопротеиназы -1 и металлопротеиназы-13 в гиалиновом хряще у крыс при моделировании остеоартроза коленного сустава в эксперименте.
2. Охарактеризовать гистологическую картину гиалинового хряща и показатели активности его металлопротеиназы-1 и металлопротеиназы-13 в группах животных после моделирования остеоартроза коленного сустава и внутрисуставной монотерапии аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмой, препаратом гиалуроновой кислоты и их совместного последовательного применения.
3. Разработать и обосновать возможность применения нового способа лечения пациентов с остеоартрозом коленного сустава.
4. Сравнить эффективность монотерапии аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмой и монотерапии препаратом гиалуроновой кислоты у пациентов с остеоартрозом коленного сустава I-II стадии;
5. Дать оценку результатам применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы у пациентов при поздних III-IV стадиях остеоартроза коленного сустава.
6. С позиции доказательной медицины оценить клинические исходы монотерапии аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмой у пациентов с остеоартрозом I-II и III-IV стадий.

Научная новизна результатов исследования

Впервые в эксперименте изучено влияние разных схем внутрисуставной терапии с применением аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы и препарата гиалуроновой кислоты на течение деструктивных процессов и показатели активности металлопротеиназы-1 и металлопротеиназы-13 в гиалиновом хряще при моделировании остеоартроза коленного сустава у крыс.

Впервые разработан новый способ лечения пациентов с остеоартрозом коленного сустава, заключающийся в последовательном применении аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы и препарата гиалуроновой кислоты (Патент РФ на изобретение № 2572447 от 10.01.2016).

Впервые с позиции доказательной медицины оценена эффективность применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы у пациентов на разных стадиях остеоартроза коленного сустава.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучение гистологической картины гиалинового хряща и показателей активности металлопротеиназы-1 и металлопротеиназы-13 на фоне экспериментального остеоартроза коленного сустава у крыс после применения аутологичной обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы и препарата гиалуроновой кислоты позволяет оценить их хондропротективное и репаративное действия.

Изучение применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы у пациентов с гонартрозом на разных стадиях позволяет оценить ее возможности купирования болевого синдрома и восстановления функции коленного сустава.

Разработанный способ лечения пациентов с гонартрозом, заключающийся в последовательном внутрисуставном введении аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы и препарата гиалуроновой кислоты, эффективно снижает болевой синдром и улучшает функцию коленного сустава.

Изучение применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы у пациентов с остеоартрозом коленного сустава на разных стадиях позволяет сделать вывод о клинической эффективности и безопасности методики.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных по результатам лечения пациентов с гонартрозом путем

внутрисуставного введения обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы, выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования.

Объектами экспериментального исследования стали половозрелые крысы линии «Wistar», а клинического исследования - пациенты с гонартрозом I-II и III-IV стадии по J. Kellgren, J. Lawrence (1957). В ходе эксперимента использованы морфологический, гистохимический и иммуногистохимический методы исследования. При клиническом исследовании проводили проспективное анкетирование пациентов в разные периоды времени с использованием оценочных шкал. Математическую обработку данных выполняли методами базисного статистического анализа на персональном компьютере с использованием программ «Excel Microsoft Office 2 (Microsoft, США) и «STATISTICA 6.0» (Stat Soft Inc., США).

Положения, выносимые на защиту

1. Морфологические изменения и динамика показателей активности металлопротеиназы-1 и металлопротеиназы-13 в гиалиновом хряще при моделировании остеоартроза у крыс после внутрисуставного введения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы свидетельствуют о её хондропротективном и репаративном эффекте.
2. Новый способ лечения, заключающийся в последовательном внутрисуставном применении аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы и препарата гиалуроновой кислоты, позволяет улучшить гистологическую картину суставного гиалинового хряща на фоне моделирования остеоартроза в эксперименте.
3. Применение монотерапии аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмой у пациентов с гонартрозом I-II стадии эффективно снижает выраженность болевого синдрома и улучшает функцию коленного сустава на протяжении 12 месяцев наблюдения, превышая практически в два раза аналогичные показатели при внутрисуставной монотерапии препаратом гиалуроновой кислоты.
4. Использование аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы у пациентов с гонартрозом III-IV стадии эффективно снижает выраженность болевого синдрома и улучшает функцию коленного сустава к 6 неделе с момента окончания курса лечения.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность научных выводов и положений основана на достаточном по количеству клиническом материале, современных методах исследования и статистической обработке данных. Полученные результаты исследования проанализированы с помощью традиционных методов описательной статистики с использованием вариационного, регрессионного, дисперсионного, системного многофакторного анализа с позиции доказательной медицины.

Апробация результатов исследования

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на Всероссийских научно-практических конференциях «Артромост» (Москва, 2013, 2015, 2016); Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 70-летию ГБУЗ СарНИИТО (Саратов, 2015); научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава, посвященной 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета (Волгоград, 2015), открытой научно-практической конференции в ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2016); XI–XII конгрессах Российского Артроскопического Общества (Москва, 2015, 2016), I Международном конгрессе ассоциации ревмоортопедов (Москва, 2017).

Внедрение результатов исследования

Предложенная методика внутрисуставного введения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы внедрена в клиническую практику ГБУЗ «Клиническая больница № 12», госпиталь ФКУЗ «МСЧ МВД России по Волгоградской области», ГБУЗ «Волгоградский областной клинический госпиталь ветеранов войн». Материалы диссертации внедрены в учебный процесс на кафедре травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии с курсом травматологии и ортопедии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи исследования, осуществлен подробный анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан план исследования. Диссертант лично проводил экспериментальное исследование на животных. Выполнял клиническое исследование. Автором проведен подробный анализ полученных результатов с последующей статистической обработкой данных, сформулированы обоснованные выводы и разработаны практические рекомендации.

Связь темы диссертации с планом основной научно-исследовательской работы университета

Диссертационная работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии с курсом травматологии и ортопедии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России «Аутологичная обогащенная тромбоцитами плазма в лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава», государственный регистрационный знак № 115030802138 от 08.03.2015.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.15 – Травматология и ортопедия, в частности, экспериментальной и клинической разработке методов лечения заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы и внедрении их в клиническую практику.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ в отечественной печати, из них 5 статей – в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций. Получен 1 патент РФ на изобретение.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 181 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Список литературы включает в себя 66 отечественных и 183 зарубежных источника. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами, 42 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн и характеристика объектов исследования

Дизайн работы включал выполнение доклинического и клинического этапов.

Экспериментальная часть рандомизированного проспективного исследования была выполнена в лаборатории кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России под руководством доктора медицинских наук, профессора

Л.Н. Роговой. Эксперимент проводили на 50 половозрелых крысах линии «Wistar» массой $250 \pm 2,2$ г. При работе с лабораторными животными соблюдали требования, изложенные в правилах лабораторной практики (GLP), «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), приказе МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики», Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977.

Животные были распределены на 5 групп по 10 особей в каждой, из них 2 группы были опытными и 3 – основными. Крысам первой опытной группы выполняли однократное введение внутрь коленного сустава 0,5 мл 0,9% раствора NaCl. Животным остальных 4 групп сначала моделировали остеоартроз (ОА) коленного сустава путем однократного внутрисуставного введения 0,5 мл 10% суспензии стерильного талька. Выделяли вторую опытную группу крыс, лечение которым далее не проводили.

Через 30 дней после моделирования ОА животным первой основной группы выполняли двукратное внутрисуставное введение 0,2 мл аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) с периодичностью 1 раз в 21 день. Животным второй основной группы трехкратно внутрисуставно вводили 0,2 мл препарата гиалуроновой кислоты (ГК) (1,6 % гиалуроната натрия со средней молекулярной массой 3600 кДа) с периодичностью 1 раз в 7 дней. Животным третьей основной группы последовательно внутрисуставно вводили ОТП и ГК: сначала 0,2 мл ОТП, а через 7 и 14 дней – 0,2 мл ГК. Все манипуляции были выполнены под общим обезболиванием с использованием препарата «Рометар».

Клинический этап исследования включал обследование и лечение пациентов, страдающих остеоартрозом коленного сустава I-II и III-IV стадий по J. Kellgren, J. Lawtence.

Анализировали результаты лечения 60 пациентов с ОА коленного сустава I-II стадии и 102 пациентов с ОА III-IV стадии, наблюдавшихся в травматолого-ортопедическом отделении ГУЗ КБ № 12 Волгограда и хирургическом отделении госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по Волгоградской области» за период с 2012 по 2016 г.

В работе использовали дизайн простого открытого рандомизированного проспективного исследования длительностью 12 месяцев при оценке результатов лечения пациентов с ОА I-II стадии и 9 недель – при оценке результатов лечения пациентов с ОА III-IV стадии. К критериям включения в исследование относили диагностированный ОА коленного сустава с выраженным болевым синдромом (40-80 баллов по ВАШ), недостаточную эффективность проведенного ранее лечения.

Среднестатистический профиль пациента с ОА I-II стадии выглядел следующим образом: женщина в возрасте $47,00 \pm 3,64$ года с индексом массы тела $28,50 \pm 0,92$,

страдающая первичным двусторонним гонартрозом II стадии в течение $2,00 \pm 0,36$ года. Среднестатистический профиль пациента с ОА III-IV стадии выглядел так: женщина в возрасте 65 ± 2 года с индексом массы тела выше 30, страдающая первичным двусторонним гонартрозом III стадии более 10 лет.

Пациенты, страдающие ОА I-II стадии, были разделены по случайному принципу на две группы, сравнимые между собой по основным параметрам (возраст, пол, индекс массы тела, продолжительность заболевания, индекс массы тела, показатели ВАШ, функционального индекса Лекена), ($p < 0,05$). Пациентам основной группы ОТП вводили трехкратно по 2 мл с частотой 1 раз в 3 недели. Больным из группы сравнения аналогичным образом трехкратно вводили по 2 мл препарата ГК с частотой 1 раз в неделю. После проведенного курса лечения пациентов наблюдали в течение 12 месяцев с повторными осмотрами через 1, 3, 6, 12 месяцев.

Пациентов с ОА III-IV стадии также разделили на две сравнимые между собой по основным параметрам группы. ОТП пациентам основной группы вводили трехкратно по 2 мл с частотой 1 раз в 3 недели. Больным из группы сравнения назначали лечение НПВС перорально и местно («Нимесулид» – 100 мг по 1–2 таблетки по требованию; мазь «Матарен-плюс» – втирание 2–3 раза в день). После проведенного курса лечения пациентов наблюдали с повторными осмотрами через 3, 6 и 9 недель.

Методы исследования

На доклиническом этапе обследование животных выполняли до и после моделирования ОА в течение одного месяца. Через месяц после последней внутрисуставной инъекции крыс выводили из эксперимента путем введения им летальной дозы препарата «Рометар», вычленили дистальный эпифиз бедренной кости для морфологического исследования. Полученные в ходе аутопсии препараты, включающие хрящевую ткань и субхондральную кость, фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина (рН 7,4) в течение 24 часов, проводили бескислотную декальцинацию в растворе этилендиаминтетраацетата натрия стандартной концентрации. После полного удаления из костной ткани минерального компонента выполняли гистологическую проводку по спиртам возрастающих концентраций, препараты заключали в парафин, после чего изготавливали срезы толщиной 6–8 микрон, окрашивая их гематоксилином и эозином, по Маллори.

Для выявления экспрессии матриксных металлопротеиназ использовали первичные поликлональные антитела к металлопротеиназе-1 (ММП-1), (ABclonal, Китай) и металлопротеиназе-13 (ММП-13), (Almabion, Россия). Иммуногистохимическое исследование проводили в соответствии с протоколами фирм-производителей антител с

использованием систем детекции «UltraVision» (LabVision, Великобритания) и хромогена диаминобензидина, используя протокол высокотемпературной демаскировки антигенов в миниавтоклаве «Pascal» (DakoCytomation, Дания). Достоверность полученных результатов мониторируют с помощью позитивных и негативных контролей антигенов, а также негативных контролей антител. Характер иммуногистохимической реакции оценивали визуально в баллах с учетом интенсивности окраски и определением удельного количества позитивно окрашенных клеток методами морфометрии с помощью системы анализа изображений. Фотопротоколирование микроскопических изменений производили с использованием комплекса, включающего микроскоп «Axio Scope» (Carl Zeiss, Германия) и цифровую фотокамеру «Power Shot» (Canon, Япония). Морфометрический анализ проводили с помощью программы «Видеотест-Морфо-4» (Россия), определяя толщину суставного хряща (L, мкм) и объемную долю хондроцитов по отношению к матриксу (ОД, %).

В рамках клинического этапа работы всем пациентам проводили клиническое, инструментальное и лабораторное обследование. Клиническое обследование включало оценку общего состояния; сбор и анализ жалоб, анамнеза; осмотр пациента; физикальное обследование коленного сустава. Лабораторное обследование включало выполнение стандартных клинических анализов крови и мочи. Рентгенографию коленных суставов проводили на аппаратах «РУМ-20» (Россия), «Serigraf CF» (Siemens, Германия) в переднезадней и боковой проекциях (с физиологической нагрузкой в ортопозиции каждой конечности по Rosenberg и без нагрузки). Стадию деструктивно-дистрофических изменений определяли по классификации J. Kellgren, J. Lawtence (1957).

Для оценки болевого синдрома у пациентов была использована ВАШ. Для оценки здоровья пациентов в исследовании был использован альгофункциональный индекс Лекена, рекомендованный EULAR (European League Against Rheumatism) в качестве критерия эффективности при проведении клинических исследований. Кроме этого респондентов опрашивали по шкале вербальной оценки эффективности лечения (ВШОЭЛ).

Полученные данные методов исследования подвергали статистической обработке. Выполняли математическое сопоставление показателей с аналогичным описанием закономерностей, проводили логический и математический анализ данных, их обобщение и системный многофакторный анализ величин изученных критериев. Для объективной сравнительной оценки ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов в группах исследования применяли принципы доказательной медицины (Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты доклинического исследования. Морфометрические параметры суставного гиалинового хряща (СГХ) у животных экспериментальных групп, спустя 1 месяц после проведения манипуляций, представлены в Таблице 1.

Таблица 1

Морфометрические параметры суставного гиалинового хряща у животных экспериментальных групп, спустя 1 месяц после проведения манипуляций

Экспериментальная группа	Параметры суставного гиалинового хряща	
	Толщина, мкм.	Объемная доля хондроцитов, %.
Опытная группа № 1	330,0 ± 17,3	13,7 ± 1,1
Опытная группа № 2	121,0 ± 20,4*	1,2 ± 0,6*
Основная группа № 1	275,0 ± 18,9**	18,4 ± 2,0**
Основная группа № 2	264,0 ± 21,3**	11,6 ± 1,2**
Основная группа № 3	268,0 ± 15,3**	12,7 ± 0,9**

Примечание. Значимость различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей: * – по отношению к опытной группе № 1; ** – по отношению к опытной группе № 2.

Данные по удельному числу иммунопозитивных хондроцитов и интенсивности экспрессии MMP-1 и MMP-13 хондроцитов суставного хряща, спустя 1 месяц после проведения манипуляций представлены в Таблице 2.

Таблица 2

Удельное число иммунопозитивных хондроцитов и интенсивность экспрессии MMP-1 и MMP-13 хондроцитов суставного хряща, спустя 1 месяц после проведения манипуляций

Экспериментальная группа	Первичные антитела			
	ММП – 1		ММП – 13	
	Удельное число (%)	Интенсивность экспрессии	Удельное число (%)	Интенсивность экспрессии
Опытная группа № 1	38,0 ± 2,1	+	36,0 ± 4,2	+
Опытная группа № 2	73,0 ± 3,2*	+++*	95,0 ± 2,1*	+++*
Основная группа № 1	82,0 ± 2,7**	+++**	97,0 ± 1,9**	+++**
Основная группа № 2	42,0 ± 4,0**	+++**	98,0 ± 3,4**	+++**
Основная группа № 3	94,0 ± 4,5**	+++**	98,0 ± 1,0**	+++**

Примечание. Значимость различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей: * – по отношению к опытной группе № 1; ** – по отношению к опытной группе № 2.

Проведенное исследование показало, что в опытной группе животных через 1 месяц после введения в сустав 0,5 мл физиологического раствора СГХ внутреннего мыщелка бедренной кости имел толщину $330,0 \pm 17,3$ мкм и характерное гистологическое строение. Объёмная доля хондроцитов в нем составляла $13,7 \pm 1,1$ %. Морфологические признаки деструктивно-дистрофических процессов в этой группе животных не выявляли. При проведении иммуногистохимического исследования удельное число хондроцитов, экспрессирующих ММП-1, составило $38 \pm 2,1$ %, а ММП-13 – $36 \pm 4,2$ %, на фоне минимальной интенсивности экспрессии изучаемых металлопротеиназ.

После моделирования ОА происходило уменьшение толщины СГХ до $121,0 \pm 20,4$ мкм ($p < 0,05$) и снижение объёмной доли хондроцитов до $1,2 \pm 0,6$ % ($p < 0,05$). По результатам иммуногистохимического исследования у крыс с экспериментальным ОА резко возросло удельное число хондроцитов, экспрессирующих ММП-1: до $73,0 \pm 3,2$ % ($p < 0,05$), а ММП-13 – до $95,0 \pm 2,1$ % ($p < 0,05$), при одновременном максимальном усилении их экспрессии.

После введения ОТП на фоне экспериментального ОА морфометрически было установлено увеличение толщины СГХ до $275,0 \pm 18,9$ мкм ($p < 0,05$) и увеличение объёмной доли хондроцитов до $18,4 \pm 2,0$ % ($p < 0,05$). Несколько увеличивалось количество хондроцитов, экспрессирующих ММП-1 – до $82,0 \pm 2,7$ % ($p < 0,05$) с сохранением количества клеток, экспрессирующих ММП-13, – $97,0 \pm 1,9$ % ($p < 0,05$). Умеренную экспрессию ММП-1 и выраженную экспрессию ММП-13 отмечали в хондроцитах поверхностной и переходной зон.

После введения ГК на фоне экспериментального ОА выявлено увеличение толщины СГХ до $264,0 \pm 21,3$ мкм ($p < 0,05$) и объёмной доли хондроцитов до $11,6 \pm 1,2$ % ($p < 0,05$). Количество хондроцитов, экспрессирующих ММП-1 снизилось до $42,0 \pm 4,0$ % ($p < 0,05$), без существенной динамики в отношении клеток, экспрессирующих ММП-13 – $98,0 \pm 3,4$ % ($p < 0,05$).

После последовательного введения ОТП и ГК на фоне экспериментального ОА констатировали увеличение толщины СГХ до $268,0 \pm 15,3$ мкм ($p < 0,05$) и объёмной доли хондроцитов до $12,7 \pm 0,9$ % ($p < 0,05$). При иммуногистохимическом исследовании количество хондроцитов, экспрессирующих ММП-1, составило $94,0 \pm 4,5$ % ($p < 0,05$), а хондроцитов, экспрессирующих ММП-13, – $98,0 \pm 1,0$ % ($p < 0,05$). Определяли умеренную экспрессию ММП-1 и выраженную экспрессию ММП-13 в большинстве хондроцитов поверхностной, переходной и базальных зон.

Таким образом, в ходе моделирования экспериментального ОА коленного сустава формировались грубые деструктивно-дистрофические изменения в СГХ внутреннего мыщелка бедренной кости, заключающиеся в снижении его толщины, объемной доли хондроцитов, выраженном нарушении тинкториальных свойств матрикса хрящевой ткани, с резким повышением показателей активности ММП-1 и ММП-13. Применение монотерапии ОТП, ГК, а также последовательное введение ОТП и ГК оказывало положительное влияние на течение экспериментального ОА коленного сустава, проявляемое в увеличении толщины СГХ, объемной доли хондроцитов, улучшении тинкториальных свойств матрикса хрящевой ткани, снижении показателей активности ММП-1 в большей степени выраженное после внутрисуставного введения ОТП. Следует отметить, что ни один из способов не повлиял на показатели активности ММП-13.

Обоснование применения нового способа лечения пациентов с остеоартрозом коленного сустава

Успешное, доказанное в эксперименте, применение комбинации ОТП и препарата ГК для лечения остеоартроза, подтолкнуло нас к созданию и разработке нового способа лечения пациентов с ОА коленного сустава (Патент РФ на изобретение № 2572447 от 10.01.2016).

Способ заключается в осуществлении пациенту внутрисуставной инъекции ОТП, дополнительно к которой не ранее, чем через неделю, дважды с периодичностью в одну неделю вводят один из препаратов гиалуроновой кислоты.

Приготовление и введение ОТП в коленный сустав пациентов осуществляли в условиях перевязочного кабинета. Начинали с забора 40 мл цельной крови из локтевой вены, которую из шприца сливали в герметично закрывающуюся стерильную пластиковую полупрозрачную ёмкость, добавляли 10 мл 5%-го раствора цитрата натрия в соотношении 1:4 с цельной кровью и помещали в центрифугу «RotoFix 32A» (Hettich, Германия) с соответствующим противовесом. Первое центрифугирование проводили в течение 10 мин со скоростью 1 800 об./мин, затем забирали 20 мл надосадочной жидкости и помещали в другую аналогичную стерильную ёмкость. После второго центрифугирования со скоростью 3 400 об./мин в течение 10 мин удаляли 15 мл надосадочной жидкости и растворяли выпавшие в осадок форменные элементы в оставшейся плазме. Плазму извлекали со дна ёмкости с помощью шприца и добавляли к ней 0,1 мл 10%-го раствора хлорида кальция с целью активации тромбоцитов. Для определения концентрации последних забирали 1,5 мл полученной ОТП, 2 мл предназначались для введения в коленный сустав.

Новый способ показан к применению у пациентов с ОА коленного сустава III-IV стадии, получающих длительно обезболивающие препараты, а также у пациентов, которые не могут получать лечение НПВС в силу сопутствующей патологии. Также новый способ можно

применять у пациентов, которым предполагается выполнение эндопротезирования коленного сустава с целью отмены приема НПВС в течение длительного времени и снижения рисков наступления осложнений после оперативного вмешательства.

Результаты экспериментального исследования позволили разработать нам данный способ для применения в клинике. Оценка его эффективности станет задачей наших последующих исследований. При этом применение монотерапии ОТП в экспериментальном исследовании показало аналогично высокий результат, поэтому для дальнейшей сравнительной оценки эффективности лечения в клиническом исследовании у пациентов основных групп с ОА I-II и III-IV стадий мы применяли именно монотерапию ОТП.

Результаты обследования и лечения пациентов с гонартрозом I–II стадии

Визуальная шкала оценки эффективности лечения через 1 месяц после введения ОТП показала, что 3,3 % пациентов считали достигнутый результат слабым, 23,3 % – удовлетворительным, а 73,3 % – хорошим ($p < 0,05$). К 3-му месяцу наблюдений становилось очевидным некоторое ухудшение относительно первоначальной субъективной оценки эффективности лечения с последующим продолжающимся постепенным ухудшением к 6-му месяцу наблюдений: количество слабых результатов возросло до 13,3 %, удовлетворительных – до 33,3 %, соответственно количество хороших результатов снизилось до 50 % без существенных изменений к 1-му году наблюдений. Подобная динамика имела место и с результатами лечения пациентов из группы сравнения, которым внутрисуставно вводили препарат ГК (Рисунок 1).

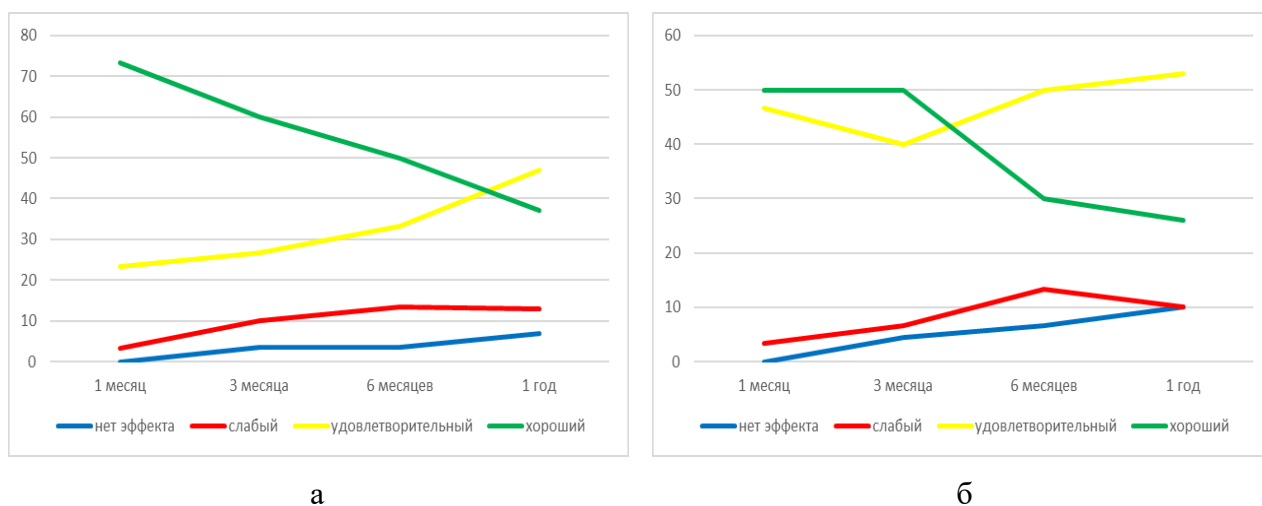


Рисунок 1. Вербальная оценка эффективности лечения пациентов с ОА I-II стадии основной группы (а) и группы сравнения (б) в динамике

Опрос пациентов основной группы по ВАШ через 1 месяц после введения ОТП показал существенное снижение интенсивности болевого синдрома с исходных $50,76 \pm 5,22$ до

$9,6 \pm 2,41$ баллов ($p < 0,05$). Положительная динамика в отношении боли продолжала сохраняться до 3 месяцев наблюдения, а к 6 месяцам показатели несколько ухудшались с последующей отрицательной динамикой до $24,5 \pm 4,8$ баллов ($p < 0,05$) к 1-му году наблюдений. Несколько меньшее снижение интенсивности болевого синдрома по ВАШ отмечали у пациентов из группы сравнения после внутрисуставного введения препарата ГК. Спустя 1 месяц показатели шкалы демонстрировали положительную динамику и уменьшались с $47,6 \pm 5,99$ до $19,83 \pm 5,82$ баллов ($p < 0,05$), практически не имели изменений через 3 месяца наблюдения и постепенно ухудшались к 6-му месяцу – до $29,13 \pm 7,73$ баллов ($p < 0,05$), а к 1-му году наблюдения – до $32,66 \pm 6,93$ баллов ($p < 0,05$).

По прошествии 1 месяца после введения ОТП пациентам основной группы индекс Лекена уменьшался почти в 3 раза – с $10,66 \pm 1,61$ до $3,93 \pm 0,54$ баллов ($p < 0,05$), а затем через 3 и 6 месяцев, 1 год постепенно увеличивался до $5,3 \pm 0,6$ баллов ($p < 0,05$). В группе сравнения введение препарата ГК приводило к двукратному уменьшению индекса Лекена через 1 месяц наблюдения. Снижение показателей с $9,9 \pm 1,6$ до $4,46 \pm 0,64$ баллов ($p < 0,05$) сохранялось без достоверных изменений до 3 месяцев, а в последующем изменялось на их увеличение до $6,5 \pm 0,47$ баллов ($p < 0,05$) к 1-му году наблюдения (Рисунок 2).

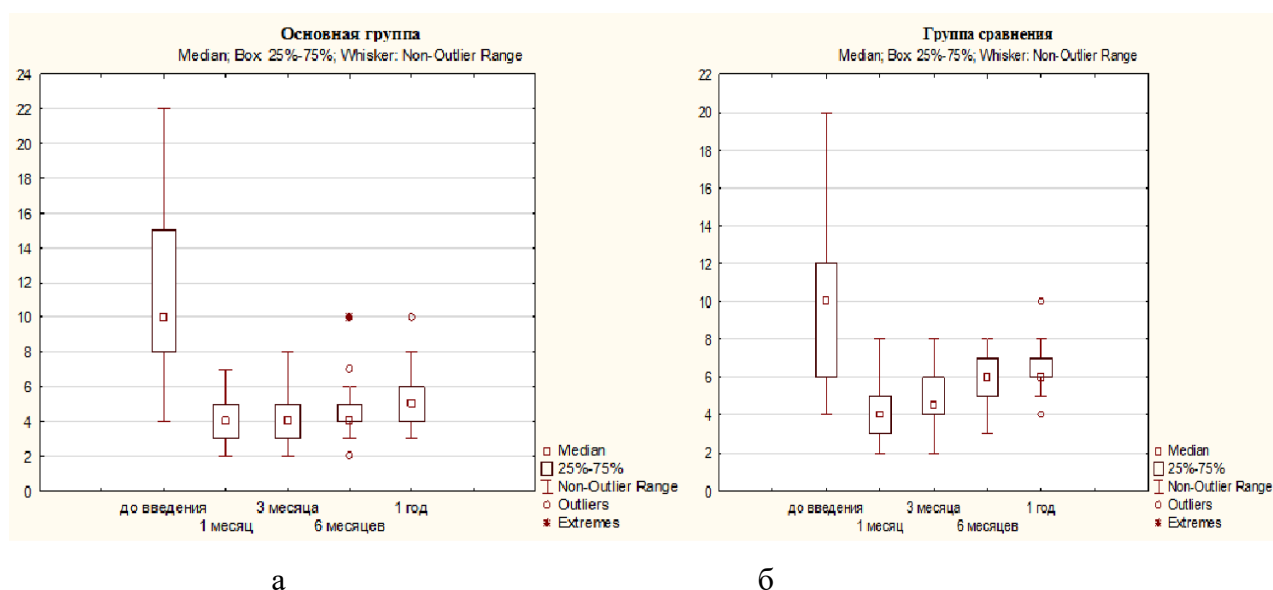


Рисунок 2. Динамика индекса тяжести гонартроза I-II стадии по шкале Лекена у пациентов основной группы (а) и группы сравнения (б)

Лечение ОТП или препаратом ГК не оказывало влияния на течение сопутствующих ОА заболеваний других органов и систем. Приверженность к лечению ОА ОТП или ГК оказалась одинаково высокой в обеих клинических группах – полный курс внутрисуставных инъекций прошли все пациенты из основной группы и группы сравнения.

Результаты обследования и лечения пациентов с гонартрозом III–IV стадии

По ВШОЭЛ через 3 недели после монотерапии ОТП 30 пациентов (57,9 %) из основной группы указывали на удовлетворительный и хороший результаты, количество которых достоверно возросло к 9-й неделе наблюдения, после второго и третьего введения ОТП – на 18,4 % ($p < 0,05$). В группе сравнения число пациентов, отметивших положительный эффект от лечения препаратами из группы НПВС в указанные сроки, увеличилось с исходных 12 (24,31 %) только на 5 % (Рисунок 3).

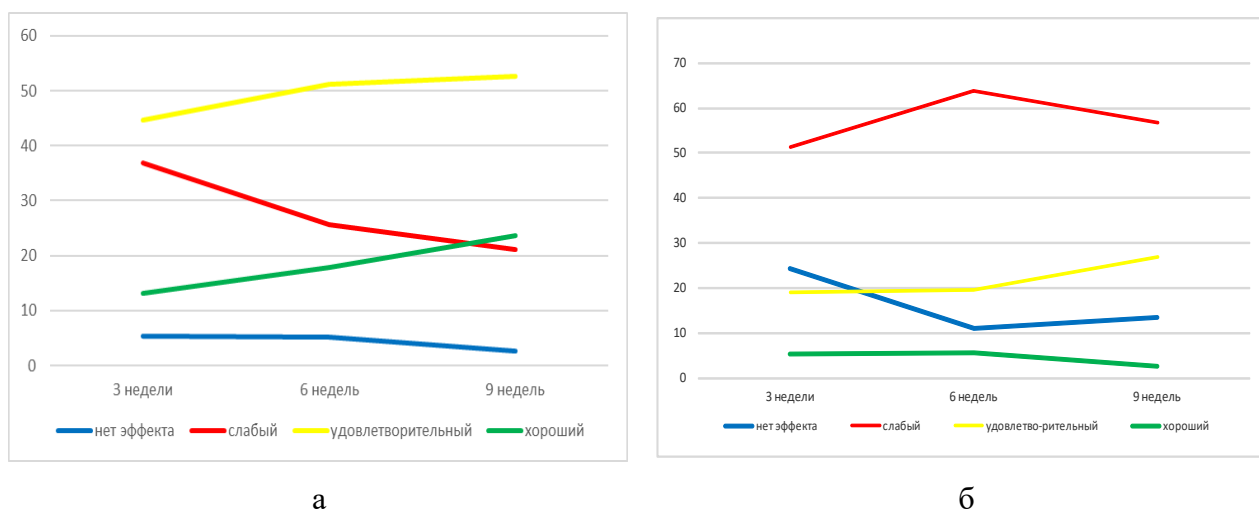


Рисунок 3. Вербальная оценка эффективности лечения пациентов с ОА III-IV стадий основной группы (а) и группы сравнения (б) в динамике

По ВАШ у пациентов, получавших внутрисуставное введение ОТП, наблюдали постепенное снижение интенсивности болевого синдрома с $67,21 \pm 2,74$ до $36,87 \pm 3,01$ мм ($p < 0,05$) после лечения ОТП к 9-й неделе наблюдения. Причем наибольший эффект с уменьшением оценки по ВАШ до $34,89 \pm 3,17$ мм ($p < 0,05$) был достигнут через 6 недель монотерапии ОТП. В группе сравнения наиболее значимое снижение интенсивности боли с $65,64 \pm 3,49$ до $42,70 \pm 2,77$ мм ($p < 0,05$) имело место по прошествии 6 недель после применения НПВС оставалось практически неизменным к 9-й неделе наблюдения.

Оценка индекса тяжести гонартроза по шкале Лекена у пациентов основной группы свидетельствовала о некотором улучшении функциональных возможностей коленного сустава после введения ОТП. Индекс Лекена имел тенденцию к снижению от 3 к 9 неделе наблюдения с $13,35 \pm 0,60$ до $7,66 \pm 0,64$ баллов ($p < 0,05$) к 9-й неделе наблюдения. Положительная динамика общего показателя была связана, главным образом, с уменьшением выраженности болевого синдрома как во время движений, так и в покое. Наиболее заметное снижение индекса Лекена, как и в случае оценки с помощью ВАШ, было достигнуто через 6 недель после монотерапии ОТП. Следует отметить, что 41 пациент (78,8%) полностью отказались от приема НПВС.

У пациентов из группы сравнения изменение индекса тяжести гонартроза происходило более равномерно, чем в основной группе. С 3-й по 9-ю неделю наблюдения индекс Лекена уменьшался с $13,50 \pm 0,41$ до $7,43 \pm 0,39$ баллов ($p < 0,05$) (Таблица 3).

Таблица 3

Оценка результатов лечения пациентов с гонартрозом III- IV стадии по шкале Лекена

Клинические группы	До лечения	3 недели	6 недель	9 недель
Основная группа (ОТП)	$13,35 \pm 0,60$	$9,70 \pm 0,82^{**}$	$7,56 \pm 0,56^{*}$	$7,66 \pm 0,64^{*}$
Группа сравнения (НПВС)	$13,50 \pm 0,41$	$9,54 \pm 0,56^{*}$	$7,84 \pm 0,42^{*}$	$7,43 \pm 0,39^{*}$

Примечание. Значимость различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей: * – по отношению к выборке до лечения; ** – по отношению к группе сравнения.

Оценка эффективности лечения пациентов с остеоартрозом коленного сустава I-II и III-IV стадии с позиции доказательной медицины

После стабилизации показателей оценочных шкал приступали к анализу клинических исходов заболевания с позиции доказательной медицины. Первоначально составленные ранжированные вариационные ряды, состоящие из показателей шкалы Лекена, были разбиты по группам, согласно общепринятой градации: слабая боль – 1–4 балла; средняя боль – 5–7 баллов; выраженная боль – 8–10 баллов; значительно выраженная боль – 11–12 баллов; резко выраженная боль >12 баллов. За благоприятный исход принимали результат лечения пациентов, сопровождавшийся улучшением исходных показателей шкалы Лекена через группу и выше на момент стабилизации показателей шкалы Лекена. В случае если значения располагались в той же или рядом расположенной группе по отношению к исходному уровню, то такой исход считали неблагоприятным.

После применения ОТП и препаратов ГК у пациентов с остеоартрозом коленного сустава I-II стадии показатели шкалы Лекена стабилизировались уже к первому месяцу наблюдения: достигли своих минимальных значений и существенно не подверглись достоверным изменениям в течение 12 месяцев наблюдения. Благоприятные исходы лечения пациентов путем внутрисуставного введения ОТП через 1 месяц зарегистрированы у 21 пациента, в то же время после применения препарата ГК только у 17 пациентов.

На основании полученных числовых данных рассчитаны следующие показатели доказательной медицины и их 95%-й доверительный интервал. Внутрисуставное введение ОТП позволило снизить относительный риск развития неблагоприятного исхода на 30,8 % (относительный риск – 0,692; доверительный интервал – 0,350–1,370). Повысить относительный риск благоприятного исхода на 123,5 % (относительная польза – 1,235; доверительный интервал – 0,836–1,826). Увеличить вероятность благоприятного исхода в

1,784 раза (отношение шансов – 1,784; доверительный интервал – 0,616–5,169). Число пациентов, которых необходимо лечить каждым исследуемым способом для предотвращения неблагоприятного исхода у одного больного, оказалось равным 7,5.

После применения ОТП у пациентов с остеоартрозом коленного сустава III-IV стадии благоприятные исходы лечения пациентов путем внутрисуставного введения ОТП через 9 недель после оценки показателей шкалы Лекена отмечены у 37 пациентов, в то же время в группе сравнения положительного результата удалось достичь только у 22 пациентов.

На основании полученных числовых данных рассчитаны следующие показатели доказательной медицины и их 95%-й доверительный интервал. Внутрисуставное введение ОТП у пациентов с гонартрозом III–IV стадии по сравнению с пероральным или местным применением НПВС позволило снизить относительный риск развития неблагоприятного исхода на 50% (снижение относительного риска – 0,5; доверительный интервал – 0,307–0,813). Повысить относительный риск развития благоприятного исхода на 68,2 % (относительная польза – 1,682; доверительный интервал – 1,172–2,414). Увеличить вероятность развития благоприятного исхода в 3,364 раза (отношение шансов – 3,364; доверительный интервал – 1,490–7,591). Число пациентов, которых необходимо лечить каждым исследуемым способом для предотвращения неблагоприятного исхода у одного больного, оказалось равным 3,467 человек.

Полученные результаты исследования убедительно доказывают преимущество лечения пациентов путем внутрисуставного введения ОТП по сравнению с НПВС. Применение ОТП у пациентов с остеоартрозом коленного сустава III–IV эффективно снижает болевой синдром у улучшает функцию коленного сустава в течение 9 недель наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Моделирование остеоартроза коленного сустава у крыс в эксперименте сопровождается снижением толщины суставного гиалинового хряща до $121,0 \pm 20,4$ мкм, объемной доли хондроцитов до $1,2 \pm 0,6\%$; значимым увеличением удельного числа хондроцитов, экспрессирующих ММП-1 до $73,0 \pm 3,2\%$ и ММП-13 до $95,0 \pm 2,1\%$ с выраженной интенсивностью их экспрессии (+++).

2. Применение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы по сравнению с монотерапией препаратом гиалуроновой кислоты, а также их совместным применением, обладает наиболее выраженным хондропротективным действием, проявляющимся увеличением толщины суставного гиалинового хряща до $275,0 \pm 18,9$ мкм, объемной доли хондроцитов до $18,4 \pm 2,0\%$, снижением интенсивности экспрессии ММП-1 до ++, на фоне

возрастания числа клеток, экспрессирующих ММП-1 до $82,0 \pm 2,7\%$ и неизменно высокого уровня показателей активности ММП-13.

3. Разработан и обоснован в эксперименте на животных новый способ лечения остеоартроза коленного сустава, заключающийся в последовательном внутрисуставном введении аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы и препарата гиалуроновой кислоты.

4. Внутрисуставное введение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава I–II стадии позволяет уже через 1 месяц после окончания лечения уменьшить выраженность болевого синдрома до $9,6 \pm 2,41$ балла по ВАШ и улучшить функцию коленного сустава до $3,93 \pm 0,54$ балла по шкале Лекена, что почти в два раза эффективнее результатов монотерапии препаратом гиалуроновой кислоты, и сохранить эти результаты на протяжении 12 месяцев наблюдений за пациентами.

5. Применение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении больных с остеоартрозом коленного сустава III–IV стадии позволяет уменьшить выраженность болевого синдрома до $34,89 \pm 3,17$ баллов по ВАШ, улучшить функцию коленного сустава до $7,56 \pm 0,56$ балла по шкале Лекена к 6 неделе после окончания курса лечения.

6. Использование обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава I–II стадии позволило снизить относительный риск неблагоприятного исхода на 30,8%, увеличить относительную пользу на 123,5%; у пациентов с остеоартрозом коленного сустава III–IV стадии снизить относительный риск неблагоприятного исхода на 50%, увеличив относительную пользу на 68,2%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Монотерапию путем внутрисуставного введения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы целесообразно применять у пациентов с остеоартрозом коленного сустава I–II стадии с выраженным болевым синдромом (более 30 баллов по ВАШ), с эпизодами обострения заболевания на фоне проводимого лечения.

2. У пациентов, страдающих остеоартрозом коленного сустава III–IV стадии, внутрисуставное введение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы необходимо применять при выраженном болевом синдроме (более 40 баллов по ВАШ) для отмены постоянного приема НПВС ввиду сопутствующей патологии, или же в качестве подготовки к реконструктивным операциям на коленном суставе.

3.Новый способ лечения остеоартроза коленного сустава, заключающийся в последовательном внутрисуставном введении аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы и, не ранее чем через неделю двукратном введении препарата гиалуроновой кислоты целесообразно применять для улучшения результатов консервативного лечения пациентов с остеоартрозом коленного сустава III-IV стадии.

4.Для снижения риска развития возможных осложнений, проявляющихся в усилении болевого синдрома, развития синовита, аутологичную обогащенную тромбоцитами плазму необходимо вводить в сустав не чаще 1 раза в 3 недели в объеме, не превышающим 2 мл.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие экспериментальные исследования морфологической картины структур коленного сустава на фоне экспериментального остеоартроза, динамики активности металлопротеиназ, тканевых ингибиторов металлопротеиназ в разные периоды времени после применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы, препарата гиалуроновой кислоты, их комбинаций, позволили ли бы значительно расширить сведения влиянии методик на течение заболевания и создать новые высокоэффективные способы лечения пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Клинические исследования, направленные на изучение последовательного применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы и препарата гиалуроновой кислоты у пациентов с остеоартрозом коленного сустава III-IV стадии, позволят разработать более эффективный и безопасный способ уменьшения болевого синдрома, некоторого улучшения функции сустава и качества жизни на период подготовки пациентов к хирургическому лечению. Несомненный интерес с точки зрения восстановления синовиальной среды сустава, улучшения репаративных процессов в тканях и сокращения периода реабилитации представляет изучение возможностей применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы у пациентов, перенесших несложные артроскопические и реконструктивно-пластические операции на коленном суставе.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИСЕРТАЦИИ

1.Металлопротеиназы 1 и 13 как маркеры деструктивно-пролиферативного процесса суставного хряща при экспериментальном остеоартрозе / С. А. Демкин, Д. А. Маланин, Л. Н. Рогова, Г. Л. Снигур, Н. В. Григорьева, К. В. Байдова / Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2017. - №1(61). - С. 69-73.

2.Металлопротеиназа 1 и 13 как маркеры хронизации деструктивно-пролиферативного воспалительного процесса в тканях суставного гиалинового хряща при экспериментальном остеоартрозе / С.А. Демкин, К.В. Байдова, Н.П. Стецкий, Н.В. Емельянов // В сборнике материалов 74-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», Изда-во ВолгГМУ, - 2016. С. 19.

3.Морфогенез гиалинового хряща коленного сустава на фоне внутрисуставного введения обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы и/или препарата гиалуроновой кислоты у крыс с экспериментальным остеоартрозом / С.А. Демкин, Д.А. Маланин, Л.Н. Рогова, Г.Л. Снигур, Н.В. Григорьева, К.В. Байдова // Травматология и ортопедия России. - 2016. - Т. 22. - № 4. - С. 76-87.

4.Морфологические изменения суставного гиалинового хряща при моделировании остеоартроза и его фармакологическая коррекция / К.В. Байдова, П.С. Джайдеокар, С.А. Демкин, Д.А. Маланин // материалы XI Международной XX Всероссийской Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. -М., - 2016. - С. 325.

5.Морфологические изменения суставного гиалинового хряща при моделировании остеоартроза и его фармакологической коррекции /С.А. Демкин, Д.А. Маланин, Л.Н. Рогова, Г.Л. Снигур, К.В.Байдова/ В сборнике: Травматология и ортопедия в России: традиции и инновации. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 70-летию СарНИИТО. - 2015. - С. 77-79.

6.Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазмы в лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава II стадии / Д.А. Маланин, С.А. Демкин, М.В. Демещенко, К.В. Байдова // Гений ортопедии. - 2017. - Т. 23. - № 1. - С. 44-51.

7.Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма и нестероидные противовоспалительные средства в лечении пациентов с деформирующим остеоартрозом коленного сустава III стадии / С.А. Демкин, Д.А. Маланин., М.В. Демещенко // Медицинский вестник МВД. - 2015. - Т. LXXVIII.- № 5 (78). - С. 22-26.

8.Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с гонартрозом III стадии / Д.А. Маланин, В.В. Новочадов, С.А. Демкин, М.В. Демещенко, Д.И. Данилов// Травматология и ортопедия России. - 2014. - № 3 (73). - С. 52-59.

9. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава: современное стояние вопроса / С.А. Демкин, Д.А. Маланин, Л.Н. Рогова, М.В. Демещенко // Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2013. - № 4 (40). - С. 7-9.

10. Опыт применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы крови в лечении пациентов с гонартрозом III стадии / Д.А. Маланин, Л.Н. Рогова, С.А. Демкин, М.В. Демещенко // В сборнике: Актуальные проблемы современной ревматологии. Сборник научных работ. под редакцией А. Б. Зборовского. Волгоград. - 2013. - С. 56-57.

11. Сравнительная оценка эффективности лечения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмой и нестероидных противовоспалительных средств в лечении пациентов с гонартрозом III стадии / Д.А. Маланин, М.В. Демещенко, С.А. Демкин // В сборнике: Сборник трудов научно-практической конференции профессорско преподавательского коллектива, посвященной 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета. - 2015. - С. 206-209.

12. Экспериментальная модель остеоартроза коленного сустава у крыс на фоне внутрисуставного введения обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы / С. А. Демкин, Д. А. Маланин, Л. Н. Рогова, Г. Л. Снигур, Н. В. Григорьева, К. В. Байдова // Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2016. - №1(49). - С. 28-31.

13. Сравнительная оценка эффективности лечения пациентов с остеоартрозом коленного сустава II стадии обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмой и препаратом гиалуроновой кислоты / С.А. Демкин, К.В. Байдова, Н.П. Стецкий, Н.В. Емельянов // Материалы XI Международной XX Всероссийской Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых», М., - 2016. - С. 358.

Патент

1. Способ лечения остеоартроза коленного сустава. Патент РФ на изобретение №2572447 от 27.11.2015 / Д.А. Маланин, Л.Н. Рогова, С.А. Демкин, М.В. Демещенко; Государственное бюджетное высшего профессионального образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Заявка №2014120777/14; приоритет от 22.05.2014. Зарегистрировано 27.11.2015. Бюллетень № 33