
НОВЫЕ МЕТОДЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ

С. Р. Самусев**, Д. А. Маланин*, В. В. Новочадов, А. А. Беликов

ВолГМУ, ВНЦ РАМН и АВО*, МУЗ КБ № 12**

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВИСКОСАППЛИМЕНТАРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ГОНАРТРОЗОМ

УДК 616.728.3 — 007.248 — 085.547.995.15

Исследование посвящено оценке эффективности включения вискосаплиментарной терапии в протокол комплексного лечения (хирургического и консервативного) остеоартроза коленного сустава у 50 пациентов. С помощью метода клиновидной дегидратации и балльных шкал проведена корреляция положительных клинических результатов с динамическими изменениями кристаллографической картины синовиальной жидкости в процессе лечения.

Ключевые слова: гонартроз, остеоартроз коленного сустава, кристаллография, вискосаплиментарная терапия.

Улучшению функциональных исходов лечения при остеоартрозе (ОА) коленного сустава способствует рекомендованная в 2003 г. EULAR вискосаплиментарная терапия, направленная на восстановление смазывающих, амортизирующих и защитных свойств синовиальной жидкости [6]. Клиническую эффективность вискосаплиментарной терапии связывают также с воздействием на ряд патогенетических факторов: блокадой протеолитических ферментов, усилением эндогенного синтеза гиалуроновой кислоты синовиоцитами, воздействием на нервные окончания синовиальной оболочки, мембрана которой становится менее подверженной влиянию провоспалительных ферментов [4]. Предполагаемый хондропротективный эффект препаратов этой группы пока не нашел убедительного подтверждения в экспериментальных и клинических исследованиях.

В настоящее время известно около 20 препаратов, которые можно отнести к заменителям или «протезам» синовиальной жидкости. Подавляющее большинство из них получены на основе гиалуроновой кислоты, но отличаются по молекулярной массе как между собой, так и с нормальной синовиальной жидкостью [5, 7, 8]. Сравнительная оценка их физико-химических свойств и динамики этих показателей в ходе лечения позволила бы существенно расширить наши представления о меха-

низмах симптом-модифицирующего действия данных препаратов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Улучшение результатов лечения больных с остеоартрозом коленного сустава путем включения в комплексные лечебные мероприятия вискосаплиментарной терапии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили наблюдения за пациентами с ОА коленного сустава, пунктаты синовиальной жидкости, полученные в ходе диагностических и лечебных манипуляций до начала лечения и в разные его сроки, образцы препаратов, применяемых для вискосаплиментарной терапии. В проспективное контролируемое исследование были включены 50 пациентов (18 мужчин, 32 женщины) с гонартрозом I—II стадии ($n = 35$) и III стадии ($n = 15$), удовлетворявшие критериям включения (табл. 1). Средний возраст больных составлял 62,2 года.

Диагноз устанавливался на основании классификационных критериев остеоартроза коленного сустава ACR, клинических диагностических критериев R. Altman и рентгенологических изменений по I. Kellgren, I. Lawrence [2]. Средняя продолжительность заболевания составляла 11,7 лет (от 3 до 30 лет).

Все пациенты были разделены на две группы, сравнимые между собой по основным физиологическим и клиническим показателям (табл. 2).

ТАБЛИЦА 1

Критерии включения и исключения из исследования

Критерии включения	Критерии исключения
Выраженный болевой синдром (интенсивность боли при ходьбе соответствует 30 мм и более по визуально-аналоговой шкале (ВАШ))	Невыраженный болевой синдром (боль при ходьбе менее 30 мм по ВАШ)
Возраст: 40 лет и старше	
Рентгенологические изменения по I. Kellgren, I. Lawrence I–II–III стадии	Вторичный гонартроз
Функциональный индекс Lequesne больше 4 и менее 11 баллов	Функциональный индекс Lequesne менее 4 и более 11 баллов
Отсутствие эффекта или недостаточная эффективность ранее проведенного комплексного консервативного лечения	

ТАБЛИЦА 2

Характеристика пациентов основной и контрольной группы

Критерии	Основная группа (n = 24)	Контрольная группа (n = 26)
Пол:		
мужской	9	9
женский	15	17
Средний возраст, лет	62,2 ± 3,4	61,7 ± 2,6
Средний вес, кг	70,3 ± 8,3	71,8 ± 6,4
Длительность ОА, лет		
<5	7	6
5-10	13	17
>10	4	3
ВАШ, мм		
в покое	39,6 ± 1,64	37,9 ± 1,10
при движении	60,5 ± 1,82	61,1 ± 0,82
Индекс Lequesne	10,2 ± 0,37	10,3 ± 0,26
Стадия гонартроза по I. Kellgren, I. Lawrence:		
I–II стадия	18	17
III стадия	6	9

Пациенты основной группы (n = 24) наряду с комплексным лечением гонартроза (артроскопический дебридмент коленного сустава, нестероидные противовоспалительные средства, хондропротекторы, лечебная гимнастика, физиопроцедуры) получали курс вискозаплиментарной терапии [3], в ходе которого препарат гиалуриновой кислоты вводили в коленный сустав 1 раз в неделю в течение 3 последовательных недель.

В контрольной группе больных (n = 26) назначали аналогичное лечение без применения вискоиндукции.

Показанием к оперативному вмешательству в объеме артроскопического дебридмента у пациентов основной и контрольной групп служила неэффективность ранее проведенного в полном объеме комплексного консервативного лечения: у боль-

ных сохранялась боль, механические признаки нарушения функции или синовит. Артроскопию проводили и в том случае, когда диагноз до конца не был ясен или появлялась деформация конечности. Артроскопический дебридмент включал сглаживание дефектных поверхностей гиалинового хряща, резекцию дегенеративно поврежденных менисков, частичную синовэктомию, рассечение спаек, удаление свободных тел и соударяющихся остеофитов, обильное промывание полости сустава физиологическим раствором.

В качестве препаратов для вискозаплиментарной терапии были использованы — «Go-On» (RottaFarm), «Viscorneal®Ortho» (Corneal), «Suplasyn» (Bionishe). Критериями выбора указанных препаратов являлись: гомологичность морфологической картины дегидратированной капли, близость таковой к структуре нормальной синовиальной жидкости и сопоставимость основных физико-химических свойств (рис. 2, табл. 3).

ТАБЛИЦА 3

Характеристика препаратов, использованных для вискозаплиментарной терапии (согласно аннотациям компаний-производителей)

Наименование	Производитель	Происхождение	Молекулярная масса, кДа	Рекомендуемый курс лечения	Лечебный эффект, мес.
«Go-On» (гиалуронат натрия 1%)	«Rotta-Farm» Ирландия	Бактериальная ферментация	1400	3–5 инъекций с недельным интервалом	6 и более
«Viscorneal®Ortho» (гиалуронат натрия 1%)	«Comeal» Франция	Животное происхождение	6000	3 инъекций с недельным интервалом	12 и более
«Suplasyn» (гиалуронат натрия 2%)	«Bionishe» Ирландия	Бактериальная ферментация	1000	3 инъекций с недельным интервалом	12 и более

Методы исследования включали: физикальное обследование пациентов с гонартрозом до и после лечения (через 1, 3, 6 и 12 мес.), инструментальную диагностику (рентгенография, компьютерная и магнитно-резонансная томография, артроскопия) и оценку состояния с помощью балльных шкал: визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ), функционального индекса Lequesne, русифицированной версии опросника качества жизни SF-36v2 [2]. Общую оценку лечебного эффекта (улучшение, без эффекта, ухудшение) врач и пациенты осуществляли отдельно.

Микроскопическое исследование пунктатов синовиальной жидкости и образцов, включенных в исследование препаратов гиалуриновой кислоты, заключавшееся в качественной и количественной оценке структуропостроения дегидратированной капли исследуемых жидкостей, проводили по методу клиновидной дегидратации [1] с обработкой данных с помощью аппаратного компьютерного комплекса «Видеотест-Морфо 4.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При поведении микроскопического исследования образцов синовиальной жидкости у 12 условно здоровых волонтеров в возрасте от 20 до 25 лет (средний возраст — 22,8 лет), не имеющих жалоб, травматического анамнеза и нарушений функции коленного сустава, и у 48 пациентов (средний возраст — 62,2 года) с остеоартрозом коленного сустава с помощью метода клиновидной дегидратации были выделены основные типы структуропостроения твердой фазы синовиальной жидкости в норме и патологии [1].

Для фации синовиальной жидкости коленного сустава в норме было характерно разделение её на периферическую и центральную зоны, отсутствие растрескивания в краевой зоне, наличие геометрически правильных кристаллов в центральной зоне с невысокой плотностью структур, отсутствие системных и подсистемных аномалий (рис. 1).

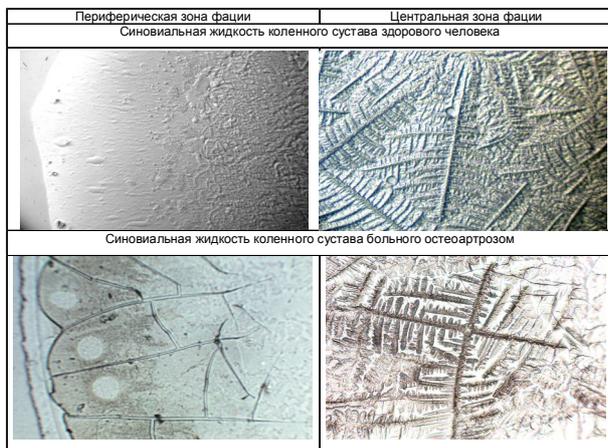


Рис. 1. Кристаллография синовиальной жидкости коленного сустава здорового человека и больного остеоартрозом. Увел. х 40

При остеоартрозе коленного сустава были выделены несколько типичных структурообразующих элементов. Наряду с сохраняющимся разделением фации на периферическую и центральную зоны отмечали поперечное растрескивание краевой зоны, кристаллы центральной зоны отличались большими линейными размерами и высокой плотностью структур, наблюдали геометрическую размытость кристаллов, наличие системных и подсистемных структур (конкреций и отдельностей), четкое концентрическое расположение белка в отдельностях.

Наряду с исследованием образцов синовиальной жидкости в норме и при дегенеративной патологии коленного сустава подобному анализу были подвержены препараты, применяемые для вискоапплиментарной терапии — «Go-On», «Viscorneal@Ortho», «Suplasyn», «Synvisc» (Genzyme Biosurgery), «Ostenil» (TRB Chemedica),

«Durolane» (Q-Med AB), «Synocrom» (Cromapharma), «Noltrex» (Биоформ). Последний не является производным гиалуроновой кислоты, но включен в исследование в связи с достаточно широким применением в некоторых клиниках РФ при лечении ОА коленного сустава.

Большинство «протезов синовиальной жидкости» в настоящее время условно разделяются на препараты с молекулярной массой до 2000 кДа, до 6000 кДа и более 6000 кДа. Молекулярная масса определена как один из основных показателей, через призму которого рассматривается эффективность лечения, условно определяется кратность введения, предполагаются коррелятивные взаимоотношения с продолжительностью сохранения достигнутых положительных результатов. Этот подход к классификации препаратов для вискоапплиментарной терапии представляется вполне обоснованным, если учитывать, что молекулярная масса нормальной синовиальной жидкости находится в пределах 5000 кДа.

Однако полученные в ходе нашей работы результаты показывают, что препараты гиалуроновой кислоты с разной молекулярной массой могут значительно различаться между собой и отличаться от синовиальной жидкости по своим физико-механическим характеристикам, что, несомненно, имеет значение для процессов восстановления смазывающих, амортизирующих и защитных свойств синовиальной среды коленного сустава.

Из вышеуказанной группы «протезов синовиальной жидкости» в клиническое исследование были включены именно те, кристаллографическая картина фаций которых оказалась наиболее сопоставимой с фацией синовиальной жидкости здорового человека, а именно «Go-On», «Viscorneal@Ortho» и «Suplasyn».

При исследовании дегидратированной капли этих препаратов наблюдали характерное для нормальной синовиальной жидкости коленного сустава структуропостроение фации: четкое разделение на периферическую и центральную зоны, отсутствие патологических структур и аномалий, четкие, геометрически правильные кристаллы 3—4-го порядка с преобладанием линейных размеров, расположенные в центральной зоне фации.

Анализ клинических результатов применения гомологичных с синовиальной жидкостью по структуропостроению фации препаратов гиалуроновой кислоты в комплексном хирургическом и консервативном лечении больных с гонартрозом показал их сравнительную эффективность.

Инъекции препаратов гиалуроновой кислоты хорошо переносились всеми пациентами — аллергических реакций, проявлений постинъекционной артропатии отмечено не было.

Статистически значимое улучшение в основной группе было отмечено у 19 пациентов (79,2 %),

4 (16,7 %) признали курс лечения неэффективным, у одного (4,2 %) пациента наблюдали проявившееся в сохранении болевого синдрома уменьшение двигательной активности через 12 мес. после лечения.

Показатели выраженности болевого синдрома (рис. 2) и ограничения функции коленного сустава по индексу Lequesne (рис. 3) уменьшились на 5—10 % по сравнению с исходным состоянием. У большинства пациентов (62 %) основной группы положительный клинический эффект наступал на 3—4-й неделе лечения и сохранялся в течение 6—12 мес. (8 мес. в среднем) после его завершения. Достигнутый уровень положительных результатов комплексного лечения был более устойчив (до 12 месяцев) у пациентов с I—II степенью гонартроза по I. Kellgren, I. Lawrence. Напротив, у пациентов с III степенью рентгенологических изменений его продолжительность составляла 4 мес. в среднем. В контрольной группе через 12 мес. после завершения лечения улучшение было зарегистрировано у 12 пациентов (46,2 %), ухудшение — у 6 (23,1 %), отсутствие эффекта — у 6 пациентов (23,1 %).

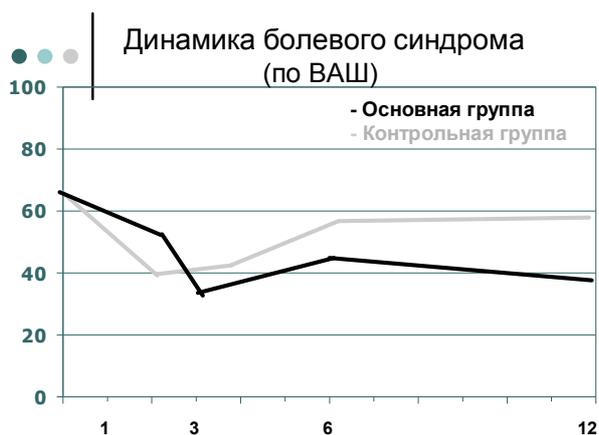


Рис. 2. Динамика изменения показателей выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале

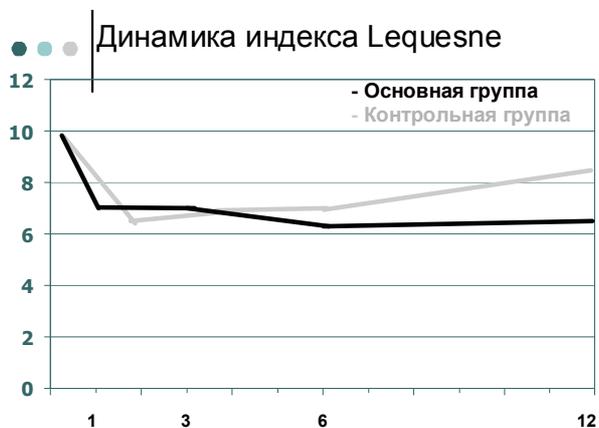


Рис. 3. Динамика изменения показателей ограничения функции коленного сустава по индексу Lequesne

Анализ самооценки пациентами своего общего состояния по шкале SF-36v2 свидетельствовал о более значимом улучшении качества жизни у пациентов основной группы. Полученные положительные клинические результаты комплексного лечения коррелировали с изменениями кристаллографической картины синовиальной жидкости в процессе лечения.

Через одну неделю после первого внутрисуставного введения препарата гиалуроновой кислоты в фациях синовиальной жидкости коленных суставов больных остеоартрозом были заметны кристаллографические признаки уменьшения содержания белка (уменьшение количества белковых конкреций в отдельностях фаций), снижение плотности кристаллических структур в центральной зоне фаций, уменьшение разветвленности кристаллов (рис. 4).

После двух инъекций на второй неделе лечения изменения в кристаллографической картине носили прогрессивный характер, происходило дальнейшее уменьшение патологических структур. На третьей неделе лечения после трех инъекций производных гиалуроновой кислоты структурообразование фаций приближалось к таковой в нормальной синовиальной жидкости.

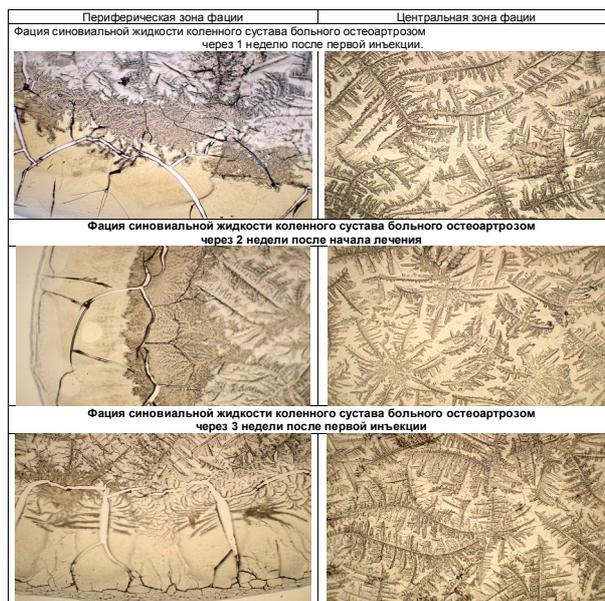


Рис. 4. Кристаллография синовиальной жидкости в разные сроки после введения препарата «Go-On». Увел. x 40.

При этом белковых конкреций в фациях отмечено не было, растрескивание краевой зоны приобрело параллельный характер, кристаллические структуры выглядели упорядоченными, имели геометрически правильную форму с преобладанием линейных размеров и уменьшением плотности расположения в центральной зоне фации.

Напротив, при неэффективности лечения у пациентов основной и контрольной групп кристал-

логографическая картина синовиальной жидкости характеризовалась сохранением патологических структур и наличием системных и подсистемных аномалий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кристаллографические характеристики синовиальной жидкости способны отражать состояние синовиальной среды коленного сустава и подвержены динамическим изменениям, соответствующим клиническим проявлениям дегенеративного процесса при остеоартрозе.

Кристаллографические характеристики препаратов для вискозаплиментарной терапии наряду с их молекулярной массой являются важным интегративным показателем для их сравнения и систематизации по отношению к таковым в нормальной синовиальной жидкости. Препараты гиалуроновой кислоты с разной молекулярной массой могут иметь близкие с синовиальной жидкостью кристаллографические характеристики. Приоритетность влияния молекулярной массы «протезов синовиальной жидкости» или кристаллографических характеристик на эффективность их применения и продолжительность достигнутых результатов лечения требует дальнейшего изучения.

Включение вискозаплиментарной терапии в протокол комплексного лечения (хирургического и консервативного) больных с остеоартрозом коленного сустава способствует улучшению его функциональных результатов и показателей качества жизни. Клиническая эффективность указанного лечения проявляется в сравнительно ранние сроки и сохраняется в течение более продолжительного периода времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалин В. Н., Шатохина С. Н. Морфология биологических жидкостей человека. — М.: Хризостом, 2001. — 304 с.
2. Altman R., Brandt K., Hochberg M., et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. — 1996. — Vol. 4, № 3. — P. 217—243.
3. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. 2000 update // *Arthritis Rheum*. — 2000. — № 43. — P. 1905—1915.
4. Bellamy N., Campbell J., Robinson V., et al. // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2005. № 2. — CD0055321.
5. Gomis A., Pawlak M., Balazs E. A., et al. // *Arthritis Rheum*. — 2004. — Vol. 50, N 1. — P. 314—326.
6. Jordan K.M., Arden N. K., Doherty M., et al. // *Ann Rheum. Dis*. — 2003. — Vol. 62. — P. 1145—1155.
7. Roman J. A., Chismol J., Morales M., Donderis J. L. // *Clin. Rheumatol*. — 2000. — № 19. — P. 204—206.
8. Weiss C., Band P. // *J Clin Rheumatol*. — 1999. — № 5. — S. 2—11.

А. А. Воробьев, С. В. Поройский, О. О. Привалов, О. А. Засыпкина, А. В. Поройская

Лаборатория моделирования патологии ВНЦ РАМН, кафедра АСОиУ ВолГТУ, кафедра патологической анатомии ВолГМУ

ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ СИСТЕМЫ АВТОМАТИЗИРОВАННОГО ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ В ДИНАМИКЕ ОПЕРАЦИОННОЙ ТРАВМЫ

УДК 617.55-089:616.381-002:681

На основании предложенного принципиально нового компьютерного алгоритма разработано специализированное программное обеспечение «Система автоматизированного цитологического анализа». Эффективность данной системы подтверждена при исследовании клеточных взаимоотношений перитонеальной жидкости в динамике операционной травмы.

Ключевые слова: перитонеальная жидкость, автоматизированный цитологический анализ.

Перитонеальная жидкость является неотъемлемой частью внутрибрюшной среды, количество и качество которой находится в прямой зависимости от функционального состояния брюшины [1, 3]. Динамика цитологической картины перитонеальной жидкости является зеркалом протекающих процессов воспаления, регенерации, отражает механизмы клеточной кооперации в процессе послеоперационного адгезиогенеза. До настоящего времени основным методом исследования клеточного состава и клеточных взаимоотношений остается микроскопия. На текущем этапе развития микроско-

пии как метода медико-биологического анализа преобладает неавтоматизированный метод исследования, требующий непосредственного участия лаборанта или врача во всех операциях, определенных стадиями процесса. Широкий круг возможностей дает автоматизированная микроскопия, использование которой стало возможным благодаря развитию вычислительной техники и периферийных устройств «захвата» исследуемого изображения [2]. Современные диагностические комплексы включают в себя аппаратные и программные модули для управления сканированием мазков,