

5. Барашкова С. А., Правдухина Г. П., Сергеева Е. Д., и др. // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 4. – С. 18.
6. Гадилова Л. Б., Агаев Т. М. // Вестник Тверского государственного университета. – 2010. – Вып. 18. – С. 49–53. – (Сер. «Биология и экология»).
7. Газиев А. Г., Рагимли В. М., Мамедов Х. Б. // Неврологический вестник. – 2008. – Т. XL, вып. 2. – С. 79–81.
8. Губина-Вакулик Г. И. // Буковинский медицинский вестник. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 34–36.
9. Граф А. В., Гончаренко Е. Н., Соколова Н. А., и др. // Нейрохимия. – 2008. – Т. 25, № 1–2. – С. 11–16.
10. Кудренко А. С., Семченко В. В., Степанов С. С. Морфологические особенности строения прецентральной и постцентральной извилин коры большого мозга плодов и новорожденных различных сроков гестации на фоне хронической плацентарной недостаточности: матер. конф. – ДиаМА, 2012.
11. Кузнецов Р. А. Патоморфология, профилактика и коррекция плацентарной недостаточности у крыс (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 24 с.
12. Кулаков В. И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.
13. Патсаев Т. А., Мамедалиева Н. М. // Вестник НГУ. – 2007. – Т. 5, вып. 3. – С. 68–73. – (Сер. «Биология, клиническая медицина»).

14. Према Картик // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 62–66.
15. Пристром А. М. Артериальная гипертензия беременных: диагностика, классификация, клинические формы: учебное пособие. – Минск, 2011. – 103 с.
16. Смирнов А. В., Тюренков И. Н., Шмидт М. В. и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – № 2. – С. 14–17.
17. Ткачева О. Н. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – Т. 2, № 1.
18. Хлопонин П. А., Писарев В. Б., Смирнов А. В., и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2004, № 2 (11). – С. 3–6.
19. Шифман Е. М. Преэклампсия, эклампсия, Hellp-синдром. – Петрозаводск, 2002.
20. Daisaku W., Hiroki I., Hiroyuki K., et al. // Blood Biochemical. – 2010. – Vol. 52. – P. 28–36.
21. Bloomfield F. H., Van Zijl P. L., Bauer M. K., et al. // Reprod Fertil. – Vol. 14. – P. 393–400.
22. Amit Sengupta Pre-eclampsia and Complexities of Measuring Uteroplacental Blood Flow // MBBS, MD (Obs\Gyne), Ph.D. (Biomedical Engineering) Member, Editorial advisory board, Fetal monitoring, OBGYN net, 2011.
23. Rui-qiong M. A., Sun Min-na, Yang Zi. // Chinese Medical Journal. – 2010. – Vol. 123, № 6. – С. 707–712.
24. Eremia Simona C., de Boo Hendrina A., Bloomfield Frank H., et al. // J. Endocrinology. – 2007. – № 148. – P. 2963–2972.

С. А. Демкин, Д. А. Маланин, Л. Н. Рогова, М. В. Демещенко

Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ с курсом травматологии и ортопедии ФУВ

ОБОГАЩЕННАЯ ТРОМБОЦИТАМИ АУТОЛОГИЧНАЯ ПЛАЗМА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА: СОВРЕМЕННОЕ СТОЯНИЕ ВОПРОСА

УДК 612.111.7:616.728.3:616.711

Представлен обзор, посвященный проблеме консервативного лечения остеоартроза коленного сустава путем интраартикулярного введения обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы (ОТАП). Особое внимание уделено патофизиологическим механизмам противовоспалительного действия ОТАП.

Ключевые слова: обогащенная тромбоцитами плазма, коленный сустав, остеоартроз.

S. A. Demkin, D. A. Malanin, L. N. Rogova, M. V. Demeshenko

TREATMENT OF KNEE DEGENERATION WITH PRP INTRA-ARTICULAR INJECTIONS: CURRENT STATE OF THE ISSUE

The paper presents a review of the issue of conservative treatment of knee joint by intraarticular injection of autologous platelet-enriched plasma (APEP). Special attention is paid to pathophysiological mechanisms of anti-inflammatory effects of APEP.

Key words: autologous platelet-enriched plasma, knee joint, osteoarthritis.

Количество пациентов, страдающих остеоартрозом коленного сустава, неуклонно растет во всех возрастных группах. Женщины болеют почти в два раза чаще мужчин. До 55 лет частота поражения не зависит от пола. В старших возрастных группах коленный сустав поражается

чаще у женщин. У пациентов старше 65 лет остеоартроз коленного сустава – одна из наиболее частых причин инвалидности.

Болевой синдром при остеоартрозе выходит на первое место среди всех предъявляемых жалоб. Затем присоединяется нарушение функции

коленного сустава, все это вместе взятое значительно ухудшает качество жизни пациентов.

В настоящее время внимание исследователей и клиницистов на пути разработки новых подходов к лечению остеоартроза коленного сустава обращают на себя возможности регулирования процессов разрушения и восстановления гиалинового хряща под воздействием факторов роста, цитокинов и других активных веществ. В качестве одного из перспективных методов рассматривается внутрисуставное введение обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы.

Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма (ОТАП или PRP – *platelet rich plasma*) – это плазма крови, содержащая тромбоциты в концентрации не менее 106/μl, которая может быть активирована или не активирована до введения в ткани организма человека. Высвобождение биологически активных веществ из ОТАП происходит медленно, по некоторым данным – в течение недели [5].

Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма готовится только из несвернувшейся крови, т. к. основная масса тромбоцитов в этом случае находится в кровяном сгустке и уже не может быть из него извлечена, а сыворотка содержит очень небольшое количество кровяных пластинок. Кровь для получения ОТАП отбирают в емкость с цитратом натрия, который блокирует весь каскад свертывания. Далее следует процедура центрифугирования, разделенная на два этапа. При первом этапе плазма и тромбоциты отделяются от эритроцитов и лейкоцитов. Второе центрифугирование проводится при более высоких оборотах, в результате концентрация ОТАП значительно возрастает.

Если обратиться к литературным источникам, то окажется, что технологические показатели получения ОТАП могут различаться. Так, E. Kon, et al. используют двойное центрифугирование в течение 15 минут при 180 об./мин и в течение 10 минут при 3500 об./мин. Объем крови, одновременно забираемой у пациента, составляет 150 мл. Всего получают около 20 мл ОТАП с концентрацией тромбоцитов до 600 % от их нормального показателя в крови. Остаточную после введения в сустав ОТАП замораживают при температуре –30 °С для последующего применения через три недели и более [7].

Baltzer A. W. A., et al. (2008) обогащают тромбоцитами плазму путем забора и замораживания 50 мл цельной крови при температуре –80 °С с добавлением сульфат хрома и сохранением при 37 °С в течение суток. Последующее центрифугирование и проведение через мембрану с порами 0,2 μm позволяет авторам получать около 6 мл препарата ОТАП с высокой концентрацией ИЛ-1Ra и возможностью сохранения при температуре –20 °С [4].

Gobby A., et al. (2012) получают около 4 мл ОТАП из 8 мл цельной крови путем однократ-

ного центрифугирования в течение 9 минут при 3500 об./мин [10].

Важным этапом в технологии получения ОТАП считается активация и агрегация тромбоцитов, сопровождающаяся выбросом биологически активных веществ.

В некоторых коммерческих системах для изготовления ОТАП в качестве сворачивающего агента используют бычий тромбин. В этом случае происходит относительно быстрая реакция – за 10 минут из тромбоцитов выделяется примерно 70 % содержащихся в них биоактивных факторов, а за 1 час – почти 100 %.

Биологические механизмы взаимодействия тромбоцитарных факторов с различными тканями организма довольно сложны и пока недостаточно изучены. Более того, содержащихся в тромбоцитах биологически активных веществ настолько много, что учитывать раздельное влияние каждого из них на те или иные процессы не представляется возможным.

Тромбоцитарные гранулы содержат большое количество разнообразных факторов роста, среди которых хорошо изучены трансформирующий фактор роста бета, основной фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста и ряд других. Факторы роста высвобождаются при активации тромбоцитов и способны оказывать влияние на изменение активности матриксных металлопротеиназ. Помимо этого, с факторами роста связывают массу положительных эффектов, которые вполне могут быть реализованы с целью коррекции патогенетических механизмов развития заболевания. В частности, они способны стимулировать пролиферацию мезенхимальных клеток, регулировать митогенез эндотелия, фибробластов, остеобластов, синтез и секрецию коллагена, усилить митогенетическую активность других факторов роста, стимулировать ангиогенез, а также способствовать росту и пролиферации хондроцитов и остеобластов.

Среди всех тромбоцитарных факторов роста основную роль отводят трансформирующему фактору роста бета. Его высвобождение инициирует процесс заживления. Но в тоже время имеется и противоположная точка зрения. Данные, полученные *in vivo* и *in vitro*, показывают, что трансформирующий тромбоцитарный фактор роста бета помимо своей провоспалительной активности служит противовоспалительным медиатором, являясь связующим звеном между двумя противоположными процессами.

В свете рассматриваемой проблемы весьма интересным представляется влияние тромбоцитов на выработку эндогенных липидов, которые подавляют активность нейтрофилов, препятствуя их делению, и стимулируют моноциты, макрофаги. Heshman El-Sharkawy El., et al. (2007) в своих исследованиях показали, что в ОТАП содержится большое количество факторов роста и липоксина A4, которые стимулируют противовоспалительную активность моноцитов, тем самым существенно подавляя воспаление [3].

Помимо факторов роста, положительный эффект от воздействия ОТАП связывают с экспрессией цитокинов, например ИЛ-1Ra. Так, в отдельных работах было показано, что при инкубации цельной крови под влиянием сульфата хрома стимулируется выработка ИЛ-1Ra, ИЛ-4, ИЛ-10, фактора роста фибробластов-1, трансформирующего фактора роста b-1, что впоследствии приводило к увеличению их концентрации в ОТАП. Причем увеличение концентрации противовоспалительных медиаторов не сопровождалось повышением провоспалительных субстанций, таких как фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-1b. В итоге концентрация ИЛ-1Ra получалась в 140 раз выше других, с чем и связывали быстрое достижение положительного клинического эффекта – уменьшения боли и отека после внутрисуставного введения пациентам с остеоартрозом коленного сустава.

Существует много свидетельств того, что при определенной концентрации тромбоцитов в ОТАП может преобладать как провоспалительный, так и противовоспалительный эффект в тканях. Так, плазма с 4–6-кратным увеличением концентрации тромбоцитов обладает наиболее выраженным противовоспалительным эффектом. Напротив, 8–13-кратное увеличение содержания тромбоцитов в ОТАП приводит к развитию провоспалительного эффекта. По данным Weibrich, et al. (2006), парадоксально ингибирующее противовоспалительное действие плазмы наблюдается в том случае, если концентрация тромбоцитов превышает 106/ μ L [2].

На сегодняшний день известны результаты нескольких, представительных по количеству наблюдений, клинических исследований по применению ОТАП в лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава.

В проспективном рандомизированном исследовании Baltzer A., et al. (2009) пациенты были разделены на три группы в зависимости от проводимого лечения: ОТАП, гиалуроновая кислота или физиологический раствор в группе плацебо. Плазму вводили внутрисуставно в объеме 2 мл с кратностью два раза в неделю в течение трех недель. Клинический эффект авторы оценивали по шкалам VAS и WOMAC через 7, 13 и 26 недель. Лучшие показатели по всем шкалам были отмечены у пациентов из группы ОТАП [4].

В 2010 г. Kop E., et al. доложили о результатах проспективного исследования по применению ОТАП в форме внутрисуставных инъекций у добровольцев с остеоартрозом коленного сустава. Пациенты были распределены на две клинические группы. Пациентам основной группы в коленный сустав трехкратно вводили 5 мл плазмы каждые 21 день. Перед введением ОТАП активировали 10%-м раствором хлорида кальция. Наблюдение осуществляли в течение 24 месяцев с оценкой результатов по шкалам IKDS и EQ-VAS [7].

В первые две недели после введения ОТАП у большинства пациентов сохранялся болевой синдром, но степень выраженности его стала гораздо меньшей. Основные показатели шкалы IKDC возросли с 47 % в начале лечения до 78 % – по его окончанию, а по прошествии 6 и 12 месяцев – до 73 и 63 % соответственно. После 24 месяцев показатели шкалы IKDC продемонстрировали отрицательную динамику, снизившись до 59 %, но по прежнему оставались лучше таковых до начала лечения. На основании полученных данных Kop E., et al. сделали заключение о снижении болевого синдрома и улучшении качества жизни пациентов, лечившихся с помощью ОТАП. В ходе внутрисуставной терапии не было выявлено ни одного осложнения на протяжении двух лет наблюдений [8].

Несколько позже Kop E., et al. (2012) сравнили результаты лечения пациентов с остеоартрозом коленного сустава с помощью ОТАП и препарата гиалуроновой кислоты. Авторы пришли к выводу о высокой эффективности ОТАП в отношении уменьшения болевого синдрома и улучшения функции сустава в сроки до одного года у пациентов с ранними стадиями остеоартроза. При выраженных стадиях заболевания результаты оказались несколько не лучше, чем после применения гиалуроновой кислоты. Причем после инъекции ОТАП в течение нескольких дней пациентов беспокоил более выраженный болевой синдром, чем после внутрисуставного введения препарата гиалуроновой кислоты.

Клиническое улучшение на период от 6 до 12 месяцев после начала лечения ОТАП у 50 пациентов с остеоартрозом коленного сустава отмечается в исследовании Gobby A., et al. (2012). Оценку результатов в течение года после двух инъекций с недельной разницей авторы проводили по шкалам VAS, IKDC, KOOS, Tegner, Marx [10].

Подобный, но более краткосрочный эффект от внутрисуставного введения ОТАП представлен в исследовании Л. Ю. Широковой (2011). Обезболивающее действие плазмы сохранялось в течение первого месяца после введения. Через три месяца достигнутый эффект наблюдался лишь у пациентов с начальными стадиями остеоартроза коленного сустава и продолжался в течение одного года [1].

Таким образом, результаты применения ОТАП в лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава выглядят обнадеживающими и свидетельствуют о формировании принципиально нового подхода к контролю за проявлениями воспалительного процесса, болевого синдрома. Более широкое внедрение метода в клиническую практику требует проведения многоцентровых рандомизированных проспективных исследований. Важное значение имеет также разработка современных технологий получения и применения ОТАП, направленных на пролонгирование достигнутых положительных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Носков С. М., Широкова Л. Ю., и др. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2011. – № 4. – С. 38–41.
2. Baltzer A. W., et al. // Osteoarthr Cartil. – 2008. – Vol. 17. – P. 152–160.
3. Crane D., et al. // Practical PAIN MANAGEMENT. – 2008. – Vol. 8. – P. 12–26.
4. Everts P., et al. // A Review. JECT. – 2006. – Vol. 38. – P. 174–187.
5. Filardo G., et al. // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2012. – Vol. 13. – P. 229.
6. Filardo G., Kon E., et al. // Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. – 2011. – Vol. 19. – P. 528–535.
7. Foster T. E., Puskas B. L., Mandelbaum B. R., et al. // Am. J. Sports. Med. – 2009. – Vol. 11. – P. 2259–2272.
8. Gobby A., et al. // Sports. Health: A Multidisciplinary Approach March. – 2012. – P. 162–172.
9. Hesham El-Sharkaway, et al. // J. Periodontal. – 2007. – Vol. 78. – P. 661–669.
10. Kon E., Filardo G., et al. // Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. – 2011. – Vol. 19. – P. 516–527.

А. С. Попов, А. В. Экстрем, С. М. Шлахтер, Д. С. Тириченко

Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра анестезиологии и реаниматологии с трансфузиологией ФУВ

ИСТОРИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ КАК КЛИНИЧЕСКАЯ И НАУЧНАЯ ДИСЦИПЛИНЫ

УДК 617-089.5(09)

В статье рассмотрены основные моменты становления научного знания в области анестезиологии и борьбы с болевым синдромом. Представлены ведущие достижения отечественных и зарубежных ученых в рамках терапии боли.

Ключевые слова: анестезиология, история науки.

A. S. Popov, A. V. Extrem, S. M. Shlachter, D. S. Tirichenko

ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION HISTORY AS CLINICAL AND SCIENTIFIC DISCIPLINES

In this article we discuss the main points of anesthesiology science. We present important findings in pain management described from ancient time to nowadays.

Keywords: anesthesiology, history of science.

– *Джентльмены, это не надувательство!*

С этих исторических слов, произнесенных 16 октября 1846 г., когда Джон Коллинз Уоррен закончил операцию под наркозом у художника Эдварда Джилберта Эббота, и тот заявил, что ему не было больно, и начался отсчет эры научной анестезиологии.

Это великое событие, состоявшееся в пятницу 16 октября 1846 г. около 10 утра в операционной Массачусетской больницы (Бостон), отражено на знаменитой картине Роберта Хинкли «Первая операция под эфиром», хранящейся ныне в Бостонской медицинской библиотеке.

Уильям Т. Г. Мортон (1819–1868), стоящий у головы больного с ингалятором эфира в руках, был всего лишь дантистом, и потому не имел права заниматься чем-нибудь другим, кроме лечения зубов, однако по праву считается первым анестезиологом и 16 октября отмечается во всем мире как международный день анестезиолога [3].

1. Анестезиология и реаниматология как дисциплина

Анестезиология и реаниматология – медицинская дисциплина, основным содержа-

нием которой являются теоретическое обоснование и практическая разработка методов защиты организма от чрезвычайных воздействий в связи с оперативным вмешательством и при критических, угрожающих жизни состояниях.

Применение в клинической практике методов искусственного **поддержания и управления** жизненно важными функциями организма позволяет сохранить жизнь больным, находящимся в крайне тяжелом состоянии.

Оперативное вмешательство является необходимым методом хирургической коррекции при тех или иных заболеваниях. Однако во время операции любая болезненная манипуляция вызывает стрессорную реакцию, обусловленную психической травмой, болевым синдромом и изменениями гомеостаза.

Основная задача анестезиологии – защита пациента от операционной травмы и создание оптимальных условий для работы хирурга, т. е. **обеспечение безопасности пациента** в условиях операционного стресса.

Реаниматология – наука об управлении и замещении жизненно важных функций организма [В. А. Неговский, отец реаниматологии