

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ»

УДК 616.72-002-08:615.38

ЧЕРНЯКОВА
Юлия Михайловна

**ТРАНСФУЗИОННАЯ ИНТРААРТИКУЛЯРНАЯ
ХОНДРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ОСТЕОАРТРИТАХ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.15 – травматология и ортопедия

Минск, 2014

Работа выполнена в УО «Гомельский государственный медицинский университет»

**Научный
консультант:**

Болтрукевич Станислав Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии УО «Гродненский государственный медицинский университет»

**Официальные
оппоненты:**

Эйсмонт Олег Леонидович, доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе ГУ «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии»

Сердюченко Николай Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, академик-секретарь Отделения медицинских наук Национальной академии наук Беларуси

Слобожанина Екатерина Ивановна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, заведующая лабораторией медицинской биофизики ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси»

**Оппонирующая
организация:**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 24 октября 2014 г. в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.04.01 при ГУ «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии» (220024, г. Минск, ул. Кижеватова, 60, корп. 4, тел. (017) 278-67-41, факс (017) 277-37-05, e-mail: ortoped@mail.belpak.by).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии».

Автореферат разослан 23 сентября 2014 г.

Ученый секретарь

совета по защите диссертаций,
кандидат биологических наук



А. В. Заровская

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания суставов стали в 21 веке глобальной проблемой, причиной страданий и потери трудоспособности миллионов людей, предметом внимания ВОЗ и ООН. Период 2000–2010 годов прошел под эгидой Международной декады костно-суставных заболеваний, направленной на оптимизацию методов профилактики, ранней диагностики, лечения и улучшения качества жизни пациентов с заболеваниями суставов.

Самой распространенной формой заболевания суставов является остеоартрит (деформирующий артроз, остеоартроз (ОА)), которым страдает 10–12% населения Земли (Л.М. Беляева, 2006; Н.Ф. Сорока, 2001). Дегенерация суставов в виде ОА развивается после травм, оперативных вмешательств, при врожденных и приобретенных нарушениях биомеханики суставов, а также в результате перенесенных инфекционных или иммунопатологических заболеваний. В возрастной группе населения старше 50 лет в 1990–2020 годах прогнозируется удвоение случаев дегенеративно-дистрофических поражений суставов (А.П. Курпьяков, 2009). Социальная значимость этих заболеваний обусловлена их проявлениями – болью, ограничением объема движений, нарушением функций конечностей, приводящими к потере трудоспособности и инвалидности.

Лечение начальных стадий ОА традиционно направлено на замедление дегенерации хряща и стабилизацию функционального состояния сустава консервативными (медикаментозный и физиотерапевтический) или оперативными (внутрисуставные вмешательства, корригирующие остеотомии) методами.

Тенденцией мировой ортопедии в последние 50 лет стала методология лечения суставов преимущественно хирургическими методами с применением эндопротезов. Цель эндопротезирования – восстановление безболезненной подвижности сустава и опороспособности конечности (И.А. Мовшович, 1994). Однако, несмотря на высокий уровень технологического и интеллектуального обеспечения эндопротезирования, качество жизни пациентов после этих операций не всегда достигает ожидаемого уровня. Неудачи тотального эндопротезирования крупных суставов в мире связывают с возникновением рецидивирующих вывихов эндопротезов (5–22%), механической (асептической) нестабильности (25–60%) и инфекции (2–15%), требующих проведения ревизионных вмешательств (А.В. Руцкий, 2006; С. Kauffmann, 1990; Р. Herberts, 1989).

Рост количества ревизионных операций и диагностика экстремального износа узлов трения эндопротезов привели к критической оценке методов протезирования (Л.С. Пинчук, 2006; А.В. Руцкий, 2005; Н.С. Гаврюшенко, 1994) и росту внимания к технологиям, позволяющим макси-

мально продлить функционирование естественных суставов – имплантации хондроцитов (О.Л. Эйсмонт, 2005), разработке хондропротекторов (Б.И. Купчинов, Е.Д. Белоенко, С.Ф. Ермаков, 1995; В.В. Василенкайтис, 1983), использованию медикаментозной этиопатогенетической и структурно-модифицирующей терапии (Е.Л. Насонов, Н.В. Чичасова, Л.И. Беневоленская, 1999–2001).

Многообразие иммунных и других мало изученных звеньев этиопатогенеза ОА обусловило отсутствие в настоящее время эффективной терапевтической стратегии, позволяющей предотвратить прогрессирование заболевания и восстановить функцию суставов. Проникновение лекарственных средств (ЛС) в суставы из крови при ОА затруднено спаечными и дегенеративными изменениями тканей капсулы сустава и синовиальной оболочки (Е.В. Кожевников, 2004). Это в значительной степени ослабляет эффект традиционной медикаментозной терапии суставов.

Одним из направлений комплексной терапии дегенеративных и воспалительных поражений синовиальной среды суставов является введение ЛС в полость сустава. Оно отвечает современной тенденции ортопедии – хондропротекции – защите хряща от деструкции и изнашивания методами лечебной коррекции, направленными на поддержание физиологической регенерации хряща, нормализацию структуры компонентов синовиальной среды сустава и на снижение трения в суставе (В.А. Насонова, 2003).

Для восполнения дефицита смазочной среды в суставе и коррекции реологических параметров синовиальной жидкости (СЖ) при ОА используют фармакологическую группу заменителей СЖ. Современный уровень заменителей СЖ характеризуют препараты, содержащие гиалуроновую кислоту биологического происхождения, или гилан – натриевую соль гиалуроновой кислоты, снижающие трение и подавляющие воспалительный процесс в суставе (К. Pavelka, J. Gatterova, 2004; E. Makeu, X. Aural, et al., 2002). Недостатками этих препаратов являются более низкая по сравнению с СЖ смазочная способность, недостаточная биосовместимость, краткое «время жизни» и высокая стоимость.

Стало актуальным расширение арсенала средств хондропротекции путем разработки многофункциональных абсолютно совместимых с организмом человека лечебно-смазочных жидкостей, введение которых в сустав решало бы комплекс биотрибологических задач – восстановление нормального режима смазки, подавление воспаления хрящевой и синовиальной тканей, регенерация поврежденных участков поверхности трения хрящей. Возникшая в последнее десятилетие возможность решения этой проблемы совместными усилиями специалистов медицинских, физико-химических и биологических наук определяет актуальность темы и научно-практическую значимость диссертационной работы.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ УО «Гомельский государственный медицинский университет». Тема диссертации и научный консультант утверждены на заседании Ученого совета УО «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 01 от 25.01.2011). Работа зарегистрирована в Государственном реестре НИОК(Т)Р в ГУ «БелИСА» 28.07.2011 (гос. рег. № 20112216).

Экспериментальная часть диссертации выполнена в соответствии с заданиями государственных программ ориентированных фундаментальных исследований «Современные науки о жизни: геномика, протеомика, клеточная инженерия как фундаментальная основа современного сельскохозяйственного производства и здоровья населения» (гос. рег. № 2004635, 2004–2005), «Биооргсинтез 2.35» (гос. рег. № 20013478, 2001–2005), «Поверхность» (гос. рег. № 20013477, 2001–2005), хоздоговорами № 42/03 (гос. рег. № 20033550, 2003) и № И-38/2004 (гос. рег. № 20041938, 2004) в рамках государственной научно-технической программы «Медтехника».

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2011–2015 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь 22.07.2010 № 378, по п. 27 «Медицинская техника и технологии: методы и технологии биобезопасности и биосовместимости» и п. 33 «Медицинские биотехнологии: средства профилактики, диагностики и лечения заболеваний человека».

Диагностика, профилактика и лечение остеоартритов явились приоритетными направлениями, рекомендованными ВОЗ к изучению в рамках «Декады костей и суставов» (The Bone and Joint Decade, 2000–2010). Оригинальные разработки, вошедшие в диссертационную работу, представлены в 2008 г. на XXIV Международном конгрессе SICOT и отмечены наградой (Marcela Uribe Zamudio Award).

Цель и задачи исследования

Цель исследования – разработка концепции, научное обоснование методологии и внедрение в клиническую практику технологии трансфузионной интраартикулярной хондропротекции для улучшения результатов лечения и качества жизни пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов.

В соответствии с поставленной целью *определены следующие задачи:*

– установить методами физико-химического анализа структурные и функциональные механизмы повреждений синовиальной жидкости и вызванные ими нарушения смазки хрящей, оценить их взаимосвязь с нозологическими формами дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов;

– оценить смазочную способность нативной сыворотки крови и ее чувствительность к биофизическому электромагнитному полю сустава, сравнить их с аналогичными параметрами синовиальной жидкости, взятой из дегенеративно-измененных суставов, и заменителей синовиальной жидкости биологического происхождения;

– разработать методику и экспериментально определить группы синовиальной жидкости по системе АВ0, на этой основе предложить способы получения хондропротекторов путем медикаментозного модифицирования сыворотки крови для лечебной коррекции суставов при остеоартритах разной этиологии;

– сформулировать представления о суставе как о саморегулирующейся трибосистеме, определить значение целевой интраартикулярной терапии в компенсации нарушений ее саморегуляции;

– обосновать целесообразность и предложить технологию индивидуальной хондропротекции препаратами, изготовленными из крови пациентов;

– внедрить трансфузионную интраартикулярную хондропротекцию в клиническую практику, оценить ее клиническую и экономическую эффективность.

Объектами исследования являлись пациенты с первичными и вторичными остеоартритами, их суставы, синовиальная жидкость, кровь, плазма и сыворотка крови, лекарственные средства разных фармакологических групп и форм применения для терапии суставов.

Предмет исследования – структурно-функциональные характеристики смазочной среды суставов при остеоартритах разной этиологии и динамика их изменения в процессе лечебной коррекции синовиальной среды суставов сывороткой крови, целевым образом фармакологически модифицированной *in vivo* или *in vitro*.

Положения, выносимые на защиту

1. Патогенез хондродеструкции связан с изменениями свойств смазочной прослойки в суставах, что проявляется в корреляции между нозологическими формами дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и изменениями физико-химической структуры и функций синовиальной жидкости.

2. Сыворотка крови человека обладает высокой смазочной способностью и чувствительностью к магнитному полю, идентичными свойствами синовиальной жидкости и ее заменителей биологического происхождения, что проявляется снижением коэффициента трения до $0,02 \div 0,04$ в постоянном магнитном поле и диамагнетизмом сыворотки крови (отрицательная магнитная восприимчивость $\chi = -(12 \div 19) \cdot 10^{-3} \text{ см}^3/\text{г}$). Это является основанием для применения сыворотки крови в качестве хондропротектора и средства снижения трения в дегенеративно-измененных суставах.

3. Синовиальная жидкость человека имеет четыре группы, соответствующие группам крови по системе АВ0, что впервые установлено в реакциях прямой агглютинации эритроцитов доноров I–IV групп крови синовиальными

ми жидкостями пациентов. Новая методология получения индивидуальных биосовместимых корректоров смазочной среды суставов с заданными терапевтическими свойствами заключается в модифицировании сыворотки крови пациентов целевыми лекарственными средствами *in vitro* или *in vivo*.

4. Сустав представляет собой саморегулирующуюся трибосистему – «умный» узел трения. При недостаточности или отказе его элементов или связей между ними нарушения синовиальной среды могут быть компенсированы вводимыми в полость сустава индивидуальными корректорами.

5. Новая технология трансфузионной интраартикулярной хондропротекции состоит в индивидуальном подборе целевого лекарственного средства, модифицировании им *in vitro* или *in vivo* крови пациента, приготовлении индивидуального хондропротектора на основе аутосыворотки и его инъекциях в объеме 5–7 мл в полость сустава трехкратно с интервалом 5–7 дней, повторяемых каждые 6 месяцев.

Личный вклад соискателя

Соискателем выполнен анализ литературы и патентный поиск по теме диссертации, определены проблемы хондропротекции суставов [1, 2, 6, 20], сформулированы цель работы и задачи исследования. При личном творческом участии соискателя выполнены физико-химические и трибологические исследования биологических жидкостей и лекарственных средств [1, 3, 4, 8, 10–13, 16–21, 23, 26, 28], самостоятельно – эксперименты по установлению групповой принадлежности синовиальной жидкости по системе АВ0 [7, 24, 43, 45]. Консультативную помощь в трактовке результатов физико-химических исследований оказывал главный научный сотрудник отдела «Герметология» Института механики металлополимерных систем им. В.А. Белого Национальной академии наук Беларуси, д.т.н., профессор Л.С. Пинчук. Соискателем освоен и целевым образом усовершенствован для исследований биологических жидкостей и лекарственных средств метод электротно-термического анализа [1, 42], с соавторами разработаны и запатентованы способы диагностики заболеваний суставов [35, 37, 50], составы и способы получения заменителей синовиальной жидкости на основе сыворотки крови для снижения трения в дегенеративно-измененных суставах [36, 38–41, 44, 46–49, 51–54]. Автором лично разработана концепция трансфузионной интраартикулярной хондропротекции [1, 5, 14, 24, 27, 31], составлена программа клинического исследования, выполнено формирование клинических групп пациентов, их обследование и лечение [9, 15, 22, 25, 29, 30, 32–34]. С соавторами подготовлена и утверждена в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь Инструкция № 058-0609 по применению «Метод интраартикулярной хондропротекции суставов аутосывороткой крови, модифицированной доксициклином» [55]. В отделениях травматологии, ортопедии и ревматологии учреждений здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 1» и «Гомель-

ская областная клиническая больница» соискателем лично внедрена технология трансфузионной интраартикулярной хондропротекции, самостоятельно оценены результаты лечения и выполнен клинико-экономический анализ разработок.

Апробация результатов диссертации

Материалы диссертационной работы обсуждены: на Гомельской региональной конференции молодых ученых (г. Гомель, 2006), Международной научно-технической конференции «Полимерные композиты и трибология» (г. Гомель, 2007), Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 17-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета (г. Гомель, 2008), I Международной научно-практической конференции «Биомеханика стопы человека» (г. Гродно, 2008), SICOT/SIROT XXIV Triennial World Congress (Hong Kong, 2008), VIII съезде травматологов-ортопедов Республики Беларусь (г. Минск, 2008), 16th European SICOT Trainees` Meeting (Kołobrzeg, Poland, 2009), Международной научно-технической конференции «Полимерные композиты и трибология» (г. Гомель, 2009), Sixth SICOT/SIROT Annual International Conference (Pattaya, Thailand, 2009), Республиканской научно-практической конференции Гомельского государственного медицинского университета «Современные технологии в лечении ран и раневой инфекции» (г. Гомель, 2010), выездной Республиканской конференции Общества травматологов-ортопедов Республики Беларусь (г. Гродно, 2010), SICOT XXV Triennial World Congress (Prague, 2011), научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины Гомельской области» (г. Гомель, 2011), Международной научно-практической конференции «Современные методы диагностики и лечения в травматологии и ортопедии» (г. Гродно, 2012).

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертационной работы опубликованы 1 монография (22,2 авторского листа), 1 глава в книге (1,1 авторского листа), 21 статья в научных журналах (11,57 авторского листа), 2 статьи и 9 тезисов докладов в материалах конференций (0,87 авторского листа), 20 патентов (6,63 авторского листа), 1 инструкция на метод лечения (0,43 авторского листа). Общій объем 55 публикаций составляет 42,8 авторского листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, шести глав, заключения, библиографического списка и приложений. Объем диссертации составляют 302 страницы, включая 62 иллюстрации на 32 страницах и 34 таблицы на 23 страницах. Библиографический список на 36 страницах включает 443 литературных источника (55 авторских). 9 приложений занимают 14 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **первой главе** диссертации рассмотрена проблема хондропротекции суставов, систематизированы современные представления о формировании деструкции хряща при ОА разной этиологии. Отмечено, что *патогенез дегенерации суставов* имеет преимущественно трибологическую природу: ухудшается питание и режим смазки хряща из-за нарушения биохимического состава СЖ и снижения ее смазочной способности; в хрящевой ткани преобладают катаболические процессы, снижающие антифрикционность и износостойкость хряща; вторично поражаются структуры сустава, опосредованно участвующие в процессах трения и смазки сустава – синовиальная оболочка (СО), вырабатывающая СЖ, субхондральная кость, несущая хрящ, сухожильно-связочный аппарат, стабилизирующий пару трения. На перечисленные факторы патогенеза накладываются механизмы, поддерживающие хроническое воспаление в тканях сустава, вследствие чего нарушается синтез и циркуляция антифрикционных компонентов СЖ.

Описаны патологические состояния синовиальной среды, проявляющиеся синовитами и дегенерацией хряща. Приведены сведения о *современных методах инструментальной и клинической лабораторной диагностики ОА*. Сделано заключение, что изучению в клинике доступен широкий спектр физико-химических характеристик СЖ, позволяющих косвенно судить о физико-химическом составе, свойствах и функциях СЖ. Однако ни один из традиционных методов исследований не дает сведений о структурно-функциональных изменениях СЖ, которые нарушают ее взаимодействие с биофизическим полем сустава и определяют патогенез хондродеструкции на молекулярном уровне.

Лечение ОА описано применительно к стадиям дегенерации суставов, последовательности назначения медикаментозных средств и лечебных мероприятий. Отмечены значение эндопротезирования крупных суставов в реабилитации пациентов с ОА и проблемы, связанные с использованием этого метода. Рассмотрены современные взгляды на методику внутрисуставной терапии. Приведены группы препаратов для локальной терапии суставов, описаны показания к их применению, техника инъекций и возможные отрицательные эффекты.

Проанализированы тенденции совершенствования методов и средств хондропротекции при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Определены цель и задачи диссертационного исследования.

Во **второй главе** дана характеристика объектов, описаны техника и методики экспериментальных и клинических исследований.

Работа основана на данных клинико-лабораторного, рентгенологического обследования и лечения 120 пациентов с ОА разной этиологии 184 крупных суставов I–III стадий по классификации I. Kellgren и J. Lawrence.

Первичный ОА был установлен в 66,8% суставов. Причинами вторичных дегенеративно-дистрофических изменений суставов явились травмы (13,5%), воспалительные заболевания (4,3%), ожирение (12,1%). Преобладало двустороннее поражение коленных суставов. Среди пациентов с ОА было 63% женщин и 37% мужчин. Их возраст колебался от 23 лет до 81 г. (средний возраст $54,6 \pm 7,5$ г.). В ходе клинического исследования в 2006–2012 годах лечение методом трансфузионной интраартикулярной хондропротекции проходили 60 пациентов с ОА 89 суставов. 45 пациентов первой контрольной группы с ОА 70 коленных суставов получали комплексное медикаментозное и физиотерапевтическое лечение суставов дважды в год. В 2010–2012 годах вторая контрольная группа (15 пациентов, 25 коленных суставов) проходила лечение интраартикулярными инъекциями препарата гиалуроновой кислоты (ГУК) Хай-флекса. Пациентам выполнены хирургические вмешательства: артроскопии (14) с применением артроскопических комплексов «Karl Storz» (Германия) и «Stryker» (США), артротомии (11), эндопротезирование коленных суставов бикондилярными эндопротезами «Osteonics SCORPIO CR» (фирма Stryker Corp., США) (8), пункции суставов (2365).

Дополнительно была обследована группа из 15 человек с условно здоровыми суставами. В нее вошли пациенты, имевшие жалобы на боли в коленных суставах и/или сомнительные клинические признаки повреждений менисков. Рентгенологические и лабораторные исследования не обнаружили в этой группе суставной и соматической патологии. Во время диагностических артроскопий и артротомий изменения хрящей суставов и СО не были выявлены.

Объектами исследований являлись образцы СЖ, взятые из 73 суставов пациентов во время пункций и хирургических вмешательств. Также в качестве объектов исследований использованы ЛС разных фармакологических групп, применяемые для лечения суставов: глюкокортикостероиды (Гидрокортизон, Кеналог-40, Дипроспан), антибактериальный препарат – линкомицина гидрохлорид, заменители СЖ (Синвиск, Гиалган, Гиа-джект, Ортовиск), ГУК, корректор трибологических свойств СЖ для наружного применения Диасинол. Основанием для выбора ЛС служили их доказанный клинический эффект и доступность. В качестве препаратов для модифицирования сыворотки крови (СК) изучены ЛС, традиционно применяемые с иммуномодулирующей (Стекловидное тело, Циклоферон), противовоспалительной (Полькортолон, Диклопентил, Диклофенак) и антимикробной (Доксициклин, Арбидол) целями.

Объектами исследований служили сыворотка и плазма крови пациентов и доноров I–IV групп крови, Rh⁺ и Rh⁻ принадлежности. В экспериментах использованы образцы сыворотки и плазмы, полученные от пациентов в день эксперимента и образцы, хранившиеся при температуре -30 °С в течение 1–6 мес., а также СК после модифицирования их ЛС *in vitro* или *in vivo*.

Для исследования СЖ использованы методики микроскопии: световая амплитудно-контрастная, люминесцентная, поляризационная, темнопольная,

сканирующая электронная и атомно-силовая (АСМ). С целью подсчета клеток препараты синовии на предметных стеклах окрашивали по Романовскому, для бактериоскопического исследования – по Цилю–Нильсену и Граму. Для сканирующей электронной микроскопии готовили мазки СЖ толщиной до 200 нм, высушивали их, и вакуумным напылением наносили «реплику» – слой тяжелого металла – для визуализации образца. Для оценки структурной упорядоченности элементов СЖ и их чувствительности к электромагнитному воздействию образцы синовии выдерживали до высыхания в поле напряженностью 1,2 кА/м и изучали методами оптической и атомно-силовой микроскопии.

Молекулярно-массовое распределение протеинов СЖ и СК определяли путем их *электрофоретического разделения*. Образцы предварительно денатурировали кипячением в 0,1% растворе додецилсульфата натрия, после чего дисульфидные связи протеинов восстанавливали добавлением в смесь β-меркаптоэтанола. Электрофорез компонентов препаратов проводили в полиакриламидном геле с помощью прибора Mini Protean II Electrophoretic Cell фирмы Bio-Rad (США). После завершения электрофореза гель переносили на нитроцеллюлозную прокладку, которую окрашивали красителем Кумасси. В качестве маркеров для определения молекулярных масс полипептидов использовали стандартный набор белков «Pharmacia» (Швеция).

Метод электретно-термического анализа (ЭТА), с помощью которого по ГОСТ 25209-82 изучают полимерные пленки, использовали для исследования структуры СЖ и СК. Пробу биологической жидкости объемом 0,1–0,2 мл помещали в лунку латунного электрода, изолировали фторопластовой прокладкой, на которую накладывали второй электрод. Образец нагревали со скоростью 5 °С/мин с 20 до 140 °С и регистрировали термостимулированный ток (ТСТ), который возникает в цепи, замыкающей электроды. В эту методику нами внесены изменения, позволившие упростить технику исследования. В качестве дополнительного диэлектрического элемента использовали порошок диоксида кремния с размером частиц 10–90 мкм, который распределяли на нижнем электроде слоем в одну частицу, наносили на него исследуемую жидкость, опускали верхний электрод до соприкосновения с частицами диоксида кремния и регистрировали возникающие в такой системе ТСТ [42]. Средние результаты 5–7 повторных измерений представляли в виде графических зависимостей I/T .

Магнитную восприимчивость СЖ и препаратов СК измеряли с помощью вибрационного магнетометра CFS-9T-CVTI, входящего в автоматизированную систему фирмы Cryogenic Ltd (Великобритания). Измерения проводили в динамическом режиме при частоте 333 Гц и амплитуде переменного поля 0,1 мТл, диапазон изменения статических магнитных полей – до 2 Тл.

Инфракрасная (ИК) спектроскопия биологических жидкостей выполнена на инфракрасном Фурье-спектрометре Nicolet (фирма THERMO Electron Corp., США). Исследуемую жидкость наносили на подложку из

поваренной соли, выдерживали при комнатной температуре до высоковязкого состояния, затем высушивали в термостате при $T = 37 \pm 2$ °С и нормальном давлении в течение 1 ч. Результаты измерений обрабатывали, используя комплект программ THERMO Nicolet. Для идентификации компонентов СЖ и сыворотки дополнительно снимали ИК-спектры одного из соединений холестерина – холестерилолеата (ТУ 6-09-4416-76), температурный диапазон жидкокристаллического (ЖК) состояния которого соответствует физиологическим температурам тела человека. Гиалуронаты идентифицировали по ИК-спектрам заменителя СЖ Ортовиска (фирма Anika Therapeutics, Inc., США), представляющего собой раствор гиалуроната бактериального происхождения с молекулярной массой 1000÷2900 кДа.

Смазочную способность СЖ, плазмы, СК и ЛС для локальной терапии суставов изучали с помощью трибометра маятникового типа ТСМ 120. Испытания проводили при массе маятника 2,0 кг и скорости скольжения 1,0 м/с, имитируя среднюю физиологическую нагрузку на коленный сустав человека. С целью создания в зоне трения электромагнитного поля (ЭМП) в опору трибометра устанавливали соленоид [35]. Напряженность поля составляла 1,2 кА/м. Регистрировали коэффициент трения (f) по параметрам затухающих колебаний маятника. Значения f определяли путем компьютерной обработки электрических сигналов, поступающих с датчика угла отклонения маятника.

Кинетические закономерности осаждения клеток крови в постоянном магнитном поле изучали сразу после забора венозной крови у пациентов. Пробу крови объемом ~120 мкл помещали в стеклянные градуированные капилляры Панченкова. Предварительно капилляры промывали цитратом натрия 5%, имеющим рН 7,0÷7,2, что не влияло на суммарный заряд белков крови, имеющих изоэлектрические точки в области рН = 4÷6. Над верхними и под нижними торцами двух вертикально установленных в штативе капилляров размещали пару кольцевых двухполюсных магнитов (остаточная магнитная индукция $B_r = 16$ мТл) так, чтобы к капиллярам были обращены разноименные полюса магнитов. Третий контрольный капилляр использовали для стандартного измерения скорости оседания эритроцитов. В течение 1 ч регистрировали изменение высоты слоя плазмы (h), образующейся в верхней части капилляра в процессе осаждения клеток крови.

Спектрофотометрия синовиальной жидкости и сыворотки крови выполнена для оценки окислительной способности СЖ и СК. Готовили карбонатный буферный раствор в концентрации 0,2 М на бидистиллированной воде из Na_2CO_3 (фирма Sigma, США). Значение рН буфера на уровне 10,65 устанавливали путем добавления к раствору сухого NaHCO_3 (компания J.T. Baker, Голландия). В кювету с 2 мл буферного раствора вносили 100 мкл 0,1%-ного аптечного раствора адреналина гидрохлорида, помещали ее в спектрофотометр СФ-46 (ЛОМО) и в течение 2 мин с интервалом 5 сек регистрировали величину оптической плотности D при длине световой волны 347 нм, получая эталонную кривую. Затем к 2 мл

карбонатного буфера добавляли 10 мкл исследуемой жидкости и 100 мкл 0,1%-ного раствора адреналина гидрохлорида, регистрировали нарастание *D* и сравнивали полученную зависимость с эталонной.

Клинико-лабораторное исследование состояло из сбора анамнеза, осмотра пациентов с целью выявления специфических симптомов повреждений и заболеваний суставов, анализа клеточного и биохимического составов крови пациентов. Биохимическое исследование СЖ включало определение количества белка и его фракций, глюкозы, С-реактивного белка, ревматоидного фактора, фибриногена, муцинового сгустка с помощью стандартных методик, используемых для анализа СК, трансудатов и экссудатов.

Всем пациентам была выполнена *рентгенография* больных суставов в двух стандартных проекциях (коленных суставов с нагрузкой весом тела) с оценкой ширины рентгеновской суставной щели визуально-оптическим методом или на рентгеновском аппарате MULTIX PRO (Siemens, Германия) с автоматическим режимом съемки и цифровым анализом изображения. МРТ-исследование 18 суставов на магнитно-резонансном томографе Vectra (General Electric, США) позволило обнаружить повреждения менисков, капсулы, связок и гиалиновых хрящей суставов. КТ-диагностика 23 суставов на компьютерных томографах Sytec 3000 (General Electric, США) и CT-Light Speed Pro 16 (General Electric, Германия) позволила визуализировать суставные поверхности костей, их изменения, измерить ширину суставной щели.

Информативным методом неинвазивной диагностики явилось *ультразвуковое исследование* 72 коленных суставов, проведенное на аппарате Power Vision 8000 (Toshiba, Япония). Оно дало информацию об объеме жидкости в суставах, повреждениях связок и менисков, наличии свободных хрящевых тел в суставной полости и дегенерации суставных хрящей.

Для *расчета объема выборки* пациентов введены параметры: мощность исследования 80%, уровень значимости $p = 0,05$, эффект лечения в опытной группе длительностью 4–6 мес. в 50% случаев. В соответствии с методикой R.V. Dell и номограммой D.G. Altman расчетный размер выборки составил 130 объектов наблюдений, т.е. по 65 суставов в опытной и контрольной группах.

Для *оценки специфических симптомов* и степени ограничения функции суставов использована международная рейтинговая система Hospital for Special Surgery (HSS, Нью-Йорк). Болевой синдром, функциональное состояние суставов, эффективность лечения пациентами и врачом оценены по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), индексам Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) и Лекена; качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем, – с помощью опросников Health Assessment Questionnaire (HAQ), Medical Outcome Study Short-Form Health Survey (SF-36) и EuroQol Group (EQ-5D); результаты клинических испытаний – по «композитной» оценке динамики симптомов ОА и оценке «твердых» конечных точек.

Результаты исследований, представленные в виде таблиц и графиков, обработаны *методами математической статистики* с помощью про-

грамм Sly Soft Statistica 6.0, Microsoft Office Excel 2008 и Statistical Package for Social Science 12.0.2. Для оценки различий между выборками по уровню количественно измеренных признаков и анализа качественных данных использованы непараметрические критерии Колмогорова-Смирнова, *T*-критерий Вилкоксона, *U*-критерий Манна-Уитни.

Третья глава посвящена биотрибологии суставов при ОА.

Предложена концепция *сустава как «умного» узла трения*. Структура сустава представлена в виде трибосистемы, снабженной подсистемами образования и циркуляции смазочной жидкости, утилизации продуктов износа и обратной связи с нервным центром, управляющим ее работой (рисунок 1).

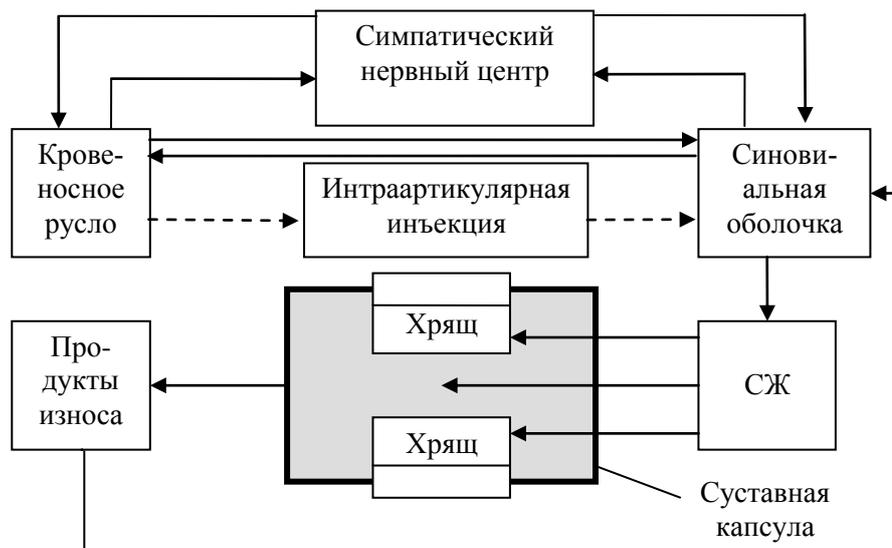


Рисунок 1 - Структурная схема сустава

СЖ проникает из кровеносных капилляров и питает СО. В ней формируются комплексные соединения СЖ на основе сыворотки и ГУК. Синовия поступает в суставную полость и заполняет микропоры хряща, образуя смазочный слой. Фрагменты износа хряща и трибодеструкции СЖ утилизируются находящимися в СО ферментами и макрофагами и удаляются через периартикулярные лимфатическую и кровеносную системы. Регулирование этих взаимодействий осуществляет симпатический нервный центр, снабженный системами обратной связи с кровеносным руслом и СО. Нервные импульсы влияют на диаметр и проницаемость стенок капиллярных сосудов в зависимости от биохимических показателей крови и СЖ, активируют или замедляют выработку ГУК СО, регулируют происходящие в ней биохимические процессы расщепления продуктов износа и динамику их удаления. Таким образом оптимизируется режим смазки сустава, реологические параметры и смазочная способность СЖ.

Травмы и заболевания суставов сопровождаются отказом элементов структуры «умного» узла трения и нарушением оптимального режима смазки хрящей. При ОА ухудшается питание СО кровью, вследствие чего сокращается продуцирование СЖ, изменяются ее химический состав, фи-

зико-химическая структура, страдают функции, выполняемые СЖ в суставе. Компенсация недостаточности или отказа элементов «умного» узла трения, реологических параметров СЖ и восполнение дефицита смазки в суставах при ОА возможны путем инъекций в суставы целевых ЛС.

Рассмотрены биофизические и биохимические механизмы формирования биофизического поля суставов. Его возникновение связано с циркуляцией в суставе СЖ. Отрицательное давление в полости сустава обуславливает перепад давления на мембранах клеток СО и возникновение мембранного потенциала, обуславливающего фиксацию на СО молекул ГУК. Последние адсорбируют воду из СЖ, создавая ее структурную и химическую неоднородность. Гидратированный хрящ смачивается полиэлектrolитной средой СЖ и фильтрует через систему сообщающихся микропор ее низкомолекулярные компоненты – разнополярные ионы и молекулярные агрегаты, что приводит к возникновению мембранного потенциала, определяющего отрицательный потенциал хрящевой ткани. От него зависит физико-химическая структура двойного электрического слоя, ответственного за граничную смазку хрящей сложными белками – фосфолипидами и лубрицином. Эти смазочные слои наноразмерной толщины обеспечивают высокую антифрикционность суставов. Электрокапиллярные взаимодействия удерживают микрообъемы СЖ в микропорах хряща. Вследствие этого возникает разница давлений СЖ в смазочном слое и в микропоровом пространстве хряща, определяющая режим смазки сустава. Механическое нагружение сустава инициирует возникновение в клетках СО и хряща потенциала действия и рост гидростатического давления СЖ. Таким образом, первичные диффузионно-осмотические процессы в капиллярах и в клетках СО и хряща сопровождаются возникновением локальных ЭМП, взаимодействующих с ЭМП тканей, окружающих сустав. ЭМП сустава поляризует электрически нейтральные компоненты СЖ, увеличивая их активность в процессах физико-химического взаимодействия.

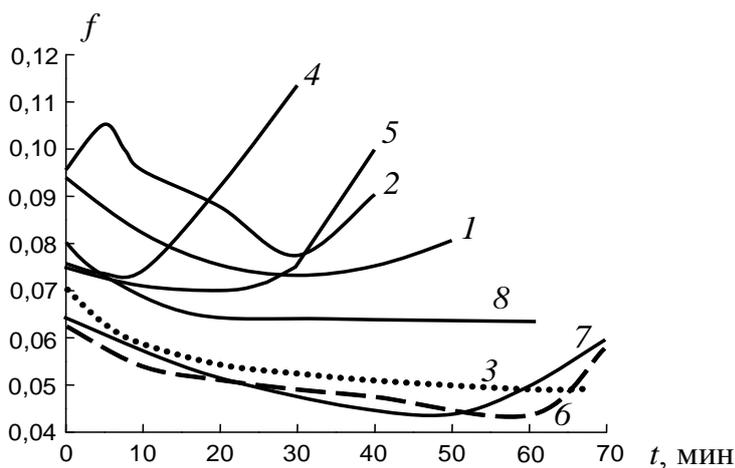
Проведенный анализ позволил сделать вывод, что процессы питания тканей, трения, смазки сустава и удаления продуктов износа происходят под контролем ЭМП, возникающих вследствие перемещения в суставе и окружающих тканях электропроводных компонентов СЖ. Обоснована корректная постановка трибологических экспериментов *in vitro* и моделирование ЭМП организма с помощью искусственного внешнего ЭМП, воздействующего на смазочную пленку СЖ в процессе трения.

Трибологические исследования СЖ выявили различия исходных величин коэффициентов трения f в модельной паре трения (имитирующей искусственный сустав) при смазывании СЖ, взятой из суставов с разной патологией, а также позволили установить кинетические закономерности изменений f при наложении ЭМП на смазочную прослойку. Установлены три типа зависимостей $f(t)$, для каждого из которых характерна однотипная реакция на воз-

действие поля: «нейтральная» – при смазке СЖ, взятой из условно здорового сустава, «нисходящая» – из суставов с острым синовитом и пораженных неиммунным ОА, и «восходящая» – СЖ из суставов при аутоиммунных ОА. Эти закономерности интерпретированы с учетом представлений о структурной организации СЖ. Поскольку в здоровой СЖ пространственная структура ассоциатов белка и ГУК упорядочена и сбалансирована, поле соленоида незначительно влияет на смазочные свойства СЖ при исследованных режимах трения. При неиммунных воспалительных процессах в комплексных соединениях СЖ изменяется соотношение белка и ГУК, а макромолекулы последней становятся более короткими. Воздействие ЭМП способствует частичному восстановлению комплексов «ГУК–белок». Однако из-за избытка образующихся белковых надмолекулярных структур на поверхности хрящей формируется вязкая пленка с низкой смазочной способностью. При иммунном воспалении патологические формы белка соединяются с ГУК в аномальные структуры, не характерные для здоровой СЖ. Агломераты измененных белков образуют в зоне трения смазочную пленку с низкой концентрацией нормальных ассоциатов ГУК и белка, что не обеспечивает смазочный эффект, подобный тому, какой имеет место в здоровом суставе.

Влияние ЭМП на структуру СЖ при заболеваниях неиммунного генеза демонстрирует анализ текстур СЖ в пробах, высушенных в ЭМП напряженностью 1,2 кА/м: расположение солевых и белковых составляющих в виде дендритов и сферолитов становится более упорядоченным, подобным нормальному.

Трибологический мониторинг ЛС и заменителей СЖ, вводимых в полость суставов, обнаружил различную смазочную способность препаратов с одинаковым механизмом действия (рисунок 2).



1 – Гидрокортизон, 2 – Кеналог-40, 3 – Дипроспан, 4 – линкомицина гидрохлорид, 5 – Синвиск, 6 – Гиалган и Гиа-джект, 7 – Ортовиск, 8 – Диасиноп

Рисунок 2 - Зависимость коэффициента трения (f) от времени (t) обработки полем смазочных слоев ЛС в опоре маятникового трибометра

Химический состав, консистенция и коллоидная стабильность исследованных ЛС во многом определили трибологические параметры модельной пары трения СВМПЭ-сталь. В группе глюкокортикостероидных препаратов исходное значение коэффициента трения f_0 тем выше, чем быстрее происходит расслоение ЛС с выпадением кристаллического осадка на поверхности трения. Кеналог-40 и Гидрокортизон не обнаружили улучшения смазочных свойств при воздействии ЭМП.

Экспоненциальное снижение в ЭМП коэффициента трения при смазывании опоры Гиалганом и Дипроспаном происходит благодаря чувствительности компонентов этих ЛС к ориентирующему воздействию поля. Низкий f_0 Диасинола связан с формированием в зоне трения ЖК прослойки, обладающей низким сопротивлением сдвигу. При воздействии ЭМП смазочная способность прослойки возрастает, а f снижается.

Синвиск демонстрирует кратковременное снижение трения, после чего его смазочная способность ухудшается. Эффективность препарата обусловлена его вязко-эластическими свойствами, защищающими хрящ от пиковых механических нагрузок, но его реакция на ЭМП не адекватна реакции здоровой СЖ.

Линкомицин вызывает абразивный эффект *in vitro*. Однако при смешивании с СЖ кристаллы препарата полностью растворяются в ее водной основе.

На основании сопоставлений f_0 ЛС с f_0 СЖ пациентов сформулированы трибологические критерии выбора ЛС для интраартикулярной терапии. Они состоят в индивидуальном подборе препарата, имеющего f_0 равный или более низкий, чем f_0 СЖ пациента. В случае, когда f_0 ЛС выше f_0 СЖ целесообразно оценить изменение коэффициента трения ЛС при воздействии ЭМП. Если f ЛС снижается до уровня f_0 СЖ или ниже, введение такого препарата следует сочетать с магнитотерапией сустава.

В четвертой главе изложены результаты иммунологических, физико-химических и трибологических исследований, позволяющие рассматривать СК как средство хондропротекции.

С помощью набора эритроцитных масс доноров I–IV групп крови исследована групповая принадлежность СЖ пациентов, имеющих I–IV группы крови и Rh+ и Rh– принадлежности. Обнаружено реагирование СЖ с эритроцитами доноров, подобное реагированию стандартных гемагглютинирующих сывороток с кровью при определении ее группы по системе АВ0 (таблица 1).

Данные таблицы свидетельствуют о том, что СЖ человека содержит индивидуальные антитела, аналогичные антителам сыворотки его крови, и подобно сыворотке может участвовать в иммунном ответе. Установлено наличие четырех групп СЖ человека по системе АВ0. Экспериментально показано, что группа СЖ человека соответствует группе его крови. Сделан

вывод, что критериями биосовместимости хондропротекторов на основе СК человека, и возможности использования при лечении суставов донорской СК или СЖ является совпадение тканевой (групповой) принадлежности препарата и СЖ реципиента.

Таблица 1 - Результаты реакций синовиальных жидкостей с эритроцитами I–IV групп крови Rh⁺ и Rh⁻ принадлежности

Эритроцитная масса (антигены)		Синовиальная жидкость (антитела)							
		0 (I), αβ		A (II), β		B (III), α		AB (IV), o	
		Rh ⁺	Rh ⁻	Rh ⁺	Rh ⁻	Rh ⁺	Rh ⁻	Rh ⁺	Rh ⁻
0 (I)	Rh ⁺	-	-	-	-	-	-	-	-
	Rh ⁻	-	-	-	-	-	-	-	-
A (II)	Rh ⁺	+	+	-	-	+	+	-	-
	Rh ⁻	+	+	-	-	+	+	-	-
B (III)	Rh ⁺	+	+	+	+	-	-	-	-
	Rh ⁻	+	+	+	+	-	-	-	-
AB (IV)	Rh ⁺	+	+	+	+	+	+	-	-
	Rh ⁻	+	+	+	+	+	+	-	-

Примечание - «+» – агглютинация эритроцитов есть, «-» – агглютинации нет.

Экспериментально обнаружено *квази-электретное состояние СЖ и СК*. Компоненты СЖ формируют упорядоченную многоуровневую систему, включающую гидратные оболочки вокруг полярных составляющих синовиин, надмолекулярные ассоциаты белков и полисахаридов, ЖК структуры на основе производных холестерина. При нагревании СЖ разрываются связи между элементами структуры, разрушаются макроскопически однородные фрагменты и образуются свободные носители зарядов, в связи с чем СЖ ведет себя подобно электрету, демонстрирует спектры ТСТ порядка 10^{-12} А. На основании анализа спектров ТСТ и исследования фазовых переходов в холестериновой мезофазе процесс температурного изменения структуры СЖ, связанного с перестройкой ЖК фазы и термодеструкцией макромолекул белка, представлен в виде схемы (рисунок 3).



Рисунок 3 - Схема температурных переходов в структуре СЖ

При $T \sim 31$ °С (температуре просветления) начинается плавление мезофазы и переход ЖК составляющей в обычную изотропную жидкость. Этот процесс продолжается до $T \sim 59$ °С – температуры начала распада белково-полисахаридных комплексов. Выше этой температуры СЖ существует как изотропная жидкая коллоидная среда. Начиная с $T = 75$ °С происходит термодеструкция белковых и полипептидных макромолекул и окончательное разрушение структуры СЖ на всех уровнях.

СК также демонстрирует при нагревании квазиэлектретный эффект. На спектре ТСТ СК (рисунок 4) выделены три пика. Низкотемпературный пик релаксации отрицательного заряда (35–45 °С) отвечает термически стимулированному разрушению гидратных оболочек вокруг протеинов и перестройке ЖК соединений холестерина. Энергия активации процесса релаксации заряда, соответствующего этому пику, составляет 0,25–0,45 эВ. Среднетемпературный пик релаксации положительного заряда (95–100 °С, энергия активации 0,5–0,7 эВ) соответствует необратимым изменениям структуры белка, не сопровождающимся разрывом полипептидной цепи. Интенсивный высокотемпературный пик (115–125 °С) свидетельствует об окончательной термоокислительной деструкции белковых макромолекул.

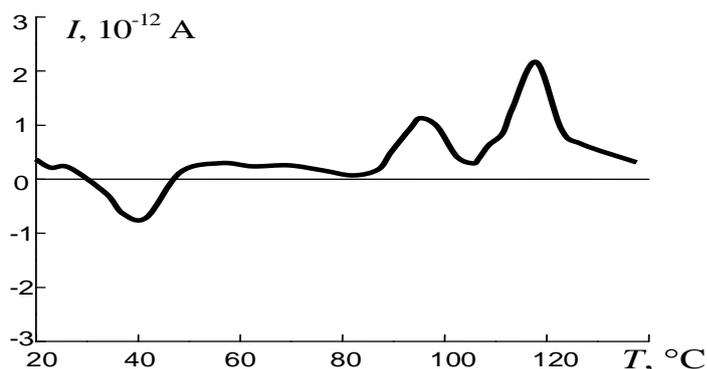


Рисунок 4 - Типичный спектр ТСТ сыворотки крови

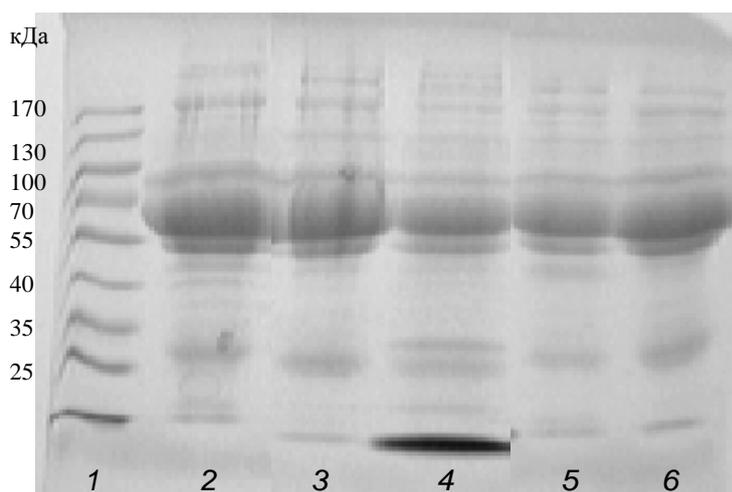
Изменения физико-химической структуры СЖ при ОА разной этиологии зафиксированы в трибологическом эксперименте и объяснены с помощью спектров ТСТ. Анализ спектров позволил оценить структурные нарушения СЖ на надмолекулярном уровне.

Спектр ТСТ здоровой СЖ имеет три пика аналогичных пикам СК: низкотемпературный (35–50 °С), среднетемпературный (80–100 °С) и высокотемпературный (110–120 °С). На спектре ТСТ синовии при первичном ОА отсутствует низкотемпературный и появляются слабоинтенсивные средне- и высокотемпературные пики (~75, 100 и 120 °С). Отсутствие низкотемпературного пика свидетельствует о разрушении при хроническом воспалении гидратных оболочек и о разупорядочении ЖК структур. Спектр ТСТ синовии при болезни Бехтерева идентичен спектру здоровой СЖ, за исключением изменения полярности среднетемпературного пика

из-за увеличения содержания белка в СЖ и появления его патологических фракций. При ревматоидном ОА спектр ТСТ отличается от спектра здоровой СЖ отсутствием низкотемпературного пика и смещением высокотемпературного вправо (~140 °С). Аномальная интенсивность высокотемпературного пика обусловлена высоким содержанием в СЖ белковых фракций, в том числе патологических, образующих прочные надмолекулярные структуры, для теплового разрушения которых требуется высокая температура.

Эти результаты свидетельствуют, что ОА разной этиологии сопровождаются нарушением оптимальной пространственной структуры СЖ, благодаря которой синовия выполняет в суставе трибологическую, метаболическую, трофическую и защитную функции.

Молекулярно-массовое распределение белков СЖ и сыворотки свидетельствует об идентичности протеинов в СК и в здоровой СЖ. Это подтверждает происхождение СЖ из плазмы крови. Сравнение полос распределения белков на рисунке 5 позволило сделать следующие выводы. Присутствие в СЖ ГУК не меняет структуру протеинов синовии. Деструкция молекул белков СЖ при гемосиновите сопровождается снижением содержания фракций с молекулярной массой (ММ) 55÷70 кДа и увеличением фракции протеинов с ММ ~20 кДа. При прочих ОА заметные изменения интенсивности полос распределения протеинов отсутствуют. Сделано заключение, что при уменьшении основной для СЖ фракции протеинов с ММ = 50÷75 кДа и росте низкомолекулярной фракции с ММ ≤ 20 кДа следует диагностировать деструктивный характер синовита, поскольку такая СЖ не способна выполнять в суставе присущие ей функции.



1 – стандартные белковые маркеры, 2 – СК, 3 – условно здоровая СЖ,
4 – СЖ из сустава с гемосиновитом, 5 – подагрическим ОА, 6 – хроническим
посттравматическим синовитом

Рисунок 5 - Распределение протеинов в биологических жидкостях

Влияние магнитных полей на кровь подтверждено *in vitro* путем регистрации *кинетики и скорости оседания эритроцитов*. Обнаружено «ускорение» и «замедление» оседания эритроцитов в зависимости от патологии суставов и направления магнитного поля. Корреляционные зависимости позволили сделать вывод о восприимчивости клеток крови и ЖК компонентов СК (фосфолипидов и холестерина) к магнитному полю, а также о возможности регулировать структуру крови без изменения ее клеточного и химического состава.

Значения удельной магнитной восприимчивости χ СЖ и препаратов на основе СК свидетельствуют, что они являются диамагнетиками, т.е. намагничиваются против поля, демонстрируя отрицательные значения $\chi = -(12 \div 19) \cdot 10^{-3} \text{ см}^3/\text{г}$. Анализ зависимостей мнимой части χ'' , характеризующей поглощение электромагнитной энергии образцами, от магнитной индукции свидетельствует, что наибольшей поглощающей способностью обладает СЖ, взятая из условно здоровых суставов. При заболеваниях суставов значения χ и χ'' снижаются. Обнаружено увеличение магнитной восприимчивости СК, модифицированной *in vivo* противовоспалительными ЛС. Диамагнетизм объясняет перестройку структуры СЖ, происходящую в магнитном поле.

В реакциях с адреналином обнаружено, что минимально окисляет адреналин условно здоровая СЖ. Самым сильным окислителем является модифицированная Доксиклином СК. Лечебный эффект инъекций модифицированной аутосыворотки при ОА объяснен радикальным связыванием и блокированием гидроксильными группами Доксиклилина активных групп провоспалительных белковых молекул в патологически измененных тканях сустава.

В ходе *биотрибологических испытаний* установлено, что плазма крови, СК и СК с добавлением ГУК $2 \div 2,5 \text{ г/л}$ обладают повышенной смазочной способностью, обуславливая значения $f = 0,05 \div 0,06$, сравнимые с f СЖ (0,065). Они превосходят по смазочной способности тестируемые заменители СЖ. Благодаря присутствию ЖК фазы СК, подобно естественной СЖ, обнаруживает чувствительность к воздействию магнитного поля: f снижается с увеличением времени действия поля. Оценено влияние СК на трение глюкокортикостероидов. Минимальные значения $f = 0,068 \div 0,075$ зарегистрированы при испытании композиций с содержанием Гидрокортизона $40 \div 65\% \text{ мас}$. Составы, содержащие СК, в отличие от суспензии Гидрокортизона, реагируют на воздействие ЭМП снижением f .

Сделано заключение, что использование СК в качестве заменителя СЖ и носителя целевых ЛС способствует хондропротекции суставов.

В **пятой главе** представлены концепция трансфузионной интраартикулярной хондропротекции, методология модифицирования СК целевыми ЛС и основные направления разработки корректоров синовиальной среды суставов на основе СК.

Результаты исследования био- и физико-химической структуры, биохимической активности, адгезионных и адсорбционных характеристик

СК как лечебно-стабилизирующей субстанции и носителя целевых ЛС послужили основанием для разработки *трансфузионной интраартикулярной хондропротекции* – нового направления в лечении и профилактике дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов, а также лечебной коррекции синовиальной среды суставов с помощью интраартикулярных инъекций препаратов на основе сыворотки крови.

Концепция трансфузионной интраартикулярной хондропротекции состоит в целевом медикаментозном модифицировании СК *in vitro* или *in vivo* с целью создания индивидуальных препаратов с заданными терапевтическими свойствами для интраартикулярного лечения ОА разной этиологии.

Основные направления трансфузионной интраартикулярной хондропротекции и получившие патентную защиту трибологические корректоры синовиальной среды представлены на рисунке 6.

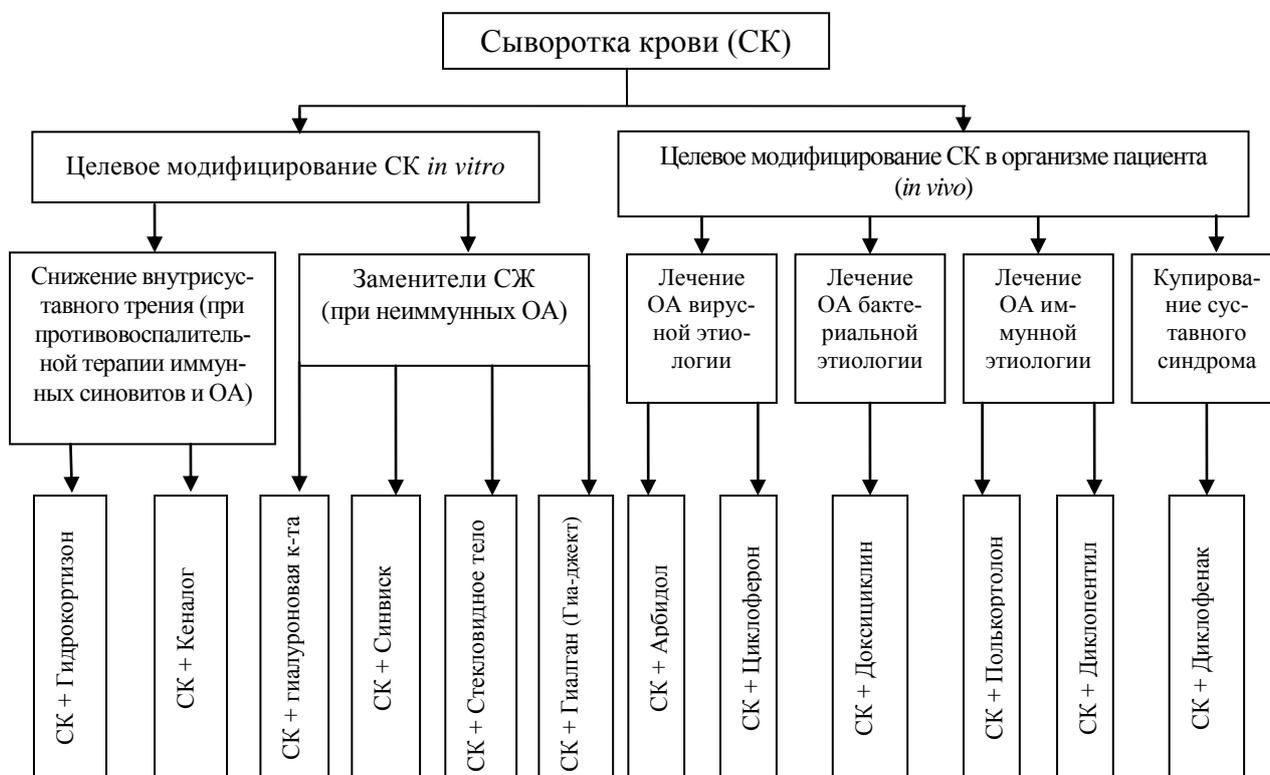


Рисунок 6 - Схема целевого медикаментозного модифицирования СК

Основой корректоров для лечения ОА при аутоиммунном воспалении является СК пациента, модифицированная *in vitro* глюкокортикостероидными ЛС при соотношении компонентов: Гидрокортизон 40÷65 и СК 35÷60% мас. или Кеналог-40 1 мл и СК 5÷7 мл [44, 46]. Комбинированные препараты благодаря СК обладают магниточувствительностью и более низким *f*, чем суспензии ЛС. СК растворяет микрокристаллы суспензии с большей скоростью, чем СЖ, благодаря чему растворы ацетата гидрокортизона и триамцинолона ацетонида в сыворотке свободно фильтруются в порах хряща.

Оптимизировать биохимический состав и улучшить смазочную способность СК можно *in vitro* путем добавления ГУК в количестве 2,5÷4,0 г/л сыворотки [36], или добавления готовых препаратов с известной концентрацией ГУК – Синвиска в объеме 33÷67% мас. [40], Стекловидного тела с содержанием ЛС 40÷85% [39], Гиалгана (Гиал-джекта) в концентрации 45÷85% [41]. В ходе трибологических испытаний оптимальные концентрации препаратов ГУК в СК установлены по критериям минимального f и снижения трения в ЭМП.

Целевое модифицирование СК в организме пациента ЛС, не имеющими лекарственных форм для внутрисуставных инъекций, разработано для лечения негнойных ОА вирусной, бактериальной, аутоиммунной этиологии, а также для купирования суставного синдрома при ОА [48, 49, 51–54].

Методология модифицирования СК лечебными препаратами направленного действия *in vivo* заключается в следующем. С учетом анамнеза, этиопатогенеза ОА и перечня наиболее эффективных для пациента ЛС подбирают базовый препарат. Его вводят в организм пациента перорально, внутримышечно или внутривенно, в зависимости от лекарственной формы. В результате связывания альбумина с активными компонентами ЛС в плазме крови происходит биосинтез белково-лекарственных соединений. В период достижения максимальной концентрации ЛС в крови проводят забор 30 мл крови. Из них получают 5–7 мл сыворотки, содержащей комплексы ЛС и альбумина.

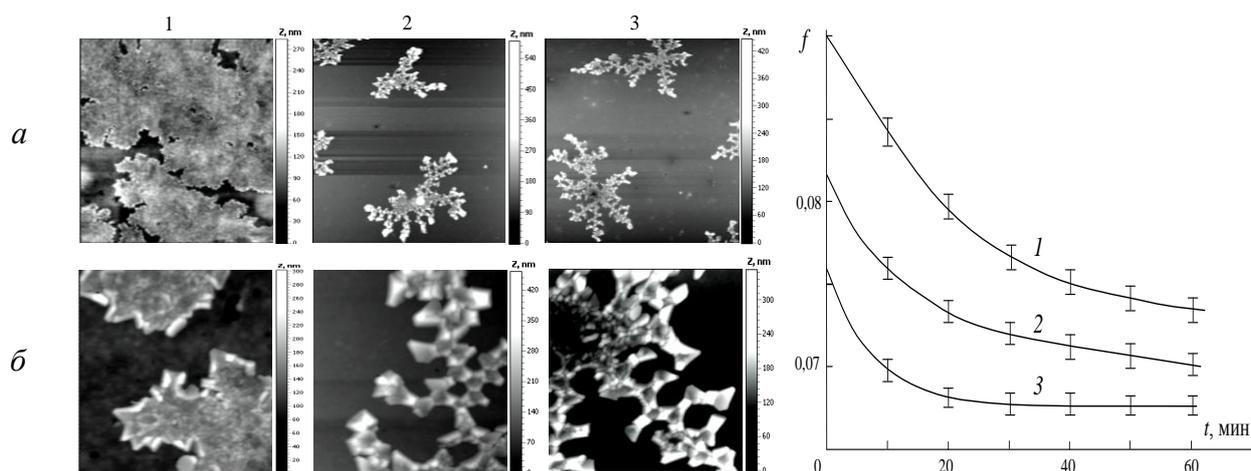
В результате инъекции такой сыворотки локальная доставка ЛС в сустав осуществляется без потери его концентрации в тканях. Улучшение смазочной способности введенного аутопрепарата может быть достигнуто с помощью магнитотерапии сустава, выполненной после интраартикулярной инъекции.

Для коррекции синовиальной среды суставов у пациентов, перенесших обострение ОА после вирусных инфекций, разработаны способы модифицирования СК разовыми дозами противовирусных ЛС – Арбидола и Циклоферона [49]. Через 1,5 ч после приема пациентом 100 мг Арбидола производят забор крови и получают сыворотку. Лечебное действие аутопрепарата реализуется благодаря комплексным соединениям альбумина и Арбидола, препятствующим проникновению вирусов в ткани сустава и подавляющим слияние липидной оболочки вируса с клеточными мембранами. Насыщенную Циклофероном кровь забирают после через 1–2 ч после внутримышечного или внутривенного введения 0,25 г ЛС. Модифицированная Циклофероном аутосыворотка оказывает в суставе локальный противовирусный и противовоспалительный эффект.

Для лечения суставов на фоне аутоиммунной патологии предложены СК, модифицированные Польшкортолоном и Диклопентилом [52, 54].

После приема разовой дозы Полькортолона 4 мг его активная субстанция триамцинолон всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь, где происходит связывание 40% препарата с глобулинами. Модифицированная Полькортолоном СК после введения в сустав оказывает противовоспалительное, антиаллергическое, противоотечное действие на протяжении 2 сут. При модифицировании СК Диклопентилом пациент принимает перорально ЛС в дозе 150 мг. В период *тах* связывания активных компонентов – Диклофенака натрия и Пентоксифиллина – с протеинами, осуществляют забор крови пациента. В суставе Диклофенак оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, десенсибилизирующее действие, ингибируя циклооксигеназу арахидоновой кислоты и подавляя синтез провоспалительных простагландинов ПГЕ2 и ПГФ2 α . Пентоксифиллин расширяет сосуды и улучшает трофику тканей сустава. Противовоспалительный эффект модифицированной Диклофенаком СК может быть использован для купирования суставного синдрома при ОА [53].

Антимикробную СК готовят из крови пациента, взятой через 2 ч после приема дозы Доксициклина 200 мг. ЛС обратимо связывается с белками крови на 93%. В плазме устанавливается его максимальная терапевтически эффективная концентрация 2,6 мкг/л. Модифицированная сыворотка оказывает антибактериальное и хондропротекторное действие благодаря способности Доксициклина подавлять матричные металлопротеиназы и синтазу оксида азота [15, 33, 48]. Модифицирование СК Доксициклином обуславливает высвобождение жидкой фазы из белковых структур и улучшение смазки сустава (рисунок 7) [18, 19].



1 – СК; 2 – СК, модифицированная 100 мг Доксициклина; 3 – СК, модифицированная 200 мг Доксициклина; а и б – размер полей сканирования 40×40 и 10×10 мкм, соответственно

Рисунок 7 - АСМ-изображения сывороток крови и зависимости коэффициентов их трения (f) от времени (t) действия поля соленоида

Трансфузионная интраартикулярная хондропротекция обеспечивает абсолютную биологическую совместимость белково-лекарственных препаратов с организмом пациента. При модифицировании аутосывороток *in vivo* нет необходимости дозировать и смешивать компоненты, поскольку концентрация ЛС в СК устанавливается путем биосинтеза. Этот процесс герметичен и стерилен. Таким образом комплексно решаются проблемы коррекции трибологического состояния сустава и локального лечебного воздействия на патологический очаг. Инъекции препарата непосредственно в полость сустава позволяют уменьшить дозу и частоту приема ЛС, а также снизить риск развития побочных эффектов.

В **шестой главе** представлены результаты клинической апробации трансфузионной интраартикулярной хондропротекции.

Программа клинического исследования составлена и реализована в соответствии с нормами международной медицинской практики. Для каждой фазы испытания установлен оптимальный дизайн клинического исследования. Для всех пациентов опытной группы использован единый терапевтический режим. В I фазе клинического исследования выполнены пилотные испытания трансфузионной интраартикулярной хондропротекции в «одной группе». II и III фазы заключались в проведении проспективного когортного контролируемого открытого двуцентрового исследования. В соответствии с рекомендациями международных организаций European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) и US Food and Drug Administration (FDA) использован набор критериев, позволяющий в ходе клинических испытаний оценить эффективность и безопасность терапевтических вмешательств при ОА.

В исследование включали пациентов, удовлетворяющих классификационным клиничко-лабораторным критериям ОА коленного сустава Американской коллегии ревматологов, пациентов с высоким риском прогрессирования структурных изменений суставов (I–III рентгенологическими стадиями по классификации Kellgren-Lawrence) и наиболее пораженными коленными суставами при условии длительности активного лечения не менее 12–24 мес. и информированном согласии пациента. Критериями исключения были внутрисуставное применение заменителей СЖ в течение 6 мес. до испытаний, внутрисуставное применение глюкокортикостероидов в течение 2 мес. до испытаний, IV рентгенологическая стадия ОА по классификации Kellgren-Lawrence, неконтролируемые соматические заболевания, противопоказания для проведения пункций суставов, психические заболевания в анамнезе.

В I фазе клинического исследования (2006–2008 годы) изучены безопасность и эффективность инъекций аутосыворотки крови в пораженные ОА коленные суставы 15 пациентов. Установлен оптимальный объем

(5÷7 мл) и режим инъекций в суставы (3 инъекции с интервалом 5–7 дней, выполняемые курсом 1 раз в 6 мес.).

Оценка по системе HSS обнаружила улучшение функционирования суставов пациентов опытной группы по критериям нормализации показателей боли в покое и при ходьбе, уменьшения ощущения скованности в суставе, снижения дозы принимаемых ЛС и отказа от оперативного лечения. Индекс Лекена через 2 мес. лечения в опытной группе снизился на 60%. Показатель теста WOMAC достигал минимального уровня 40% от начального через 2 мес., а затем в течение 3–4 мес. постепенно возвращался к исходной величине. По опроснику SF-36 через 1 год лечения в опытной группе отмечено улучшение КЖ по показателям ролевого физического функционирования, физического функционирования, интенсивности боли и ролевого эмоционального функционирования ($p = 0,004\div 0,03$). Анкетирование по HAQ общего функционального состояния пациентов до лечения, через один и два года лечения выявило снижение ($p < 0,01$) и стабилизацию среднего балла в опытной и рост в контрольной группе. Через два года лечения пациентами опытной группы по опроснику EQ-5D отмечено уменьшение боли и дискомфорта в пораженных ОА суставах, отсутствие тревоги и депрессии, облегчение ухода за собой, улучшение КЖ с $46,5\pm 17,5$ до 60 ± 10 . «Композитная» оценка динамики боли и функции при лечении ОА в течение двух лет обнаружила ответ на лечение пациентов опытной группы в виде улучшения симптоматики в среднем на 45% (диапазон 12–83%), а у пациентов контрольной группы – на 21% (диапазон 6–43%). Скорость потери ширины рентгеновской суставной щели в опытной группе составила $0,25\div 0,35$ мм/год, в контрольной – $0,4\div 0,75$ мм/год. При этом скорость сужения сустава в опытной группе не достигала значимого показателя прогрессирования ОА $0,5$ мм/год, а в первой контрольной группе превосходила его.

По окончании I фазы клинического исследования оценены «твердые» конечные точки – потребность в выполнении эндопротезирования суставов и удлинение сроков до хирургического вмешательства. Потребности в эндопротезировании коленных суставов через два года лечения в опытной группе не отмечено. Пациенты выразили желание продолжать лечение методом трансфузионной интраартикулярной хондропротекции.

Во II фазе (2009–2010 годы) получен опыт модифицирования СК Доксициклином *in vivo*. Определен оптимальный режим дозирования Доксициклина – 200 мг внутрь за 1,5–2 ч до забора крови, разработана и утверждена в Минздраве Беларуси Инструкция по применению метода интраартикулярной хондропротекции суставов модифицированной Доксициклином аутосывороткой крови [55], оценены результаты лечения 74 суставов.

Максимальное снижение симптоматики ОА на 30–50% наблюдалось через 2 мес. после курса инъекций. Затем в соответствии с индексами WOMAC и Лекена симптомы нарастали со скоростью 0,6–1,5 балла/мес., не достигая при I и II ст. к 6 мес. начального уровня. Уровень боли и дискомфорта в суставах с III ст. ОА при лечении СК, модифицированной Доксциклином, был ниже, чем в аналогичных суставах контрольной группы, и соответствовал результатам лечения пациентов с III ст. ОА, получавших инъекции аутосыровотки крови в коленные суставы в I фазе клинического исследования.

По ВАШ во II фазе после каждого курса инъекций функция суставов максимально улучшалась через 1 мес. и сохранялась на высоком уровне до 5 мес. Рейтинговая система HSS через 2 года лечения демонстрировала улучшение функционирования суставов за счет стойкого снижения боли, уменьшения скованности в суставе, снижения дозы принимаемых ЛС и отказа от оперативного лечения. Согласно HSS значимых различий в результатах лечения СК и модифицированной Доксциклином СК не обнаружено, однако различия оказались значимыми в сравнении с результатами лечения контрольной группы. По опроснику HAQ отмечено значимое улучшение функционального состояния пациентов при всех стадиях ОА в течение двух лет лечения. КЖ через два года лечения по анкете EQ-5D в опытной группе улучшилось по показателям подвижности, облегчения ухода за собой, уменьшения или исчезновения тревоги и депрессии. Положительная динамика показателей опросника SF-36 свидетельствовала на протяжении двух лет о стабилизации общего состояния пациентов опытной группы и улучшении их функционирования в обществе.

Потеря ширины рентгеновской суставной щели в опытной группе имела среднюю скорость 0,23 мм/год (диапазон 0,1–0,35 мм/год) и была сопоставима со скоростью возрастной дегенерации суставов. Достигнутый результат ниже значимого уровня прогрессирования ОА (0,5 мм/год) и аналогичного показателя в контрольной группе.

«Композитная» оценка клинических проявлений ОА коленных суставов в конце второго года лечения обнаружила ответ на инъекции СК, модифицированной Доксциклином, в виде улучшения симптоматики в среднем на 50% (диапазон 25–83%). Осложнений и отрицательных эффектов интраартикулярной терапии суставов во II фазе клинического исследования не зарегистрировано. Спустя 3 мес. после завершения II фазы исследования лишь у одного из пациентов опытной группы с посттравматическим ОА III ст. и нестабильностью коленного сустава возникла потребность в эндопротезировании.

В III фазе клинического исследования (2011–2012 годы) продолжена трансфузионная интраартикулярная хондропротекция 89 суставов (85 ко-

ленных, 4 тазобедренных) у 60 пациентов предыдущих фаз исследования, условия проведения III фазы максимально приближены к обычной рутинной медицинской практике, выполнен контроль долгосрочного (4–6-летнего) использования новой технологии лечения ОА (таблица 2).

Таблица 2 - Результаты 4–6-летнего лечения пациентов с остеоартритами новым и традиционными методами

Метод лечения, n = количество пациентов (суставов)	Показатели клинической эффективности методик и твердые конечные точки			
	снижение боли / улучшение функ- ции сустава	средняя скорость потери рентге- новской сустав- ной щели, мм/год	согласие пациентов на эндопротези- рование	сделано / отсрочено эндопротези- рование суставов
Трансфузионная хондропротекция, n = 60 (89)	59% / 68%	0,23	3	2 / 4
Консервативное лечение, n = 45 (70)	45% / 34%	0,52	14	6 / 0
Интраартикуляр- ные инъекции Хай- флекса, n = 15 (25)	55% / 70%	0,24	3	0 / 0

«Композитная» оценка клинических проявлений ОА коленных суставов в III фазе обнаружила ответ на инъекции СК, модифицированной Доксициклином, в виде улучшения симптоматики в среднем на 59% (диапазон 20–75%) и функционирования суставов на 68%. Средняя скорость потери рентгеновской суставной щели 0,1–0,3 мм/год при лечении новым методом оказалась сопоставима со скоростью возрастной дегенерации суставов. На протяжении 6 лет исследования в опытной группе потребность в эндопротезировании возникла у трех пациентов (выполнено эндопротезирование двух коленных суставов).

У пациентов лечившихся консервативно снижение симптоматики ОА достигло 45% (диапазон 20–63%), улучшение функционирования – 34%, потеря суставной щели превысила 0,5 мм/год, в разные сроки отмечена потребность в эндопротезировании 14 суставов (выполнено 6 операций).

Оценка боли, общей эффективности лечения и КЖ 15 пациентов с ОА 25 коленных суставов, получавших интраартикулярные инъекции Хай-флекса, не выявила значимых различий с результатами лечения методом трансфузионной интраартикулярной хондропротекции. В группе отмечена средняя скорость потери рентгеновской суставной щели ~0,33 мм/год.

Клинико-экономическая оценка разработок выполнена путем сравнения эффективности и затратности методики трансфузионной интраартикулярной хондропротекции с аналогичными показателями альтернативных методов – консервативного лечения, интраартикулярной терапии заменителем СЖ Хай-флексом и эндопротезирования коленного сустава бикондилярным эндопротезом «Osteonics SCORPIO CR» (фирма Stryker Corp., США).

Клинико-экономический анализ разных технологий лечения ОА продемонстрировал эффективность метода трансфузионной интраартикулярной хондропротекции по критерию снижения затрат на лечение в масштабах общества, учреждений здравоохранения и для отдельных пациентов: 1) расчет «затраты – эффективность» отразил наименьшее расходование ресурсов и наименьшую среди сравниваемых технологий «стоимость» болезни с коэффициентом затратной эффективности 0,46; 2) метод «минимизации затрат» привел к заключению, что при сравнимой клинической эффективности терапия суставов СК дешевле терапии гиалуронатом на величину стоимости импортного заменителя СЖ, равную 262 \$/год; 3) ABC- и VEN-анализы свидетельствуют о возможности экономии 76% второстепенных по значимости затрат на новую технологию при ее выполнении в амбулаторных условиях; 4) затраты на лечение ОА в стационаре методом трансфузионной хондропротекции с учетом дисконтирования в течение пяти лет на 204 \$ меньше, чем годовые затраты на обеспечение эндопротезирования; 5) при возможных колебаниях уровней цен на ЛС и медицинские манипуляции трансфузионная хондропротекция – наименее затратная технология лечения ОА. При минимальной стоимости медицинского обеспечения клиническая эффективность технологии хондропротекции СК не ниже эффективности закупаемых по импорту гиалуроновых заменителей СЖ. Это позволяет считать трансфузионную интраартикулярную хондропротекцию экономически целесообразной и конкурентоспособной технологией лечения ОА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

Предложена концепция и разработана технология трансфузионной интраартикулярной хондропротекции – метода лечебной коррекции синовиальной среды суставов, пораженных остеоартритами, с помощью интраартикулярных инъекций препаратов на основе сыворотки крови [1, 4, 8, 13, 14, 38]. В качестве основы препаратов могут быть использованы компоненты аутокрови, модифицированные в организме

пациента целевыми лекарственными средствами [8, 13–15, 22, 25, 32–34], или компоненты донорской крови одинаковой с кровью пациента группы [7, 24]. Принципы трансфузионной хондропротекции базируются на результатах клинико-лабораторных, физико-химических и биотрибологических исследований.

1. Методами физико-химического анализа показана корреляционная зависимость между нозологическими формами остеоартритов, повреждениями структуры и нарушениями свойств и функций синовиальной жидкости:

- установлено, что травмы и воспалительные заболевания суставов обуславливают формирование в синовии фракций протеинов с предельно низкой молекулярной массой (≤ 20 кД) в то время, как молекулярно-массовое распределение протеинов в сыворотке крови и синовиальной жидкости условно здоровых пациентов одинаково [11, 50];

- при остеоартритах патологически изменяется пространственная структура синовиальной жидкости: на молекулярном уровне снижается молекулярная масса макромолекул белков и гиалуроната, на уровне комплексных соединений разрушаются гидратные оболочки вокруг полярных структур синовии, перестраивается жидкокристаллическая фаза, на надмолекулярном уровне перестраиваются белково-полисахаридные образования [1, 10, 37];

- кинетические зависимости скорости оседания эритроцитов крови пациентов в постоянном магнитном поле коррелируют с патологией их суставов; они позволяют косвенно оценить степень реактивности организма пациента и остроты воспалительного процесса в суставах, а также несут информацию о магнитной чувствительности содержащейся в плазме жидкокристаллической фазы фосфолипидов и холестерина, обуславливающей граничную смазку сустава синовией [17];

- микроскопически структура высушенных образцов синовиальной жидкости представляет собой белковую матрицу, в которую включены солевые дендритные или сферолитные образования; наличие и выраженность дендритов и сферолитов зависят от остроты воспаления, причины остеоартрита и наличия в синовии С-реактивного белка [1, 18, 19];

- впервые экспериментально определена оксидантная активность синовиальной жидкости, сыворотки крови и препаратов на ее основе, содержащих Доксициклин; установлено, что модифицированная сыворотка оказывает наибольшее окислительное воздействие на адреналин; минимально окисляет адреналин синовия, взятая из условно здорового сустава [21].

2. Впервые показано, что сыворотка крови, синовиальная жидкость и лекарственные средства биологического происхождения обнаруживают

чувствительность к электромагнитному полю, намагничиваются против него и являются диамагнетиками [3, 12, 16, 18, 19]; зарегистрирован рост магнитной восприимчивости χ сыворотки крови после приема пациентами противовоспалительных и иммуномодулирующих лекарственных средств и снижение значений χ синовиальной жидкости при заболеваниях суставов [18, 19].

Обнаружение высокой смазочной способности нативной сыворотки крови обосновало разработку метода трансфузионной интраартикулярной хондропротекции [4, 6, 20, 38, 47]. Предложена группа трибологических корректоров сустава, представляющих собой смеси аутосыворотки с гиалуроновыми заменителями синовиальной жидкости [36, 39–41]. Под действием трения и биофизического поля сустава в таких смесевых лечебно-смазочных жидкостях образуются комплексные соединения, состоящие из макромолекул протеинов, полисахаридов и гиалуронатов, аналогичные структурам, существующим в синовии здорового сустава [2, 4, 6]. Экспериментально показано, что при инъекциях глюкокортикостероидных лекарственных средств в смеси с аутосывороткой устраняется абразивное повреждение хряща кристаллическими частицами суспензии, вследствие физико-химического связывания его активных компонентов с белками сыворотки [44, 46].

3. Впервые предложена и защищена патентами [43, 45] методика определения групповой принадлежности синовиальной жидкости. Реагирование синовиальной жидкости пациентов, имеющих I–IV группы крови и Rh⁺ и Rh[–] принадлежность, с тестовыми эритроцитами доноров I–IV групп и Rh⁺ и Rh[–] фактором свидетельствует, что синовия человека содержит набор индивидуальных антител, аналогичных антителам сыворотки его крови и, подобно сыворотке, участвует в реакциях иммунитета. Установлено наличие четырех групп синовиальной жидкости человека по системе АВ0. Экспериментально показано, что группа синовии соответствует группе крови человека. Критерием биосовместимости хондропротекторов на основе донорской сыворотки крови или синовии является совпадение тканевой (групповой) принадлежности хондропротектора и синовиальной жидкости реципиента [7, 24].

4. Предложена методология усиления хондропротекторного эффекта сыворотки крови путем ее модифицирования в организме пациента целевыми лекарственными средствами [14, 20, 23, 31, 48, 49, 51–54]. В зависимости от лекарственной формы препарат вводят в организм пациента перорально, внутримышечно или внутривенно. В период максимальной концентрации лекарства в крови и связывания его активного вещества с белками плазмы, производят забор венозной крови. Полученная из такой кро-

ви сыворотка представляет собой индивидуальное средство хондропротекции с заданными терапевтическими свойствами.

Разработаны оригинальные хондропротекторы на основе аутосыворотки для коррекции суставов при остеоартритах травматической [36, 39–41], вирусной [49], бактериальной [48] и иммунной этиологии [52, 54]. В экспериментах *in vitro* обнаружен эффект улучшения смазочной способности сыворотки крови после перорального приема или внутримышечного введения в организм пациента Диклофенака или Доксициклина [20].

5. Сформулированы представления о суставе как об «умном» узле трения, демонстрирующем рекордно низкий коэффициент трения ($10^{-3} \div 10^{-2}$) и способность компенсировать износ хрящей путем регенерации хрящевой ткани. Сустав снабжен системой обратной связи с симпатическим нервным центром, регулирующим режим смазки, состав синовиальной жидкости и удаление из нее продуктов износа. Недостаточность или отказ элементов «умного» узла трения, а также связей между ними могут быть компенсированы путем инъекций в сустав целевых лекарственных средств [1, 5, 6, 27, 31].

6. Разработана и утверждена Минздравом Беларуси Инструкция № 058-0609 «Метод интраартикулярной хондропротекции суставов сывороткой крови, модифицированной доксициклином» [55]. Результаты клинической апробации нового метода лечения остеоартритов – замедление потери ширины рентгеновской суставной щели до 0,1–0,35 мм/год, снижение интенсивности болевого синдрома в 2–3 раза на протяжении 6 мес. и более после курса инъекций, стабилизация качества жизни пациентов – свидетельствуют о его терапевтической эффективности [9, 15, 22, 25, 30, 32, 34].

Клинико-экономическая оценка разработок в сравнении с традиционными технологиями лечения суставов доказала высокую экономическую эффективность трансфузионной интраартикулярной хондропротекции по критерию снижения затрат на лечение в масштабах общества, учреждений здравоохранения и для отдельных пациентов. Новая технология имеет наименьшую стоимость болезни с коэффициентом затратной эффективности 0,46, позволяет удешевить лечение одного сустава на 262 \$/год, сократить 76% затрат при использовании трансфузионной хондропротекции в амбулаторных условиях. Расходование ресурсов на лечение остеоартрита в условиях стационара новым методом в течение пяти лет на 204 \$ меньше, чем на одно эндопротезирование.

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для выбора способа и средства хондропротекции необходимо установить причину дегенеративно-дистрофического заболевания сустава

путем рентгенологического, клинико-лабораторного обследования пациента и анализа синовиальной жидкости [1, 26, 28, 35, 37, 42].

2. Выбор препарата для модифицирования сыворотки крови осуществляют с учетом этиопатогенеза дегенерации сустава и эффективности примененных ранее для его лечения лекарственных средств [3, 8, 12–15, 25, 29]:

– для купирования суставного синдрома и хондропротекции при первичных и посттравматических остеоартритах рекомендовано модифицирование сыворотки крови Доксициклином или Диклофенаком [48, 53];

– для лечения дегенераций бактериальной природы эффективно использование сыворотки крови, модифицированной Доксициклином в соответствии с Инструкцией по применению «Метод интраартикулярной хондропротекции суставов аутосывороткой крови, модифицированной доксициклином» [48, 55];

– при наличии в анамнезе обострений остеоартритов после перенесенных вирусных инфекций целесообразно усиление иммуномодулирующих свойств сыворотки крови Арбидолом или Циклофероном [49, 51];

– хондропротекция суставов, пораженных остеоартритами аутоиммунной этиологии, эффективна при модифицировании сыворотки крови пациента Доксициклином, Полькортолоном или Диклопентилом [48, 52, 54];

3. При изготовлении противовоспалительных корректоров *in vitro* следует соблюдать оптимальные количественные соотношения компонентов для обеспечения наилучшего режима смазки суставов [44, 46]:

– Гидрокортизон 40÷65 и сыворотка крови – 35÷60% мас.;

– Кеналог-40 1 мл и сыворотка крови 5÷7 мл.

4. При целевом модифицировании *in vivo* забор крови для получения сыворотки, насыщенной активными компонентами лекарственных средств, следует проводить:

– через 2–4 ч после перорального приема 100 мг Диклофенака [53];

– через 1 ч после перорального приема 150 мг Диклопентила [52];

– через 2 ч после перорального приема 200 мг Доксициклина [48];

– через 1,5 ч после перорального приема 100 мг Арбидола [49];

– через 1–2 ч после внутримышечного или внутривенного введения 0,25 г Циклоферона [51];

– через 1–2 ч после перорального приема 4 мг Полькортолона [54].

5. Технологию трансфузионной интраартикулярной хондропротекции, средства и способы ее осуществления целесообразно включать в систему мероприятий по лечению и медицинской реабилитации пациентов с остеоартритами, а также пациентов, перенесших травмы и операции на суставах. Трансфузионная интраартикулярная хондропротекция является методом выбора для пациентов с противопоказаниями к хирургическому лечению, аллергией на медикаменты и непереносимостью гиалуронатов [15, 22, 25, 55].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Монография

1. Пинчук, Л.С. Трибофизика синовиальной жидкости / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова, С.Ф. Ермаков; под ред. О.Н. Пручковской. – Мн.: Беларуская навука, 2010. – 382 с.

Глава в книге

2. Cherniakova, Yu. Lubricants for natural and artificial joints / Yu. Cherniakova, L. Pinchuk // *Advances in Mechanics Research. Volume 1* / Yu. Cherniakova, L. Pinchuk; ed. by J.M. Campbell. – NY: Nova Science Publishers, 2011. – Ch. 10. – P. 365–382

Статьи в научных рецензируемых журналах

3. Пинчук, Л.С. Трибологический мониторинг препаратов, используемых для лечения заболеваний суставов / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова, Ж.В. Кадолич, В.И. Николаев // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2006. – Т. 141, № 3. – С. 278–282.

4. Белоенко, Е.Д. Трибологическое обоснование метода хондропротекции с помощью аутосыворотки крови и гиалуронатов / Е.Д. Белоенко, Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук // *Доклады Национальной академии наук Беларуси*. – 2007. – Т. 51, № 2. – С. 72–75

5. Чернякова, Ю.М. Синовиальный сустав как «умный» узел трения / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук // *Трение и износ*. – 2007. – Т. 28, № 4. – С. 410–417.

Chernyakova, Yu.M. The Synovial Joint as an «Intelligent» Friction Unit / Yu.M. Chernyakova, L.S. Pinchuk // *Journal of Friction and Wear*. – 2007. – Vol. 28, N 4. – P. 389–394.

6. Пинчук, Л.С. Трибология суставов и проблемы современной ортопедии / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова, В.А. Гольдаде // *Трение и износ*. – 2008. – Т. 29, № 3. – С. 293–305.

Pinchuk, L.S. The tribology of joints and problems of modern orthopedics / L.S. Pinchuk, Yu.M. Chernyakova, V.A. Goldade // *Journal of Friction and Wear*. – 2008. – Vol. 29, N 3. – P. 224–233.

7. Чернякова, Ю.М. Исследование групповой принадлежности синовиальной жидкости – шаг на пути к трансфузионной хондропротекции суставов / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. – 2008. – № 2. – С. 53–56.

8. Пинчук, Л.С. Методология трибологической коррекции остеоартритных суставов / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова // *Трение и износ*. – 2009. – Т. 30, № 3. – С. 240–244.

Pinchuk, L.S. A methodology for tribological correction of osteoarthritic joints / L.S. Pinchuk, Yu.M. Chernyakova // *Journal of Friction and Wear*. – 2009. – Vol. 30, N 3. – P. 172–175.

9. Чернякова, Ю.М. Клинический эффект индивидуальной внутрисуставной терапии остеоартрита лекарственными средствами на основе сыворотки крови / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук // *Здравоохранение*. – 2009. – № 7. – С. 17–20.

10. Чернякова, Ю.М. ИК-спектроскопия синовиальной жидкости и сыворотки крови пациентов с заболеваниями суставов / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2009. – № 9. – С. 17–21.

11. Чернякова, Ю.М. Молекулярно-массовое распределение протеинов сыворотки крови и синовиальной жидкости / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2009. – № 12. – С. 8–11.

12. Чернякова, Ю.М. Оценка смазочной способности лекарственных средств для инъекций в суставы / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук // *Медицинская физика*. – 2009. – № 4. – С. 52–57.

13. Чернякова, Ю.М. Трибологические аспекты интраартикулярной терапии суставов / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук, О.В. Конакова, С.И. Болтрукевич // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2010. – № 2. – С. 89–93.

14. Чернякова, Ю.М. Целевое модифицирование сыворотки крови как средства интраартикулярного лечения остеоартрозов / Ю.М. Чернякова // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2010. – № 2. – С. 87–88.

15. Чернякова, Ю.М. Интраартикулярная терапия остеоартрита с помощью лекарственных средств на основе сыворотки крови / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. – 2010. – № 2. – С. 25–30.

16. Чернякова, Ю.М. О моделировании биофизического поля сустава в трибологических экспериментах *in vitro* / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук, Е.А. Цветкова, Н.В. Чернюк // *Трение и износ*. – 2010. – Т. 31, № 5. – С. 522–531.

Chernyakova, Yu.M. On modeling of the biophysical field of a human joint in tribological experiments *in vitro* / Yu.M. Chernyakova, L.S. Pinchuk, E.A. Tsvetkova, N.V. Chernyuk // *Journal of Friction and Wear*. – 2010. – Vol. 31, N 5. – P. 398–405.

17. Чернякова, Ю.М. Влияние магнитного поля на кинетику разделения крови пациентов с заболеваниями суставов / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук, Л.П. Титов // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2011. – № 1. – С. 25–32.

18. Чернякова, Ю.М. Структура и магнитная восприимчивость смазочных жидкостей синовиального сустава / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук, Л.С. Лобановский, Е.С. Дрозд, С.А. Чижик // *Трение и износ*. – 2011. – Т. 32, № 1. – С. 72–79.

Cherniakova, Yu.M. Structure and magnetic susceptibility of lubricating liquids in synovial joints / Yu.M. Cherniakova, L.S. Pinchuk, L.S. Lobanovsky,

E.S. Drozd, S.A. Chizhik // *Journal of Friction and Wear*. – 2011. – Vol. 32, N 1. – P. 54–60.

19. Пинчук, Л.С. Магнитная восприимчивость смазочной способности синовиальной жидкости / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова, Л.С. Лобановский, Е.С. Дрозд, С.А. Чижик // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2011. – Т. 55, № 1. – С. 114–117.

20. Cherniakova, Yu.M. Tribological aspects of joints intraarticular therapy / Yu.M. Cherniakova, L.S. Pinchuk // *Acta of Bioengineering and Biomechanics*. – 2011. – Vol. 13, N 1. – P. 57–63.

21. Чернякова, Ю.М. Изменение окислительных свойств сыворотки крови, модифицированной доксициклином, как один из факторов осуществления ею лечебного эффекта при остеоартритах / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук, А.И. Грицук // *Весці НАН Беларусі. Серыя мед. навук*. – 2011. – № 2. – С. 38–41.

22. Cherniakova, Yu.M. Clinical 2-year study of the effects of transfusion chondroprotection of hyaluronate-intolerant patients with posttraumatic osteoarthritis of knee joints / Yu.M. Cherniakova, L.S. Pinchuk // *Journal of Orthopaedics*. – 2011. – N 8(2)e7. – Режим доступа: <http://www.jortho.org/2011/8/2/e7/index7.html>.

23. Чернякова, Ю.М. Биохимические аспекты целевого медикаментозного модифицирования сыворотки крови для трансфузионной хондропротекции / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук // *Ars medica*. – 2012. – Т. 59, № 4. – С. 221–227.

Материалы конференций

24. Чернякова Ю.М. Иммунологические предпосылки гетеротопической трансплантации сыворотки крови с целью хондропротекции суставов / Ю.М. Чернякова // Развитие травматологии и ортопедии в Республике Беларусь на современном этапе: материалы VIII съезда травматологов-ортопедов Республики Беларусь, Минск, 16–17 октября 2008 г. / ГУ РНПЦТО; редкол.: А.В. Белецкий [и др.]. – Минск, 2008. – С. 331–333.

25. Чернякова, Ю.М. Интраартикулярная хондропротекция при остеоартритах у пациентов с непереносимостью гиалуронатов // Ю.М. Чернякова // Актуальные проблемы медицины Гомельской области: материалы ежегодной науч.-практ. конф., Гомель, 7 октября 2011 г. / УГОКБ; редкол.: А.И. Касим [и др.]. – Гомель, 2011. – С. 117–119.

Тезисы докладов

26. Чернякова, Ю.М. Сравнительная оценка смазочной способности синовиальной жидкости и лекарственных средств для интраартикулярной терапии / Ю.М. Чернякова // Новые функциональные материалы, современные технологии и методы исследования: тез. докл. 3-й Гомельской ре-

гион. конф. молодых ученых, 3–4 октября 2006 г. / ИММС НАНБ; редкол.: В.А. Смуругов [и др.]. – Гомель, 2006. – С. 66–68

27. Пинчук, Л.С. «Умные» узлы трения естественных суставов / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова // Полимерные композиты и трибология: тез. докл. Междунар. науч.-тех. конф., 16–19 июля 2007 г. / ИММС НАНБ; редкол.: В.Н. Адериха [и др.]. – Гомель, 2007. – С. 177–178.

28. Пинчук, Л.С. Трибологическая диагностика дисфункций синовиальной жидкости / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова // «Биомеханика стопы человека»: тез. I Междунар. науч.-практ. конф., 18–19 июня 2008 г. / УО ГГМУ; редкол.: А.И. Свириденко [и др.]. – Гродно, 2008. – С. 65–67.

29. Chernyakova, Yu. Chondroprotection by means of tribological adaptation of joint pharmacotherapy / Yu. Chernyakova // SICOT/SIROT XXIV Triennial World Congress: Book of Abstr., 24–28 August 2008. – Hong Kong, 2008. – P. 1481.

30. Cherniakova, Yu. Clinical testing of intra-articular chondroprotection method by blood autoserum / Yu. Cherniakova // 16th European SICOT Trainees` Meeting: Book of Abstr., 7–9 May 2009. – Kołobrzeg, Poland, 2009. – P. 5–6.

31. Пинчук, Л.С. Минимальное трение как критерий выбора и совершенствования лекарственных средств для лечения суставов / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова // Полимерные композиты и трибология: тез. докл. Междунар. науч.-тех. конф., 22–25 июня 2009 г. / ИММС НАНБ; редкол.: В.Н. Адериха [и др.]. – Гомель, 2009. – С. 178–179.

32. Cherniakova, Yu. Medicamental modification of blood serum as a means of transfusion chondroprotection of joints at post-traumatic osteoarthritis / Yu. Cherniakova // Sixth SICOT/SIROT Annual International Conference: Book of Abstr., 29 Oct.–1 Nov. 2009. – Pattaya, Thailand, 2009. – P. 126.

33. Чернякова, Ю.М. Интраартикулярная терапия остеоартритов бактериальной этиологии / Ю.М. Чернякова // Современные технологии в лечении ран и раневой инфекции: сборник научных статей Республиканской науч.-практ. конф. Гомельского государственного медицинского университета, 19–20 марта 2010 г. / УО ГГМУ; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2010. – С. 93.

34. Cherniakova, Yu. Clinical effect of osteoarthritis treatment by drugs on the base of blood serum / Yu. Cherniakova // SICOT XXV Triennial World Congress: Book of Abstr., 6–9 Sept. 2011. – Prague, 2011. – P. 56.

Патенты

35. Способ оценки смазочной способности синовиальной жидкости: пат. 9059 Респ. Беларусь, МПК7 G 01N 11/00 / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова, Ж.В. Кадолич, В.И. Николаев, Е.А. Цветкова, С.Ф. Ермаков, Е.Д. Белоенко; заявитель Институт механики металлополимерных систем НАН

Беларуси им. В.А. Белого. – № а 20040381; заявл. 29.04.04; опубл. 12.12.06 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2007. – № 2. – С. 138

36. Искусственная синовиальная жидкость: пат. 9146 Респ. Беларусь, МПК7 А 61К 35/16 / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук, Ж.В. Кадолич, В.И. Николаев, Е.А. Цветкова, Е.Д. Белоенко; заявитель Институт механики металлополимерных систем НАН Беларуси им. В.А. Белого. – № а 20040667; заявл. 14.07.04; опубл. 11.01.07 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2007. – № 2. – С. 54–55.

37. Способ диагностики ревматического заболевания: пат. 9451 Респ. Беларусь, МПК7 А 61В 5/05 / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова, Е.А. Цветкова, В.И. Николаев, Ж.В. Кадолич, С.В. Зотов, А.Г. Кравцов; заявитель Институт механики металлополимерных систем НАН Беларуси им. В.А. Белого. – № а 20040044; заявл. 22.01.04; опубл. 21.03.07 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2007. – № 3. – С. 45.

38. Способ лечения деформирующего остеоартроза: пат. 10230 Респ. Беларусь, МПК7 А 61К 35/16 / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова, В.И. Николаев, Е.А. Цветкова, Ж.В. Кадолич; заявитель Институт механики металлополимерных систем НАН Беларуси им. В.А. Белого. – № а 20050858; заявл. 01.09.05; опубл. 24.10.07 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2008. – № 1. – С. 64.

39. Заменитель синовиальной жидкости: пат. 10774 Респ. Беларусь, МПК7 А 61К 35/726 / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова, Ж.В. Кадолич, В.А. Гольдаде; заявитель Институт механики металлополимерных систем НАН Беларуси им. В.А. Белого. – № а 20060133; заявл. 16.02.06; опубл. 24.03.08 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2008. – № 3. – С. 67.

40. Заменитель синовиальной жидкости: пат. 11014 Респ. Беларусь, МПК7 А 61К 31/70 / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова, Ж.В. Кадолич В.А. Гольдаде; заявитель Институт механики металлополимерных систем НАН Беларуси им. В.А. Белого. – № а 20060580; заявл. 12.06.06; опубл. 22.05.08 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2008. – № 4. – С. 59–60.

41. Биосовместимый заменитель синовиальной жидкости: пат. 11009 Респ. Беларусь, МПК7 А 61К 35/726 / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова, Ж.В. Кадолич, В.А. Гольдаде; заявитель Институт механики металлополимерных систем НАН Беларуси им. В.А. Белого. – № а 20060579; заявл. 12.06.06; опубл. 22.05.08 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2008. – № 4. – С. 60.

42. Способ проведения электротно-термического анализа биологической жидкости: пат. 12206 Респ. Беларусь, МПК7 G 01N 33/487 / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова, С.В. Зотов, В.А. Гольдаде, А.Г. Кравцов; заявитель Институт механики металлополимерных систем НАН Беларуси им. В.А. Белого. – № а 20071059; заявл. 23.08.07; опубл. 06.05.09 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2009. – № 4. – С. 154.

43. Способ определения групповой принадлежности синовиальной жидкости: пат. 2350958 Российской Федерации, МПК7 G 01N 33/53 / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук, Е.А. Цветкова; заявитель Институт механики металлополимерных систем НАН Беларуси им. В.А. Белого. – № 2008100658/15; заявл. 23.08.07; опубл. 27.03.09 // Бюл. Рос. патентного ведомства. – 2009. – № 9.

44. Способ снижения внутрисуставного трения, вызываемого интраартикулярным введением суспензии гидрокортизона при лечении артрита: пат. 12481 Респ. Беларусь, МПК7 А 61Р 19/02 / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова, Е.А. Цветкова, В.А. Гольдаде, А.А. Третьяков; заявитель Институт механики металлополимерных систем НАН Беларуси им. В.А. Белого. – № а 20070547; заявл. 11.05.07; опубл. 27.07.09 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2009. – № 5. – С. 58..

45. Способ определения групповой принадлежности синовиальной жидкости по системе АВ0 крови: пат. 13616 Респ. Беларусь, МПК7 G 01N 33/48 / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук, Е.А. Цветкова; заявитель Институт механики металлополимерных систем НАН Беларуси им. В.А. Белого. – № а 20071057; заявл. 23.08.07; опубл. 30.10.10 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2010. – № 5. – С. 129.

46. Способ лечения неинфекционного артрита: пат. 14089 Респ. Беларусь, МПК7 А 61К 35/16 / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова, Д.Б. Карев, С.И. Болтрукевич; заявитель Институт механики металлополимерных систем НАН Беларуси им. В.А. Белого. – № а 20081560; заявл. 05.12.08; опубл. 28.02.11 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2011. – № 1. – С. 78–79.

47. Способ обработки полимерной головки однополюсного эндопротеза сустава: пат. 14348 Респ. Беларусь, МПК7 А 61F 2/30 / Л.С. Пинчук, Е.А. Цветкова, Ю.М. Чернякова, В.А. Гольдаде, Д.Б. Карев, С.И. Болтрукевич; заявитель Институт механики металлополимерных систем НАН Беларуси им. В.А. Белого. – № а 20091353; заявл. 21.09.09; опубл. 27.01.11 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2011. – № 2. – С. 51.

48. Способ лечения остеоартрита бактериальной этиологии: пат. 14361 Респ. Беларусь, МПК7 А 61К 31/65 / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук; заявитель Институт механики металлополимерных систем НАН Беларуси им. В.А. Белого. – № а 20081649; заявл. 19.12.08; опубл. 27.01.11 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2011. – № 2. – С. 57.

49. Способ лечения артрита вирусной этиологии: пат. 14360 Респ. Беларусь, МПК7 А 61К 31/403 / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова; заявитель Институт механики металлополимерных систем НАН Беларуси им. В.А. Белого. – № а 20081511; заявл. 27.11.08; опубл. 27.01.11 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2011. – № 2. – С. 58.

50. Способ диагностики синовиита деструктивного патогенеза: пат. 15797 Респ. Беларусь, МПК7 G 01N 33/487 / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова,

С.А. Усанов; заявитель Институт механики металлополимерных систем НАН Беларуси им. В.А. Белого. – № а 20091064; заявл. 15.07.09; опубл. 26.01.12 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2012. – № 2. – С. 149.

51. Способ лечения дегенеративно-дистрофического заболевания сустава: пат. 15863 Респ. Беларусь, МПК7 А 61К 35/14 / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова; заявитель Институт механики металлополимерных систем НАН Беларуси им. В.А. Белого. – № а 20090774; заявл. 28.05.09; опубл. 14.02.12 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2012. – № 3. – С. 79–80.

52. Способ купирования болевого синдрома коленного сустава при ревматоидном артрите: пат. 16051 Респ. Беларусь, МПК7 А 61К 35/196 / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук; заявитель Институт механики металлополимерных систем НАН Беларуси им. В.А. Белого. – № а 20091297; заявл. 08.09.09; опубл. 28.03.12 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2012. – № 3. – С. 75–76.

53. Способ купирования болевого синдрома коленного сустава при остеоартрите: пат. 16052 Респ. Беларусь, МПК7 А 61К 35/196 / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук, Л.А. Пашкевич, А.В. Белецкий; заявитель Институт механики металлополимерных систем НАН Беларуси им. В.А. Белого. – № а 20091298; заявл. 08.09.09; опубл. 28.03.12 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2012. – № 3. – С. 76.

54. Способ интраартикулярной терапии воспалительного синдрома коленного сустава при ревматоидном артрите: пат. 16402 Респ. Беларусь, МПК7 А 61К 31/573 / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук, Л.П. Титов; заявитель Институт механики металлополимерных систем НАН Беларуси им. В.А. Белого. – № а 20091063; заявл. 15.07.09; опубл. 25.06.12 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2012. – № 5. – С. 52.

Нормативные документы

55. Инструкция № 058-0609 по применению «Метод интраартикулярной хондропротекции суставов аутосывороткой крови, модифицированной доксициклином» / С.И. Болтрукевич, Ю.М. Чернякова, Д.Б. Карев, Л.С. Пинчук / утв. Минздравом Респ. Беларусь 06.05.2010: текст по состоянию на 06 мая 2010 г. – Минск, 2010. – Т. 3, вып. 11. – С. 139–146.

РЭЗІЮМЭ
Чэрнякова Юлія Міхайлаўна

**Трансфузійная інтраартыкулярная хандрапратэкцыя
пры астэартрытах**

Ключавыя словы: сінавіяльная вадкасць, астэартрыт, інтраартыкулярныя ін'екцыі, трансфузійная інтраартыкулярная хандрапратэкцыя.

Мэта працы: распрацоўка канцэпцыі, навуковае абгрунтаванне метадалогіі і внядрэнне ў клінічную практыку тэхналогіі трансфузійнай інтраартыкулярнай хандрапратэкцыі для паляпшэння вынікаў лячэння і якасці жыцця пацыентаў з дэгенерацыйна-дыстрафічнымі захворваннямі суставаў.

Метады даследавання і апаратура: клініка-лабараторны, рэнтгенаграфія (апарат MULTIX PRO, Германія), КТ (тамограф CT-Light Speed Pro 16, Германія), МРТ (тамограф Vectra, США), электрофарэз у поліакрыл-амідным гелі (прыбор Mini Protean II Electrophoretic Cell, ЗША), магнітаметрыя (магнітаметр CFS-9T-CVTI, Вялікабрытанія), інфрачырвоная спектраскапія (Фурье-спектраметр Nicolet, ЗША), спектрафотаметрыя (спектрафотаметр СФ-46 ЛОМО, СССР), мікраскапія, электрэтна-тэрмічны аналіз, трыбаметрыя, метады доказнай медыцыны і матэматычнай статыстыкі.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: ўпершыню выканана трыбаметрыя ў электрамагнітным полі біялагічных вадкасцяў. Выяўлена найлепшая змазвальная здольнасць натыйнай сывараткі крыві і сінавіяльнай вадкасці. Устаноўлена, што сінавіяльная вадкасць, сываратка крыві і лекавыя сродкі біялагічнага паходжання выяўляюць адчувальнасць да электрамагнітнага поля, якая выяўляецца ў часе зніжэннем каэфіцыента трэння. Упершыню выяўлена, што сінавіяльная вадкасць і сываратка крыві з'яўляюцца дыямагнетыкамі. Сфармуляваны ўяўленні аб суставе як аб «разумным» вузле трэння. Распрацавана метадыка вызначэння групавой прыналежнасці сінавіяльнай вадкасці, устаноўлены чатыры групы сінавіяльнай вадкасці, якія ідэнтычны групам крыві чалавека. Устаноўлена карэляцыйная залежнасць паміж назалагічнымі формамі астэартрыта і пашкоджаннямі малекулярнай структуры сінавіяльнай вадкасці. Прапанавана канцэпцыя, распрацавана і апрабавана ў клініцы тэхналогія трансфузійнай інтраартыкулярнай хандрапратэкцыі. Распрацаваны арыгінальныя хандрапратэктары на аснове сывараткі крыві для карэкцыі суставаў пры астэартрытах рознай этыялогіі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: лячэнне і медыцынская рэабілітацыя пацыентаў з дэгенерацыйна-дыстрафічнымі захворваннямі суставаў.

Галіна выкарыстання: артапедыя і траўматалогія, рэўматалогія, навука-ва-даследчы і вучэбны працэс у НДІ і ВНУ.

РЕЗЮМЕ

Чернякова Юлия Михайловна

Трансфузионная интраартикулярная хондропротекция при остеоартритах

Ключевые слова: синовиальная жидкость, остеоартрит, интраартикулярные инъекции, трансфузионная интраартикулярная хондропротекция.

Цель работы: разработка концепции, научное обоснование методологии и внедрение в клиническую практику технологии трансфузионной интраартикулярной хондропротекции для улучшения результатов лечения и качества жизни пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов.

Методы исследования и аппаратура: клиничко-лабораторный, рентгенография (аппарат MULTIX PRO, Германия), КТ (томограф CT-Light Speed Pro 16, Германия), МРТ (томограф Vectra, США), электрофорез в полиакриламидном геле (прибор Mini Protean II Electrophoretic Cell, США), магнетометрия (магнетометр CFS-9T-CVTI, Великобритания), инфракрасная спектроскопия (Фурье-спектрометр Nicolet, США), спектрофотометрия (спектрофотометр СФ-46 ЛОМО, СССР), микроскопия, электротно-термический анализ, трибометрия, методы доказательной медицины и математической статистики.

Полученные результаты и их новизна: впервые выполнена трибометрия в электромагнитном поле биологических жидкостей. Обнаружена высокая смазочная способность нативной сыворотки крови и синовиальной жидкости. Установлено, что синовиальная жидкость, сыворотка крови и лекарственные средства биологического происхождения обнаруживают чувствительность к электромагнитному полю, проявляющуюся во времени снижением коэффициента трения. Впервые обнаружено, что синовиальная жидкость и сыворотка крови являются диамагнетиками. Сформулированы представления о суставе как об «умном» узле трения. Разработана методика определения групповой принадлежности синовиальной жидкости и установлены четыре группы синовиальной жидкости, идентичные группам крови человека. Установлена корреляционная зависимость между нозологическими формами остеоартритов и повреждениями молекулярной структуры синовиальной жидкости. Предложена концепция, разработана и апробирована в клинике технология трансфузионной интраартикулярной хондропротекции. Разработаны оригинальные хондропротекторы на основе сыворотки крови для коррекции суставов при остеоартритах разной этиологии. Научная новизна разработок подтверждена патентами Республики Беларусь и России.

Рекомендации по использованию: лечение и медицинская реабилитация пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов.

Область применения: ортопедия и травматология, ревматология, научно-исследовательский и учебный процесс в НИИ и вузах.

ABSTRACT
Cherniakova Juliya Michailovna

Transfusion intra-articular chondroprotection for osteoarthritic joints

Key words: synovial fluid, osteoarthritis, intra-articular injections, transfusion intra-articular chondroprotection.

The purpose of study: development the concepts of transfusion intra-articular chondroprotection, scientific motivation of methodology and introduction new technology in clinic practice to have a good results of treatment and high quality of life for patients with degenerative diseases of joints.

Methods of research and equipment: clinical-laboratory, radiography (complex MULTIX PRO, Germany), CT (tomography CT-Light Speed Pro 16, Germany), MRI (tomography Vectra, USA), polyacrylamide gel electrophoresis (instrument Mini Protean II Electrophoretic Cell, USA), magnetometry (magnetometry CFS-9T-CVTI, Britain), infrared spectroscopy (Furie-spectrometry Nicolet, USA), spectrophotometry (apparatus CФ-46 ЛОМО, USSR), microscopy, electret-thermal analysis, tribometry, methods of demonstrative medicine and mathematical statistics.

The obtained results and their novelty: tribometry in electromagnetic field to biological fluids was executed for the first time. It was discovered high lubricating ability of blood serum and synovial liquid. That installed synovial liquid, blood serum and medicinal preparations biological origins find sensitivity to electromagnetic field, revealing at time reduction of the friction coefficient. First time experimental discovered that synovial liquid and blood serum are diamagnetics and magnetized against field. Synovial joint as an intelligent friction assembly worded beliefs. First offered the method of determination group accessories to synovial liquids, four groups synovial liquids identical blood type of the person was installed. Correlation dependency between forms osteoarthritis and structural damages synovial liquids on results physic-chemical discoveries of biological liquids and clinic-laboratory study of joints showed. Transfusion intra-articular chondroprotection offered as a technology, designed and approved in clinic. Original chondroprotectors on blood serum base designed for correction osteoarthritic joints of different etiologies. Scientific novelty of the developments confirmed patents of Republic Belarus and Russia.

Recommendations for use: for a treatment and medical rehabilitation of patients with degenerative diseases and traumatic damages of joints.

Field of application: orthopedics and traumatology, rheumatology, science researches and educational process in science institution and universities.

Научное издание

Чернякова Юлия Михайловна

**ТРАНСФУЗИОННАЯ ИНТРААРТИКУЛЯРНАЯ
ХОНДРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ОСТЕОАРТРИТАХ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.15 – травматология и ортопедия

Подписано в печать 22.09.2014.

Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,80. Тираж 100 экз. Заказ № 329.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,

изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.