

5. Костно-пластические материалы для выполнения спондилодеза / В. В. Рожин [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – № 2(60). – С. 13–19.

6. Характеристика клеточного состава нативной трансплантационной аутосмеси, используемой для пластики костной ткани / Н. В. Чуешова и [др.] // Доклады нац. акад. наук Беларуси. – 2021. – Т. 65, № 6. – С. 715–723.

УДК 615.382-08-092.4

*А. А. Третьяков<sup>1</sup>, В. И. Николаев<sup>1</sup>, П. Ю. Игнатенко<sup>1</sup>,  
Ф. Н. Карпенко<sup>2</sup>, М. П. Потаннев<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр трансфузиологии  
и медицинских биотехнологий»  
г. Минск, Республика Беларусь

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ РАСТВОРИМЫМИ ФАКТОРАМИ ТРОМБОЦИТОВ НА РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ

### *Введение*

Остеоартрит (ОА) на сегодняшний день является наиболее распространенным хроническим воспалительно-дегенеративным заболеванием суставов, для которого разработано небольшое количество эффективных методов лечения, ни один из которых, как было доказано, не задерживает прогрессирование болезни, что требует разработки и экспериментально-клинического обоснования новых методов лечения [1].

Плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ), является инновационным методом лечения многих заболеваний, в связи с чем ее использование в терапии остеоартрита имеет большие перспективы [2].

### *Цель*

Оценить экспериментально-клиническую эффективность применения изделия медицинского назначения «Плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов, аутологичная» (далее – ИМН «ПОРФТа») у пациентов с остеоартритом.

### *Материал и методы исследования*

В ходе эксперимента 30 крысам линии Wistar индуцировали ОА коленных суставов путем травматизации всех слоев хрящевых структур наружных мышечков бедренных и большеберцовых костей. Для создания дополнительной нагрузки на травмированные суставы со второго дня после оперативного вмешательства крыс заставляли ходить в колесе [3]. Всем животным под визуальным контролем в правые коленные суставы производилось трехкратное введение 0,05 мл крысиной ПОРФТ с кратностью введения 2 нед. Животных группами по 10 штук выводили из эксперимента через 2 нед. после каждого введения. Сустав выделялся из мягких тканей, фиксировался в забуференном формалине в течение 24–48 ч, после чего проводилась безкислотная декальцинация в насыщенном растворе ЭДТА. Декальцинированные ткани суставов вырезали и проводили в восходя-

ших концентрациях спиртов, средах «спирт – ксилол», «ксилол – парафин» и «парафин». Далее биоптаты заливали в гистологические блоки. Из полученных блоков получали срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилин – эозином и сафранином-О по общепринятым методикам. Оценку суставных поверхностей с применением модифицированной F.M.D. Хенсона и соавторов шкалы MANKIN [4].

Сравнение групп на разных сроках проводилось с использованием теста Краскелла – Уоллиса, post-hoc выполнялся с поправкой Данна. Статистически значимыми принимались значения при  $p < 0,05$ .

В клинике 19 пациентам для лечения ОА коленных суставов применялось внутрисуставное введение 4–6 мл ИМН «ПОРФТа» трехкратно с интервалом в 2 недели. Для оценки клинической эффективности применения ИМН «ПОРФТа» производилось анкетирование пациентов с оценкой по альго-функциональным шкалам ВАШ, WOMAC, Ликерт, Лекен перед введением, через 2 недели, 4 недели и 6 мес. от начала лечения, а также по показателям уровня про- и противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10) до введения и через 2 недели, 4 недели и 6 месяцев и УЗИ исследованием коленных суставов до начала лечения и через 6 месяцев после введения ИМН «ПОРФТа».

Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Принимая во внимание, что распределение числовых признаков отличалось от нормального, данные были представлены в виде Me (25%–75%) (где Me – медиана; 25% – 25-й перцентиль; 75% – 75-й перцентиль). Сравнение данных на разных сроках лечения проводилось с использованием теста Манна – Уитни. Статистически значимыми принимались значения при  $p < 0,05$ .

#### ***Результаты исследования и их обсуждение***

В эксперименте после 1-го введения ИМН «ПОРФТа» у лабораторных животных все еще сохранялись выраженные патоморфологические признаки ОА. Отмечались деструкция верхней трети суставного хряща, увеличение клональности хондроцитов, утолщение субхондральной кости с появлением очагов хрящевой метаплазии. Медиана баллов по MANKIN составляла 10,5 (9,0;11,0).

На 4-й неделе эксперимента отмечалось снижение деструктивных изменений суставного хряща и клональности хондроцитов, исчезновение очагов хрящевой метаплазии в субхондральной кости. На данном сроке медиана баллов по MANKIN была 3,0 (3,0; 4,2).

К 6-й неделе введения ИМН «ПОРФТа» определялось утолщение суставного хряща, замещение участков деструкции соединительной тканью, накопление гликопротеидов, снижение толщины субхондральной кости. Медиана баллов по шкале MANKIN составила 2,0 (1,0;2,0).

Тест post-hoc выявил статистически значимые различия в медианах сумм баллов между сроками 2 и 4 нед. ( $p=0,0184$ ), а так же 2 и 6 нед. ( $p < 0,0001$ ).

При этом через 2 и 4 нед. снижались болевой синдром (оценка по шкале ВАШ ( $p=0,0055$ )). Тест post-hoc выявил статистически значимые различия в медианах сумм баллов ВАШ между сроками до введения и 4 нед. ( $p=0,0311$ ), а также до введения и 6 мес. ( $p=0,0067$ ).

Улучшалось функциональное состояние коленного сустава (оценка по шкале WOMAC ( $p=0,0132$ ), Лекен ( $p=0,0004$ ), Ликерт ( $p=0,0347$ )).

Тест post-hoc выявил статистически значимые различия в медианах сумм баллов по шкале WOMAC между сроками до введения и 3 мес. ( $p=0,0246$ ). Он определил статистически значимые различия в медианах сумм баллов шкалы Лекен между сроками до введения и 3 мес. ( $p=0,0024$ ) и до введения и 6 мес. ( $p=0,0011$ ). Данный тест выявил ста-

статистически значимые различия в медианах сумм баллов шкалы Ликерт между сроками до введения и 3 мес. ( $p=0,0247$ ). Все клинико-функциональные показатели применения были достоверно лучше, чем в начале лечения.

В клиническом исследовании показано, что после трехкратного внутрисуставного введения ИМН «ПОРФТа» отмечалась положительная динамика по показателям уровня интерлейкинов IL-6 ( $p<0,0001$ ) и IL-10 ( $p=0,0002$ ), и не выявлено статистически значимых изменений по показателям уровней интерлейкинов IL-1 $\beta$  и IL-4.

Тест post-hoc выявил статистически значимые различия в медианах сумм баллов по IL-6 между сроками до введения и 3 мес. ( $p=0,0002$ ), а также 2 и 4 нед. и 6 мес. ( $p=0,0162$  и  $p<0,0001$ ). Он выявил статистически значимые различия в медианах сумм баллов по IL-10 между сроками до введения и 6 мес. ( $p=0,0048$ ), а также 2 и 4 нед. ( $p=0,0032$  и  $p=0,0004$ ).

Ультразвуковое исследование коленных суставов показало, что стабилизация толщины суставного хряща в различных отделах бедренных и большеберцовых костей наблюдалась в интервале от 64,71 до 88,24%. Ухудшение состояния суставного хряща определялось в интервале от 11,76 до 35,29%. Статистический анализ показал, что спустя 6 мес. после интраартикулярного введения ИМН «ПОРФТа» за исключением внутреннего мыщелка левой и наружного мыщелка правой большеберцовой кости стабилизация происходила (статистическая значимость от  $p=0,038$  до  $p<0,001$ ) в зависимости от локализации.

### **Заключение**

В эксперименте было выявлено, что статистически значимые улучшения в морфологических параметрах суставного хряща начинают отмечаться с 4-й нед. и имеют достаточно выраженный терапевтический эффект уже на 6-й нед. введения «ПОРФТа» в эксперименте.

Полученные клинико-функциональные данные свидетельствуют о статистически значимо лучших результатах лечения у пациентов, которым проводилась лечение с помощью ИМН «ПОРФТа». Разработанный способ лечения пациентов с остеоартритом суставов представляется безопасным и эффективным.

На основании проведенных доклинических и клинических исследований применения ИМН «ПОРФТа», изготовленной согласно ТУ ВУ 190572781.050-2021, в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению «Метод лечения остеоартрита суставов с применением плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, аутологичной», № госрегистрации инструкции 123-1121.

### **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Jang, S. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee / S. Jang, K. Lee, J. H. Ju // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22(5). – P. 2619–2634.
2. Использование аутологичной плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, в симптоматической терапии остеоартрита коленного сустава / Д. В. Букач [и др.] // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2023. – Т. 20, №4. – С. 308–315.
3. Экспериментальная модель остеоартрита коленного сустава у крыс / А. А. Третьяков [и др.] // Новости медико-биологических наук. – 2020. – № 4. – С. 90–97.
4. Henson, F. M. D. Alterations in the vimentin cytoskeleton in response to single impact load in an in vitro model of cartilage damage in the rat / F. M. D. Henson, T. A. Vincent // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2008. – Vol. 9. – P. 94–104.