

ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМОСОДЕРЖАЩИХ РАСТВОРИМЫХ ФАКТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ НА ТЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ И ПАЦИЕНТОВ

Третьяков А.А., Николаев В.И.

*УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь*

Актуальность. 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].

Технология получения плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, аутологичной (ПОРФТа) с расчетной концентрацией тромбоцитов не менее $1,25 \times 10^9$ /мл разработана в ГУ РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, г. Минск, Республика Беларусь. Это новый PRP-продукт, являющийся инновационным методом лечения многих заболеваний, в связи с чем, её использование в терапии ОА может иметь большие перспективы [2].

Цель. Выявить в эксперименте влияние крысиной PRP на морфологические особенности суставного хряща при остеоартрите. Клинически апробировать и оценить ближайшие результаты применения ИМН «ПОРФТ аутологичная» при ОА коленного сустава.

Материалы и методы. 30-и крысам линии Вистар индуцировали остеоартрит путем травматизации всех слоев хрящевых структур наружных мыщелков 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 недели. Животных группами по 10 штук выводили из эксперимента через 2 недели после каждого введения. Сустав выделялся из мягких тканей, фиксировался в забуференном формалине в течение 24-48 часов, после чего проводилась безкислотная декальцинация в насыщенном растворе ЭДТА. Декальцинированные ткани суставов вырезали и проводили в восходящих концентрациях спиртов, средах спирт-ксилол, ксилол-парафин и парафин. После чего биоптаты заливали в гистологические блоки. С 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. Henson и соавт. шкалы MANKIN [4].

Сравнение данных 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 оОА коленных суставов применялось внутрисуставное введение 4-6 мл ПОРФТа трехкратно с интервалом в 2 недели. Для оценки клинической эффективности применения ПОРФТа производилось анкетирование пациентов с оценкой по субъективно-функциональным шкалам ВАШ, WOMAC, Ликерт, Лекен, перед введением, через 2 недели, через 1, 3 и 6 мес. от начала лечения. А так же по показателям уровня провоспалительных (IL-1 β , IL-4, IL-6) и противовоспалительных (IL-10) интерлейкинов до введения и через 1, 3 и 6 месяцев и УЗИ исследованием коленных суставов до начала лечения и через 6 месяцев после начала введения.

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

Результаты. В эксперименте после 1-го введения ПОРФТа все еще сохранялись выраженные патоморфологические признаки ОА. Отмечалась деструкция верхней трети суставного хряща, увеличение клоальности 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 клоальности 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 ПРОФТа 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).

Post-hoc тест выявил статистически значимые различия в медианах сумм баллов между сроками 2-е и 4-е недели ($p = 0,0184$), а так же 2-е и 6-ть недель ($p < 0,0001$).

В клиническом исследовании показано, что после трехкратного внутрисуставного введения стандартизированной ПОРФТа отмечалась отрицательная динамика по показателям уровня интерлейкинов IL-6 ($p < 0,0001$) и положительная динамика IL-10 ($p = 0,0002$) и не выявлено статистически значимых изменений по показателям уровней интерлейкинов IL-1 β и IL-4. Что указывает на снижение уровня провоспалительной и повышение уровня противовоспалительной активности.

Post-hoc тест выявил статистически значимые различия в медианах сумм баллов по IL-6 между сроками до введения и через 3 месяца ($p = 0,0002$), а так же 2 недели и 3 и 6-ть месяцев ($p = 0,0162$ и $p < 0,0001$). Post-hoc тест выявил

статистически значимые различия в медианах сумм баллов по IL-10 между сроками до введения и 6 месяцев ($p=0,0048$), а так же 2 недели и через 3 и 6-ть месяцев ($p=0,0032$ и $p=0,0004$).

При этом через 1 и 3 мес. снижались болевой синдром (оценка по шкале ВАШ ($p=0,0055$)). Post-hoc тест выявил статистически значимые различия в медианах сумм баллов ВАШ между сроками до введения и через 3 месяца ($p=0,0311$), а так же до введения и через 6 месяцев ($p=0,0067$).

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

Post-hoc тест выявил статистически значимые различия в медианах сумм баллов WOMAC между сроками до введения и 3 месяца ($p=0,0246$). Post-hoc тест выявил статистически значимые различия в медианах сумм баллов Лекен между сроками до введения и 3 месяца ($p=0,0024$) и до введения и 6 месяцев ($p=0,0011$). Post-hoc тест выявил статистически значимые различия в медианах сумм баллов Ликерт между сроками до введения и 3 месяца ($p=0,0247$). Все клинико-функциональные показатели применения были достоверно лучше, чем в начале лечения.

Улучшались показатели ИЗИ исследования коленного сустава по показателям наличия синовита и утолщения синовиальной оболочки, регресса кист Бейкера, достоверно не произошло снижения толщины суставного хряща.

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

Полученные клинико-функциональные данные свидетельствуют о достоверно лучших результатах лечения у пациентов, которым проводилась лечение с помощью ПОРФТа. Разработанный способ лечения пациентов с ОА коленных суставов представляется безопасным и эффективным.

Литература.

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.

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.

Экспериментальная модель остеоартрита коленного сустава у крыс / А.А. Третьяков и др. // Новости медико-биологических наук. – 2020. – № 4. – С. 90-97.

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.