

на правах рукописи

ТАРЕК МУСТАФА-ДЖАСЕР АБУ ЗАХРА

**ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОЙ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ НА
ОСНОВЕ ПОЛИАКРИЛАМИДНОГО ГЕЛЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТРОЗА
КОЛЕННОГО СУСТАВА.
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО - КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.00.22 – ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2004

Работа выполнена в Московском областном научно-исследовательском
клиническом институте имени М.Ф. Владимирского.

Научный руководитель: Кандидат медицинских наук, старший
научный сотрудник ортопедо-
травматологического отделения
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
Зар Вадим Владимирович

Официальные оппоненты:
Доктор медицинских наук, профессор, **Сувалян Аветис Григорьевич**

Доктор медицинских наук **Ушакова Ольга Алексеевна**

Ведущая организация:

Московский государственный медицинский стоматологический университет.

Защита состоится “___” _____ 2004 г. в “___” часов на заседании
диссертационного совета (Д 208.049.01) Московского областного научно-
исследовательского клинического института имени Н.Ф. Владимирского: Москва, ул.
Щепкина, 61/2, корп.15.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке
МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского.

Автореферат разослан “___” _____ 2004 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор

Астахов П.В.

Актуальность исследования: В последние десятилетия в связи с увеличением средней продолжительности жизни болезни костно-мышечной системы приобрели чрезвычайно актуальное значение и стали важной проблемой для органов здравоохранения и социальной защиты. По данным 2002 г., болезни костно-мышечной системы и травмы по показателям временной утраты трудоспособности занимали 2 место после болезней органов дыхания. Инвалидность при болезнях костно-мышечной системы, по данным разных авторов, составляет 2,8 - 35% от всей патологии опорно-двигательной системы. Из-за длительной нетрудоспособности этого контингента больных и высокого процента инвалидности государство несет большие социальные и экономические потери (Л.П.Зарицкая, 1999; М.М.Косичкин и др., 2001).

Одной из наиболее перспективных и актуальных тенденций развития медицинской науки в области лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов, в частности коленного сустава, является изучение вопросов коррекции состояния суставной среды и возможности замены синовиальной жидкости на ее искусственные органические и неорганические “протезы”. На сегодняшний день существует два основных направления в создании искусственной синовиальной жидкости (ИСЖ).

Первое связано с разработкой искусственной синовиальной жидкости на основе ее главного биоорганического компонента — гиалуроновой кислоты (гиалуронана), сырьем для получения, которой служат гребешки петухов. Основными представителями группы препаратов, изготовленных из биологического сырья и применяемых при лечении дегенеративных поражений коленного сустава, являются «Гиалган», «Синвиск», «Ферматрон», «Остенил», «Ортовиск». (Вырва О.Е., 2000).

Второе направление предполагает синтезирование суставной жидкости из веществ, не являющихся естественными метаболитами, но имеющих физические свойства, сходные со «здоровой» синовиальной жидкостью. Группой белорусских ученых были проведены исследования искусственных лубрикантов, полученных в результате введения жидкокристаллических веществ в 2% водный раствор натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Вырва О.Е. с соавт., 2000 .)

В МОНИКИ совместно с Научно-производственным центром «БИОФОРМ» разработана искусственная синовиальная жидкость на основе полиакриламидного геля, которая по своим физическим характеристикам близка к нормальной синовиальной жидкости. В настоящей работе впервые проведено экспериментальное и клиническое исследование эффективности лечения деформирующего артроза

коленного сустава путем введения в сустав искусственной синовиальной жидкости на основе полиакриламидного геля "АРГИФОРМ".

Цель работы: Улучшить результаты консервативного лечения больных с артрозом коленного сустава путем разработки нового метода лечения - внутрисуставного введения полиакриламидного геля - на основании проведенных экспериментальных и клинических исследований.

Задачи исследования:

1. Разработать экспериментальную модель применения полиакриламидного геля на лабораторных животных.
2. Изучить характер воздействия полиакриламидного геля на элементы синовиальной среды скакового сустава у лабораторных животных в разные сроки наблюдения.
3. Определить показания и противопоказания к внутрисуставному введению полиакриламидного геля пациентам с остеоартрозом.
4. Определить и обосновать оптимальную разовую дозировку и режим введения полиакриламидного геля в коленный сустав у исследуемой категории больных.
5. Изучить ближайшие и отдалённые результаты лечения остеоартроза коленного сустава методом внутрисуставного введения полиакриламидного геля.
6. Изучить зависимость индивидуальных особенностей пациентов и течения заболевания на эффективность полиакриламидного геля "АРГИФОРМ" в лечении артроза.

Научная новизна:

Впервые с целью улучшения реологических свойств синовиальной жидкости при артрозе коленного сустава было применено внутрисуставное введение полиакриламидного геля.

Впервые было изучено воздействие геля на синовиальную среду и исследована гистологическая картина суставов лабораторных животных в разные сроки после введения препарата.

Доказано положительное воздействие внутрисуставного введения полиакриламидного геля у 50 пациентов с остеоартрозом коленного сустава.

Практическая значимость: Разработан новый метод консервативной терапии

артроза коленного сустава, позволяющий улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения, купировать болевой синдром, уменьшить длительность нетрудоспособности и процент инвалидизации больных. Разработаны методические рекомендации по применению полиакриламидного геля для врачей травматологов-ортопедов.

Апробация работы: Основные положения диссертации представлены и доложены на:

- Конгрессе травматологии и ортопедии, "Современность и будущее" (Москва, апрель, 2003 г.)
- юбилейной научно-практической конференции, посвященной 70-летию кафедры травматологии и ортопедии ВПХ РГМУ (Москва, сентябрь, 2003 г.)
- научно-практической конференции научных сотрудников отделения травматологии и ортопедии и кафедры травматологии и ортопедии ФУВ МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского от 17.09.2004 г.

Публикации: По материалам диссертации опубликовано 3 научные работы.

Объем и структура диссертации: Работа изложена на 150 страницах машинописного текста, включает 14 таблиц 58 иллюстраций, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и приложения. Список использованной литературы включает 154 источник (56 отечественных и 98 зарубежных авторов).

Общая характеристика материала и методов исследования.

В работе использованы следующие методы исследования:

1. Экспериментальный
2. Гистологический
3. Гистохимический
4. Клинический
5. Рентгенологический
6. Статистический.

Предмет исследования - полиакриламидный гель – АРГИФОРМ, государственный регистрационный номер ТУ9398-002-33803667-00 производства фирмы «БИОФОРМ» - Москва. (Решение комиссии по новой технике "О клинической апробации на клинической базе МОНИКИ № 9 от 25 декабря 2002 г.")

Объекты исследования: 1. Лабораторные животные: беспородные взрослые кролики – 20 особей.

2. Клинический материал: больные, страдающие артрозом коленного сустава - 50 пациентов.

АРГИФОРМ - уникальная форма высоко биосовместимого водосодержащего биополимера с ионами серебра, представляет собой высоковязкий гель. Это полностью синтетический материал для восполнения вязко-эластических характеристик синовиальной жидкости, не содержащий веществ животного происхождения. АРГИФОРМ представляет собой гелеобразное вещество, неоднородного цвета (от светло-желтого до темно-коричневого). Неравномерность цвета материала объясняется различными равновесными соотношениями координационно-связанного и свободного серебра в ячейках молекулярной решетки.

Форма выпуска: поставляется стерильным, расфасованным в пластмассовые шприцы однократного применения "Луер-Лок" вместе с иглой 18G. , заполненные стерильным материалом АРГИФОРМ по 2.5 мл, закупоренные пробками и запаянные в индивидуальный блистер. Блистер со шприцем, в комплекте с иглой для инъекций, упакован в индивидуальные фирменные картонные коробки. На коробках имеется нанесенная типографским способом маркировка, наименование материала и торговый знак.

Таблица 1.

Физико-химические характеристики препарата "АРГИФОРМ"

Состав	Характеристика
1. Трехмерный Полиакриламид 4,5±1,5 % 2. Би-дистиллированная вода 95,5±1,5 % 3. Ионы серебра 0,01-0,02 %	1. 100% синтетический полимер, не содержит веществ животного происхождения и не является естественным метаболитом. 2. Бесконечно вязкое гелеобразное вещество, неоднородного цвета (от светло-желтого до темно-коричневого) 3. эффективный препарат для лечения артроза, в результате исследований которого не было выявлено побочных действий и противопоказаний

В отличие от всех полимеров, ранее применяемых в качестве эндопротезов, сетчатый трехмерный полиакриламидный материал "АРГИФОРМ", представляет собой, как уже было отмечено выше, единую макро молекулу с определенным размером между узлами молекулярной решетки. Такая молекулярная решетка и определённый размер ячейки позволяет "АРГИФОРМ" действовать не только в качестве эндопротеза синовиальной жидкости, но и хондропротектора для биохимических веществ находящихся в суставной жидкости. Другой особенностью препарата являются адсорбированные на центрах физиологически активного полимера фрагменты гиалуроновой кислоты. В результате состав "АРГИФОРМ" близок к таковому "здоровой" синовиальной жидкости. Важным в клиническом отношении отличием, является инактивирующее действие активных центров препарата совместно с ионами серебра на медиаторы и эффекторы воспалительного процесса.

Экспериментальное исследование влияния полиакриламидного геля "АРГИФОРМ" на состояние коленного сустава было выполнено на 20 беспородных кроликах (самки и самцы, первоначальная масса тела 3-4 кг).

После введения кролику внутримышечно 0,5% раствора кетамина из расчета 50 мг на 1 кг веса и достижения наркотического сна у подопытного животного, фиксированного к специальному операционному столу, выстригалась и выбривалась шерсть в области скакового сустава. Кожа обрабатывалась спиртовым раствором йода, и производилась пункция правого скакового сустава иглой для подкожных инъекций в углу, образованном наружным отделом суставной щели и собственной связкой надколенника. В полость сустава шприцем из фирменной упаковки препарата вводили 1 мл геля «АРГИФОРМ». Левый скаковой сустав служил контролем.

Для оценки реакции синовиальной среды на введение геля, производилась эвтаназия животных передозировкой тиопентала и дроперидола. Образцы тканей скаковых суставов (опытного и контрольного) были подвергнуты макроскопическому и патогистологическому исследованию. Из опыта выводилась пара животных через 1, 3, 7, 14 суток, и через 1, 2, 3, 6, 14 мес. после введения препарата. Исследование проводилось клиническим, цитологическим, гистологическим и гистохимическим методами.

Для цитологического исследования использовали мазки содержимого суставной полости (геля и синовиальной жидкости). Мазки фиксировали в 96° спирте,

окрашивали по Романовскому-Гимза, затем вычисляли процентное соотношение клеток различного типа.

Ткани для гистологического и гистохимического исследования брали из синовиальной оболочки и суставного хряща, фиксировали в 70° спирте и заливали парафином. Приготовленные срезы толщиной 4-5 мк окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, толуидиновым синим с целью определения кислых гликозаминогликанов (ГАГ), PAS-реакции на гликопротеины и реакции Браше на РНК. В качестве контроля аналогичным образом исследовали ткани интактного симметричного сустава.

План клинического исследования разработан с учетом Конституции Российской Федерации, Гражданского кодекса Российской Федерации, ОСТ 42-511-99:1999 г., ЕН 540: 1993г., правилами GCP и Хельсинской Всемирной Декларации Медицинской ассоциации.

В ходе проведенных исследований были проанализированы результаты обследования и лечения 50 пациентов с артрозом коленного сустава в травматологическом отделении МОНКИ им. М.Ф.Владимирского в период с 2000 по 2004 год. Все пациенты, включенные в данное исследование, соответствовали определенным программой клинического испытания препарата АРГИФОРМ критериям включения/исключения.

Критерии включения:

- Пациенты обоих полов с верифицированным клинически, рентгенологически или артроскопически идиопатическим остеоартрозом коленного сустава.

Критерии исключения:

- пациенты, леченные артроскопически менее чем за два месяца до начала исследования;
- пациенты, которым менее чем за три месяца до исследования в полость сустава вводились стероидные препараты;
- пациенты, двигательная активность которых была ограничена из-за других заболеваний, кроме остеоартрита коленного сустава;
- пациенты, получающие терапию стероидными препаратами;
- пациенты с выпотом в полость исследуемого сустава более 5 мл.;
- продолжающие получать традиционное лечение (НПВП, физиотерапевтическое лечение, пероральные хондропротекторы).

Пациенты, включенные в данное исследование, отвечали всем критериям, и были согласны соблюдать условия проведения исследования, о чем подписали информированное согласие.

В качестве основного и единственного метода лечения остеоартроза применяли внутрисуставное введение геля «АРГИФОРМ» по описанной ниже методике. Среди пациентов исследуемой группы женщин было 39(78%), мужчин – 11 (22%). 3 мужчин и 10 женщин находились в возрастном промежутке от 30 до 50 лет. В возрасте от 50 до 60 лет было 2-е мужчин и 12 женщин. Шестеро мужчин было старше 60 лет, в этой же возрастной группе были 17 женщин. Длительность заболевания артрозом у большинства пациентов была менее 10 лет. Менее года болели 2-е мужчин и 6 женщин, что составило 16% от общего числа прошедших лечение. От 1 до 5 лет артрозом страдали пятеро мужчин и 17 женщин - 44% от общего числа пациентов. Сроки заболевания от 5 до 10 лет наблюдались у 2 мужчин и 7 женщин, что составило 18% от общего числа больных. Свыше 10 лет болели 2 мужчин и 9 женщин, или 22% от численности группы.

По стадиям остеоартроза больные распределились следующим образом: первой стадией заболевания страдали 11 (22%) пациентов (2-е мужчин и 9 женщин), второй - 13(26%) человек (2-е мужчин и 11 женщин). Третья стадия остеоартроза диагностирована у 19(38%) больных (5 мужчин и 14 женщин), а четвертая – в 7(14%) наблюдениях (2-е мужчин и 5 женщин).

Введение препарата «АРГИФОРМ» производили в условиях чистой перевязочной или операционной при положении пациента «лежа на спине». После двукратной циркулярной обработки операционного поля раствором антисептика осуществлялась анестезия кожи и подлежащих тканей в области верхней четверти наружного края надколенника раствором лидокаина 2%-2 мл. С помощью иглы размером G18, присоединенной привинчиванием к резьбовому соединению шприца, в котором упакован АРГИФОРМ, осуществляли пункцию коленного сустава в области щели между надколенником и наружным мыщелком бедренной кости в ее проксимальной четверти. Введение материала в область верхнего заворота коленного сустава считали технически неоправданным из-за возможности попадания препарата в толщу мягких тканей. После манипуляции предлагали пациенту сделать несколько активных сгибаний голени для равномерного распределения геля «АРГИФОРМ» по всему суставу. Процедура проводилась амбулаторно.

Применяли клинические, лабораторные и рентгенологические методы исследования в динамике. Клиническое обследование пациентов включало в себя сбор анамнеза, осмотр, пальпацию суставов и выполнение ряда клинических тестов.

Осмотр и обследование функции сустава проводили в положении стоя, лежа при свисающей конечности и в динамике при ходьбе. Осмотр позволял обнаружить отклонения оси конечности, наличие сгибательных контрактур сустава, изменение контуров сустава, изменения положения надколенника.

Проверяли и оценивали симптомы повреждения внутренних структур коленного сустава, определяли объем активных и пассивных движений, наличие атрофии мышц бедра и голени.

Всем пациентам делались рентгенологические снимки коленного сустава в стандартных проекциях: в сагиттальной проекции - в положении максимального сгибания, во фронтальной - в положении максимального разгибания. Также применялось методика с вертикальной нагрузкой для уточнения степени деформации коленного сустава.

Определение стадии заболевания основывалось на классификации артроза по рентгенологическим признакам (Kellgren et al.,1957).

Комплексное обследование в динамике проводили:

- при отборе пациентов
- перед выполнением процедуры
- после каждого введения препарата
- через 7 дней и 1,3,6,12 и 18 месяцев после последней процедуры

Оценка результатов лечения проводилась на основании субъективных и объективных данных. Принималась во внимание комплексная оценка состояния сустава, в основном отражающая мнение самого пациента о результате лечения. «Значительное улучшение» характеризовалось полным исчезновением всех симптомов, при этом допускалось наличие пальпаторной болезненности в суставе. «Улучшение» сопровождалось значительным уменьшением боли, увеличением толерантности к нагрузкам, отсутствием синовита. «Незначительное улучшение» проявлялось небольшим уменьшением боли. Если к 30 дню от начала лечения все симптомы возобновлялись с прежней интенсивностью, то состояние оценивалось, как «без изменений». В процессе осмотра в указанные сроки учитывали несколько показателей, оцененных по сенсорно-аналоговой и визуально-аналоговой шкалам, как это принято в артрологической практике.

Результаты собственных исследований:

Экспериментальные исследования.

При оценке клинических показателей отмечено, что общее состояние животных полностью нормализовалось к первым суткам после введения препарата, потеря веса составляла в среднем 124 г. и восстанавливалась к 3-4 суткам. Кролики своей двигательной активностью не отличались от животных, которым препарат не вводился.

При цитологическом исследовании интактных суставов (до введения препарата) в мазках синовиальной жидкости количество клеточных элементов очень мало (в среднем 2,5 клеток в поле зрения при увеличении 900). В основном встречаются клеточные симпласты (от 3 до 20 клеток в группе), состоящие из клеток с округлыми ядрами, умеренно базофильной и слегка зернистой цитоплазмой. Форма клеток округлая либо овальная, реже слегка вытянутая. Очевидно, эти клетки относятся к десквамированным синовиоцитам (кроющим клеткам). Они составляют 92,4% всех клеток. Кроме них редко встречаются лимфоциты с округлым ядром и очень узким ободком цитоплазмы (4,2%), макрофаги моноцитоидного типа с бобовидным или овальным ядром и более крупным, чем у лимфоцитов, ободком цитоплазмы (2,7%). Нейтрофильные лейкоциты обнаруживаются не более чем 3-4 клетки на весь мазок (0,7%). Синовиальная жидкость окрашивается метакроматично в розово-сиреневый цвет в связи с присутствием гиалуроновой кислоты.

Для того чтобы вызвать максимальную реакцию суставных тканей на введение геля, в полость сустава намеренно вводилось максимальное количество геля «АРГИФОРМ». Учитывая, что объем скакательного сустава кролика приблизительно в 20 раз меньше коленного сустава человека, вводимый объем геля (1мл) соответствует приблизительно 20 мл у человека, т.е. в много раз больше, чем предполагаемое количество вводимого геля в клинике.

По данным макроскопического изучения гель образовывал единую субстанцию с синовиальной жидкостью сустава. Начиная с 7 суток, содержание геля в суставной полости постепенно уменьшалось, и к 1 месяцу макроскопически оставалось минимальным.

Цитологически через 1-3 суток после введения гель сохранял гомогенность, но с 7 суток в нем усиливается вакуолизация и фибриллизация, что свидетельствует о его частном лизисе. Этот процесс усиливается к 14 суткам и завершается к 1-3 месяцам.

Резорбция геля в основном осуществляется синовиоцитами. В норме синовиоциты (кроющие клетки синовиальной оболочки) состоят из двух популяций: А-клетки макрофагального генеза и В-клетки фибробластического генеза. По данным цитологического исследования фагоцитоз геля начинается уже на 1 сутки, усиливается на 3-14 сутки и осуществляется в основном А-клетками, выселяющимися в полость сустава и в значительно меньшей степени макрофагами гематогенного происхождения (из моноцитов крови). После введения геля общее число клеток в мазках значительно возрастает: в интактных суставах в среднем 2,5 в поле зрения, через 1-3 суток 16,6 и 18,4 клетки. Этот рост идет преимущественно за счет фагоцитирующих синовиоцитов. К 7 и 14 суткам количество клеток уменьшается (8,5 и 6,5), а к 1-3 месяцам нормализуется, что связано с завершением фагоцитоза геля.

Гистологическое и гистохимическое исследование подтверждает и дополняет цитологические данные.

Через 1-3 суток в синовиальной оболочке не обнаруживаются заметных воспалительных изменений. Отсутствует отек и сосудистая реакция, характерная для синовита. Нейтрофильная инфильтрация минимальна. Тканевая реакция на введение геля заключается в очаговой гиперплазии синовиоцитов, в основном за счет макрофагальных А-клеток, участвующих в фагоцитозе геля. На 3 сут формируются небольшие участки утолщения слоя синовиоцитов (кроющего слоя), которые увеличиваются в объеме к 7 суткам. В этих участках происходит резорбция геля, образуется пенистые клетки. Однако воспалительная реакция не усиливается.

В последующие сроки (от 10 сут до 3-х мес) у большинства животных структура синовиальной оболочки постепенно полностью нормализуется, но у отдельных животных выявляются участки гиперплазии слоя синовиоцитов с резорбцией там геля. Через 6 мес у одного животного выявлялись небольшие участки фиброза поверхностного слоя синовиальной оболочки. Через 14 мес никаких изменений в синовиальной оболочке по сравнению с контрольными суставами обнаружено не было.

Суставной хрящ во все сроки наблюдения по структурным и гистохимическим особенностям не имел никаких отличий от хряща интактных суставов. Учитывая, что питание хрящевой ткани частично осуществляется через диффузию веществ из синовиальной жидкости, отсутствие дистрофических изменений в хряще свидетельствует, что введение геля в суставную полость не отражается на ее метаболизме.

Таким образом, внутрисуставное введение геля «АРГИФОРМ» даже в большом объеме не приводит к развитию воспалительного процесса в синовиальной оболочке (синовита) и дистрофического процесса в хрящевой ткани. Тканевая реакция на введении геля в сустав минимальна и сводится в основном к гиперплазии и выселению в суставную полость синовиоцитов типа А (макрофагального генеза), осуществляющих постепенную резорбцию геля.

Клинические исследования.

В ходе проведения исследований у 3(6%) пациентов отмечено возникновение побочных эффектов (аллергические реакции) на введение АРГИФОРМ, в связи с чем они были исключены из программы клинических испытаний препарата. Допустимые побочные эффекты, в виде чувства жжения после внутрисуставного введения препарата наблюдались у 8(16%) пациентов, при этом указанное ощущение проходило самостоятельно спустя 1-2 суток после процедуры, и никак не сказывалось на непосредственных и отдаленных результатах лечения. После статистической обработки результатов выявлена значительная положительная динамика основных клинических проявлений артроза при лечении внутрисуставным введением «АРГИФОРМ» (табл. 2.).

Таблица 2.

Динамика клинических проявлений остеоартроза
при лечении внутрисуставным введением препарата АРГИФОРМ

№	Клинический признак	До первого введения	1 мес.	6 мес.	12 мес.	18 мес.
1	Артралгия в покое	1,18 ± 0,62	0,02 ± 0,05	0,04 ± 0,08	0,08 ± 0,16	0,14 ± 0,27
2	Артралгия при активном сгибании, разгибании	1,44 ± 0,52	0,06 ± 0,13	0,06 ± 0,13	0,08 ± 0,16	0,20 ± 0,35
3	Артралгия при ходьбе	1,58 ± 0,51	0,06 ± 0,12	0,12 ± 0,22	0,22 ± 0,37	0,38 ± 0,47
4	Артралгия при подъеме и спуске по лестнице	1,84 ± 0,37	0,08 ± 0,16	0,2 ± 0,33	0,50 ± 0,39	0,96 ± 0,41
5	Припухлость сустава	0,32 ± 0,46	0,02 ± 0,04	0,02 ± 0,04	0,02 ± 0,04	0,02 ± 0,04
6	Функциональная проба на приседание	2,04 ± 0,57	0,20 ± 0,33	0,36 ± 0,47	0,64 ± 0,50	0,92 ± 0,31
7	Функциональная проба 10 мин ходьба	1,00 ± 0,42	0,02 ± 0,04	0,02 ± 0,04	0,06 ± 0,12	0,06 ± 0,12
8	Выпот в сустав (в мл)	2,00 ± 3,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
9	Ограничение движений (в градусах)	3,10 ± 5,03	1,20 ± 2,39	1,20 ± 2,39	1,20 ± 2,39	1,30 ± 2,60

Отмечено уменьшение болевого синдрома как в покое, так и при активных движениях и ходьбе во все контрольные сроки после лечения. При этом в большинстве наблюдений боль проходила полностью, а в остальных случаях интенсивность боли в покое, при ходьбе, при подъеме и спуске по лестнице, сгибании и разгибании, достоверно ($p < 0,01$) уменьшилась. Максимальный эффект наблюдался через 1 месяц после окончания курса лечения, однако и через 18 месяцев интенсивность болевого синдрома в покое и при движении оставалась достоверно ($p < 0,05$) менее выраженной, чем до терапии "АРГИФОРМ".

При анализе такого очевидного параметра, как припухлость коленного сустава, также отмечена выраженная положительная динамика. После курса лечения коленный сустав у абсолютного большинства пациентов приобретал нормальную форму, при этом указанный эффект сохранялся в течение всего периода наблюдения. Достоверно ($p < 0,01$) увеличился объем движений в суставе. При этом во всех наблюдениях достигнутое после третьей внутрисуставной инъекции "АРГИФОРМ" увеличение объема сгибания и разгибания в коленном суставе сохранялось на протяжении всего периода наблюдения, то есть не менее полутора лет.

Выполнение функциональных проб после курса лечения достоверно ($p < 0,01$) улучшилось. В выполнении теста "приседание" при контрольных обследованиях отмечена незначительная равномерная отрицательная динамика, при этом сохранялось достоверно ($p < 0,01$) лучшее выполнение теста, чем до терапии "АРГИФОРМ". При выполнении 10-минутной ходьбы после курса лечения показатели достоверно ($p < 0,01$) улучшились и сохранялись на таком уровне в течение всего периода наблюдения.

Выпот в полости коленного сустава после курса лечения внутрисуставными инъекциями "АРГИФОРМ" исчезал, рецидивов за время наблюдения отмечено не было.

На диаграмме (рис.1) отражена положительная динамика основных клинических проявлений остеоартроза после проведенного курса лечения.

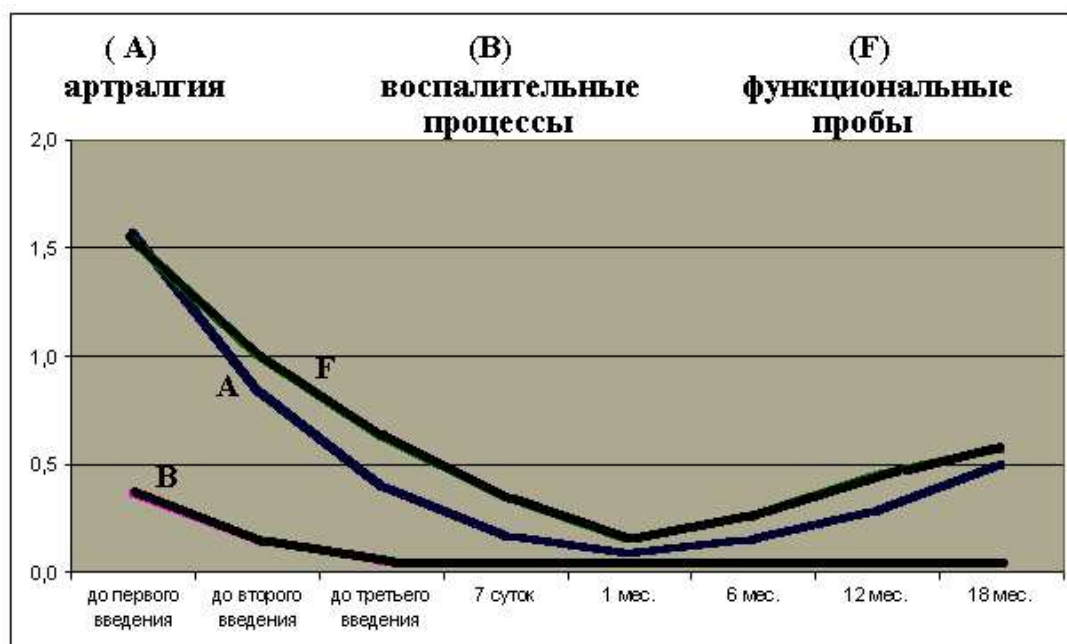


Рис 1. Динамика основных клинических признаков проявления артроза.

Нами проанализирована общая эффективность лечения остеоартроза внутрисуставным введением «АРГИФОРМ», а также ее зависимость от пола, возраста пациентов, длительности и стадии заболевания.

Общая эффективность лечения внутрисуставным введением «АРГИФОРМ» в различные сроки после завершения курса лечения отражена в таблице 3.

Таблица 3.

Общая эффективность лечения внутрисуставным введением «АРГИФОРМ»

Изменение состояния	1 мес.	6 мес.	12 мес.	18 мес.
значительное улучшение	80%	70%	65%	56%
улучшение	14%	18%	20%	24%
незначительное улучшение	0%	6%	9%	14%
без изменений	6%	6%	6%	6%

Лишь у 3 (6%) пациентов отмечено отсутствие положительной динамики течения заболевания на протяжении всего периода наблюдения. Во всех указанных случаях имела место 4-я стадия остеоартроза с выраженными костными изменениями по данным рентгенологических исследований. У 28(56%) пациентов через полтора года после окончания курса лечения сохранялось значительное улучшение, у 7(14%) - улучшение состояния, признаки незначительного улучшения через 18 месяцев отмечены также в 7(14%) наблюдениях. (Рис. 2).

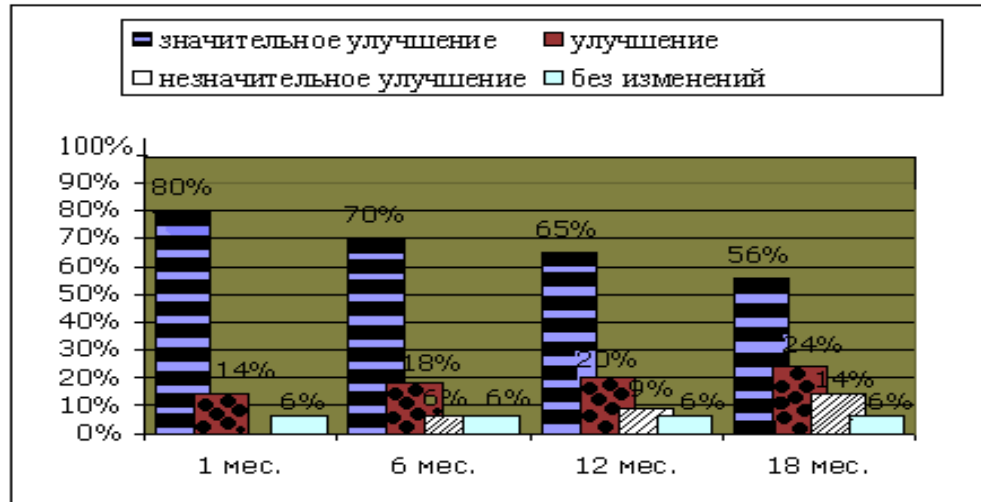


Рис. 2. Общая эффективность лечения внутрисуставным введением «АРГИФОРМ» в различные сроки наблюдения

В результате проведенных исследований было установлено, что пол пациентов практически не влиял на эффективность лечения остеоартроза коленного сустава внутрисуставным введением «АРГИФОРМ». Эффективность лечения при разных сроках наблюдения у мужчин составила от 67 до 88%, а у женщин от 67 до 95% (различие недостоверно, $p > 0,05$) (Рис. 32). К парадоксальным результатам можно отнести отсутствие влияния возраста пациентов на эффективность лечения остеоартроза внутрисуставными инъекциями «АРГИФОРМ». Разница в коэффициенте эффективности, колеблющимся от 67 до 95% недостоверна ($p > 0,05$).

При анализе эффективности лечения остеоартроза внутрисуставным введением «АРГИФОРМ» в зависимости от длительности заболевания установлено, что эффективность лечения находилась в обратно пропорциональной связи с длительностью заболевания. В группе пациентов, болеющих менее одного года, коэффициент эффективности лечения колебался от 96% через 1 и 6 мес. после окончания курса лечения до 85% при контрольном обследовании через 18 месяцев. При длительности заболевания от года до 5 лет соответствующие показатели составили 93% и 68%, от 5 до 10 лет – 91% и 66%, свыше 10 лет – 93% и 60%. Следует отметить, что и через полтора года после проведения курса внутрисуставной терапии «АРГИФОРМ» даже у длительно болеющих пациентов сохранялись высокие показатели эффективности лечения.

Были проанализированы результаты лечения в зависимости от стадии остеоартроза коленного сустава. Учитывали данные контрольных обследований через 30 дней, 6 месяцев, 12 месяцев и 18 месяцев.

У 10 больных из 11 с I стадией артроза, отмечено значительное улучшение. Лишь у 1 пациента через полтора года динамика состояния по сравнению с исходным отмечена как “улучшение”.

Из 13 больных со II-стадией артроза через 18 месяцев после окончания курса лечения у 9 отмечено значительное улучшение, у 3 – улучшение, и у 1-незначительное улучшение. При этом аналогичная картина наблюдалась и в более ранние контрольные сроки – через 6 и 12 месяцев.

Из 19 больных страдающих III-стадией артроза, через полтора года после курса внутрисуставной терапии “АРГИФОРМ”, значительное улучшение наблюдалось у 8 пациентов, улучшение – у 7, незначительное улучшение – у 3. У одного больного состояние расценено как “без изменений”. У этого пациента аналогичная картина отмечалась и через 1, 6 и 12 месяцев после внутрисуставных инъекций.

При IV стадии артроза внутрисуставная терапия “АРГИФОРМ” была неэффективна у 2 больных во все сроки наблюдения. Состояние остальных пациентов претерпевало изменения. Значительное улучшение отмечено у 3 больных через 12 месяцев после курса лечения. К полутора годам наблюдения подобная оценка выставлена лишь в 1 наблюдении, у 2 пациентов она сменилась на “незначительное улучшение”.

Выпот в полости коленного сустава после курса лечения внутрисуставными инъекциями АРГИФОРМ исчезал, рецидивов за время наблюдения отмечено не было.

Таким образом, в результате 3-х кратного внутрисуставного введения препарата АРГИФОРМ отмечено купирование ряда клинических проявлений остеоартроза коленного сустава, а также выраженная положительная динамика со стороны клинических симптомов. При этом положительное воздействие препарата на течение патологического процесса отмечено как у пациентов с I стадией остеоартроза болеющих менее года, так и у больных с длительным (более 15 лет) и тяжелым –4 стадия - течением заболевания.

Артроскопия, произведенная у 5 пациентов на 3,7,14,30 сутки после первого введения в полость сустава “АРГИФОРМ”, имела своей целью как оценку состояния различных внутрисуставных структур у пациентов с различными стадиями остеоартроза коленного сустава, так, и, в первую очередь, выявление реакции суставного хряща и синовиальной оболочки на введение “АРГИФОРМ” (Рис.3-5).

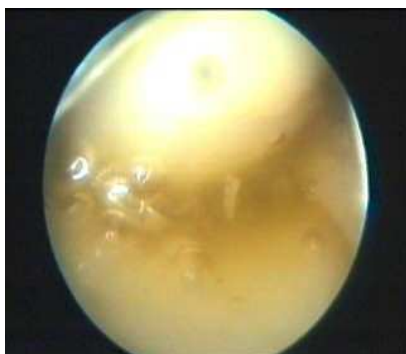


рис. 3



рис. 4



рис. 5

Во всех 5 случаях визуализировался введенный в полость сустава "АРГИФОРМ".

При анализе артроскопической картины можно отметить, что она соответствовала таковой, описанной А.В.Лучихиной (2001) у пациентов с соответствующими рентгенологическими стадиями остеоартроза. Каких-либо воспалительных изменений, связанных с внутрисуставным введением "АРГИФОРМ", отмечено не было. Наблюдавшаяся у 2 из 5 пациентов очаговая гиперемия синовиальной оболочки является типичным артроскопическим симптомом остеоартроза коленного сустава, наблюдающимся даже при отсутствии рентгенологических признаков заболевания (R.Altman, 1998, А.В.Лучихина, 2001).

Незначительность реакции тканей коленного сустава на введение "АРГИФОРМ" подтверждалась и результатами цитологических исследований синовиальной жидкости и гистологических исследований биоптатов синовиальной оболочки и суставного хряща. Введенный в полость сустава гель, в мазке представлял собой гомогенную (при малом увеличении) и мелкозернистую (при большом увеличении) массу, которая окрашивалась метахроматично, что свидетельствует о возможном образовании комплекса между гелем и синовиальной жидкостью, т.к. по отдельности они не выявлялись.

Таким образом, эффективность полиакриламидного геля "АРГИФОРМ" в лечении остеоартроза коленного сустава оказалась чрезвычайно высокой и мало зависимой от всех перечисленных выше индивидуальных характеристик пациентов и течения заболевания.

Объяснение этому факту может быть дано в соответствии с патогенезом остеоартроза и теорией защиты вязкоэластической синовиальной среды. В развитии патологического процесса в суставах важное значение имеют изменения в

синовиальной мембране, что приводит к нарушениям трансудации и резорбции синовиальной жидкости, и, следовательно, к расстройствам метаболизма суставного хряща. (Мульдьяров П. Я. и др., 1984; Scott D. L. et al., 1984).

Синовиальная жидкость образуется из трех источников: трансудат крови, приносящий в синовию воду, электролиты, протеины; продукты секреции синовиальных клеток покровного слоя оболочки - гиалуронат и протеолитические ферменты; продукты изнашивания и смены клеток и основного вещества синовиальной оболочки - в основном протеогликаны и гликопротеины, постоянно поступающие в полость в процессе нормальной жизнедеятельности суставов. (Павлова В.Н., 1980., Виноградова Т.П., 1972). Для объяснения механизма действия полиакриламидного геля АРГИФОРМ при остеоартрозе приведем основные функции синовиальной жидкости:

- локомоторная - обеспечение вместе с суставным хрящом благодаря упруговязким и эластическим свойствам гиалуроновой кислоты свободного перемещения сочленяющихся поверхностей костей;
- метаболическая - участие в обмене веществ между содержимым сустава и сосудистым руслом организма, в перемещении и ферментативном распаде клеток и высокомолекулярных соединений, образующихся в суставном содержимом в процессе жизнедеятельности сустава, что является условием их удаления из полости сустава через лимфатическое русло;
- трофическая - особенно по отношению к периферическим бессосудистым слоям суставного хряща;
- барьерная /защитная/ - участие ферментов синовии, ее клеток и иммунокомпетентных агентов в ингибировании чужеродных клеток и веществ, проникающих в сустав из крови или при повреждении суставной капсулы. (Гайдук В.С., 1999).

Особенностью синовиальной жидкости здорового человека является высокая концентрация гиалуронана (Е. Balazs, J. Denlingen, 1993). Основным свойством молекулы гиалуронана является способность поглощения и удержания воды. (Е. Balazs, 1958). Из-за эксклюзивного феномена объемного эффекта гидратированные молекулы гиалуронана формируют молекулярную сеть, проницаемую молекулами по размеру меньшими, чем расстояние между ячейками сети и не пропускающими молекулы крупнее ячеек (J.E. Scott, 1989). Образуя на поверхности хряща защитный слой, гиалуронан может предотвращать фрагментирование фиброзных волокон.

Снижение вязкоэластических свойств синовиальной жидкости повышает чувствительность хряща к повреждению и другим воздействиям. (E. A. Balazs, 1974).

В здоровом коленном суставе синовиальная жидкость обладает достаточно высокой вязкостью за счет биополимеров гиалуроновой кислоты и служит идеальной смазкой контактирующих суставных хрящей, обеспечивающей наименьший коэффициент трения. При остеоартрозе выявляется дефицит секреции синовиальной жидкости, что приводит к повышению коэффициента трения в суставе, возникновению островков дегенерации в суставных хрящах, с нарушением их конгруэнтности и постоянной микротравматизацией хряща.. Синовиальная жидкость с нарушенными реологическими свойствами не способна в достаточной степени выполнять функции лубриканта, амортизатора и протектора в суставе и при движениях «вытекает» из нагруженных хрящей. (Вырва О.Е., 2000).

С возрастом человека, несмотря на увеличение концентрации гиалуронана в хряще, происходит уменьшение его молекулярной массы (R. N. Mason et al., 1989). Гиалуронан с малой молекулярной массой не в состоянии удерживать жидкость, в результате чего коллагеновые волокна, поглощая избыток жидкости, набухают, и это приводит к гипергидратации и снижению сопротивляемости суставного хряща к нагрузкам. E. A. Balazs и соавт. (1993) отмечают снижение эластичности и вязкости синовиальной жидкости в коленном суставе при артрозе. Основными причинами снижения реологических свойств последней называются: возрастание относительного количества гиалуронана с низкой молекулярной массой и снижение гиалуронана в синовии. В результате изменения реологических свойств синовии защитный, смазывающий и противоударный эффекты гиалуронана в межклеточном матриксе ослабляются, нарушается молекулярный барьер. Как следствие, происходит повреждение межклеточного матрикса. Последующее натяжение и деформация синовиальной оболочки при движении сустава приводят к повреждению продуцирующих гиалуронан клеток – гиалоцитов. Таким образом, важным аспектом патогенеза остеоартроза является уменьшение содержания гиалуронана с высокой молекулярной массой и увеличение содержания его низкомолекулярных фракций. Полиакриламидный гель "АРГИФОРМ" представляет собой макромолекулу представляет собой единую макромолекулу с определенным, фиксированным размером ячеек молекулярной решетки, что позволяет ему выступать в качестве хондропротектора как в физическом (эндопротез синовиальной жидкости), так и в

биохимическом (блокирование веществ, способствующих разрушению хряща) смысле этого термина.

Проведенные исследования помогли сделать следующие выводы:

Возраст изменяет реологические свойства синовиальной жидкости. Вязкость и эластичность синовиальной жидкости начинают уменьшаться со второй декады жизни. Это происходит за счет нарушения взаимодействия между отдельными молекулами гиалуронана и, возможно, снижения их молекулярного веса. Такие изменения реологических свойств приводят к уменьшению способности синовиальной жидкости защищать поверхностный слой хряща;

Изменение реологических характеристик синовиальной жидкости при артрите приводит к снижению вязкоэластических свойств по сравнению с синовиальной жидкостью здорового сустава. Причиной всего этого является снижение взаимодействия между молекулами гиалуронана, уменьшение их молекулярной массы, снижению концентрации гиалуронана в суставе, часто связанное с увеличением содержания воды в синовиальной жидкости в следствие появления выпота в суставе;

Вязкоэластические свойства синовиальной жидкости целиком зависят от гиалуронана, который проникает в поверхностный слой суставного хряща, связывает тканевую матрикс синовиальной ткани, суставной капсулы и внутрисуставных связок, заполняя пространство между клетками и между коллагеновыми волокнами этих тканей. Вязкоэластические свойства молекулы гиалуронана в матриксе обеспечивают механическую защиту клеток, включенных в него и стабилизацию сети коллагеновых волокон.

Таким образом, физиологическая роль гиалуронана состоит в обеспечении защиты, смазки и механической стабилизации коллагеновой сети и клеток в тканях сустава и на их поверхности.

Снижение вязкоэластических свойств синовиальной жидкости при остеоартрозе приводит к повышению чувствительности хряща к повреждению и нарушает его способность выполнять защитную функцию. Отсутствие собственных смазывающих эффектов матрикса хряща при нарушении реологических свойств синовиальной среды, а также чрезмерные силы сдвига во время движения во время движения в пораженном артрозом суставе приводят к фибрилляции и разрывам коллагеновой сети на поверхности хряща и синовиальной ткани. Натяжение синовиальной оболочки при движении может разрушать синовиальные клетки,

продуцирующие гиалуронан.(J.P. Pelletier, 1993; G. Abatangelo 1995), тем самым усугубляя нарушение вязкоэластических свойств синовиальной среды.

Внутрисуставное введение "АРГИФОРМ" восстанавливает упруговязкие свойства синовиальной среды и включает механизм вязкоэластической защиты. При этом макрофаги возвращаются к нормальной стадии синтеза, что позволяет продуцировать патологически неизмененную синовиальную жидкость, либо альтернативно, окружающая среда создает условия, при которых упруговязкие молекулы гиалуронана не разрушаются. Вновь сформированный гиалуронан окончательно заменяет вязкоэластическое средство и микрогомеостаз сустава восстанавливается. Проявление упруговязких свойств "АРГИФОРМ" определяется теми переменными силами, которые на него воздействуют. Если прилагаемая механическая нагрузка возрастает медленно, он ведет себя подобно вязким жидкостям, при быстром движении он уподобляется упругому телу, проявляя эластичность. Таким образом, в первом случае "АРГИФОРМ" ведет себя как эффективная смазка, во втором – как амортизатор.

После введения АРГИФОРМ в полость сустава в результате увеличения вязкости синовиальной жидкости, происходит физическое разведение соприкасающихся и трущихся поверхностей сустава, пораженного остеоартрозом, улучшается подвижность сустава. АРГИФОРМ, как губка, впитывает в себя суставную жидкость и воду из хряща и субхондральной кости, обеспечивая декомпрессию болевых окончаний, в связи с этим боли проходят или уменьшается их интенсивность. Физиологически активные центры полимера, адсорбируя фрагменты синовиальной жидкости, создают предпосылки для восстановления первоначальной биохимической субстанции сустава и восстановления его функционирования. Биохимические фрагменты суставной жидкости – ферменты воспаления и протеолиза - адсорбируются и фиксируются на строго ориентированных активных центрах полимера. Находящееся в полимерной матрице координационно-связанное серебро пролонгировано генерируют ионы серебра, которые благодаря осмотическим и межмолекулярным силам мигрируют из центра полимера к его границам, что обеспечивает антибактериальное действие препарата и позволяет при попадании в сустав инфекции блокировать её развитие. Таким образом, при введении АРГИФОРМ происходит восстановление макро-, микро- и микрогомеостаза.

Восстановление, пусть даже временное, макро-, мини-, микрогомеостаза приводит к восстановлению нормального гиалуронана в суставе благодаря обеспечению нормальных условий микросреды в клетках, продуцирующих эти молекулы, либо окружающая среда создает такие условия, при которых нормальные молекулы гиалуронана не разрушаются. Таким образом может быть объяснена высокая клиническая эффективность внутрисуставного введения АРГИФОРМ при остеоартрозе коленного сустава.

На основании имеющегося экспериментального и клинического опыта можно сделать вывод о безопасности и эффективности применения материала "АРГИФОРМ" у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями крупных суставов. Использование материала "АРГИФОРМ" является перспективным патогенетическим методом лечения остеоартроза коленного сустава. Учитывая данные предварительных клинических испытаний (уменьшение или исчезновение болей в суставе, улучшение функции и т. п.) можно думать, что материал будет успешно применяться и для лечения крупных суставов других локализаций.

Выводы:

1. В ходе проводимых исследований была разработана и применена экспериментальная модель внутрисуставного введения в полость коленного сустава кроликов полиакриламидного геля "АРГИФОРМ".
2. Внутрисуставное введение геля "АРГИФОРМ" даже в большом объеме не приводит к развитию воспалительного процесса в синовиальной оболочке (синовита) и дистрофического процесса в хрящевой ткани суставов лабораторных животных. Тканевая реакция на введение геля в сустав кроликов минимальна, и сводится в основном к гиперплазии и выделению в суставную полость синовиоцитов типа «А», осуществляющих постепенную резорбцию геля. С синовиальной оболочкой гель, по-видимому, образует комплексное соединение, которое не ухудшает метаболизм суставных тканей.
3. По итогам проведенных исследований были разработаны показания к применению "АРГИФОРМ" у пациентов с остеоартрозом коленного сустава: пациенты обоих полов с верифицированным клинически, рентгенологически или артроскопически идиопатическим остеоартрозом коленного сустава.

Были выявлены следующие противопоказания:

- пациенты, леченные артроскопически, менее чем за 2 месяца до начала исследования;
 - пациенты, которым менее, чем за 3 месяца до исследования в полость сустава вводились стероидные препараты, или продолжающие получать традиционное лечение (НПВП, физиотерапевтическое лечение, хондропротекторы);
 - пациенты, двигательная активность которых была ограничена из-за других заболеваний, кроме остеоартрита коленного сустава;
 - пациенты с выпотом в полость сустава более 5 мл.
4. Предложенная разовая дозировка 2,5 мл и трехкратное еженедельное внутрисуставное введение «АРГИФОРМ» у больных артрозом коленного сустава позволяет достичь клинического эффекта, субъективно хорошо переносится, удобно в планировании курса лечения.
 5. После статистической обработки материала клинических исследований выявлено значительная положительная динамика основных клинических проявлений артроза при лечении внутрисуставным введением "АРГИФОРМ", отмечено уменьшение болевого синдрома как в покое, так и при активных движениях и ходьбе во все контрольные сроки после лечения. Максимальный эффект наблюдался через 1 месяц после окончания курса лечения, однако и через 18 месяцев интенсивность болевого синдрома в покое и при движении оставалась менее выраженной, чем до терапии "АРГИФОРМ". Эффективность лечения при разных сроках наблюдения у мужчин составила от 67 до 88%, а у женщин от 67 до 95%.
 6. Эффективность полиакриламидного геля «АРГИФОРМ» в лечении гонартроза высокая и мало зависит от индивидуальных особенностей пациентов и течения заболевания.

Практические рекомендации:

- Процедура введения препарата производится в условиях чистой перевязочной или операционной при положении пациента "лежа на спине". После двукратной циркулярной обработки операционного поля раствором антисептика осуществлялась анестезия кожи и подлежащих тканей в области верхней четверти наружного края надколенника раствором лидокаина 2%-2,0 мл.
- Для введения "АРГИФОРМ" в полость коленного сустава применяется шприц однократного применения "Луер-Лок" вместе с иглой 18G, заполненный

стерильным материалом "АРГИФОРМ" по 2,5 мл, упакованный в индивидуальную фирменную картонную коробку.

- Пункция коленного сустава осуществляется в области щели между надколенником и наружным мыщелком бедренной кости в её проксимальной четверти. Введение материала в область верхнего заворота коленного сустава считается технически неоправданным из-за возможности попадания препарата в толщу мягких тканей.
- После манипуляции пациенту предлагается сделать несколько активных сгибаний голени для равномерного распределения геля "АРГИФОРМ" по всему суставу.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Применения искусственной синовиальной жидкости на основе полиакриламидного геля в лечении артроза коленного сустава: Конгресс травматология и ортопедия, современность и будущее, апрель 2003г.- (Соавт. В.В. Зар, Т.М. Абу-Захра).
2. Использование полиакриламидного геля в лечении артроза коленного сустава: Юбилейной научно-практической конференции посвященная 70 летию кафедры травматологии и ортопедии ВПХ РГМУ, СЕНТЯБРЬ 2003Г.- (Соавт. В.В. Зар, Т.М. Абу-Захра).
3. Использование искусственной синовиальной жидкости на основе полиакриламидного геля в лечении артроза коленного сустава: Восьмой Российский национальный конгресс, Санкт-Петербург, 24-28 ноября 2003г., стр. 14.- (Соавт. В.В. Зар, А.Б. Шехтер, Т.М. Абу-Захра).

Отпечатано в типографии
ФГУП ГВЦ Минсельхоза России

117218, Москва, ул.Кржижановского, д.15, корп.1
Тел. 129 86 78