

ДОЦІЛЬНІСТЬ ВНУТРІШНЬОСУЛОБОВОГО ВВЕДЕННЯ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ АРТРОСКОПІЇ З ПРИВОДУ ОСТЕОАРТРОЗУ ГОМІЛКОВОСТОПНОГО СУЛОБА

Яковенко А.Е.

Вступ

Сучасні уявлення про патогенез остеоартрозу (ОА) дозволили сформулювати концепцію хондро-модифікаційної терапії, спрямованої як на зменшення основних симптомів – болю і запалення, так і на структурну модифікацію, тобто відновлення суглобового хряща. Препарати, здатні мо-

дифікувати перебіг ОА, віднесені в окрему групу – SYSADDA. До них входять глюкозамін сульфат, хондроїтин сульфат, диасереїн і гіалуронові кислоти. Ефект засобів системної дії, що модифікують перебіг захворювання, проявляється досить повільно порівняно із засобами симптоматичної дії, але й утримується більш тривалий час після їх відміни. Важливо, що ці препарати здатні сповіль-

нити структурні зміни у суглобовому хрящі і прогресування ОА [1, 2, 5].

Застосування препаратів гіалуронові кислоти (ГК) як ілюмін дозволених вітчизняній лікуванню ОА основною скелету на сьогоднішній день доказано ефективно. Однак продовжуються дослідження стосовно тривалості, дози та частоти введення, стадій захворювання, при яких застосування препаратів ГК буде максимально ефективним.

Класичний метод полягає в інтраартикулярному застосуванні препаратів ГК після усунення вогнищ синовіту. Важливість, що запальний процес в ураженому сулобі загрожувє ефект ГК. Перше вивчення та достатньо новий спосіб введення препаратів ГК у сулоб безопераційно після завершення операції. Використання вікоксалементації при артроскопії колінного сулоба проводиться досить активно, подібні дані зустрічаються також і для кульшового сулоба. Стосовно вікоксалементації при артроскопії гомілковостопного сулоба досліджень небагато, при цьому частота деструктивно-дистрофічної патології цього сулоба досить велика.

Перші дослідження використання ГК при артроскопії колінного сулоба у людини були виконані на початку 1970-х років. В Японії та Італії внутрішньосулобове введення препаратів ГК при ОА запроваджено у клінічну практику з 1987 р., в Канаді – з 1992 р., в країнах Європи – в 1995 р., 2005-го – у США.

У даний час серед препаратів гіалуронові кислоти можна виділити дві групи [10]:

- 1) препарати з перекресненими зв'язками між молекулами гіалуронові кислоти великої молекулярної маси (вище 4000 кДа);
- 2) препарати з лінійною структурою молекули (з середньої молекулярною масою (ММ) 10000-4000 кДа та низькою ММ – 500-1000 кДа).

Первинним об'єктом дослідження застосування ГК було запалення сулобової рідини. Це відомо на даний час найбільш яким матеріалом, який має велику молекулярну масу (ММ), забезпечує найбільш повільну передачу. Однак згодом стало зрозуміло, що екзогенна ГК має не тільки механічний, але й біологічний механізм дії. Тривалість терапевтичного ефекту ГК як зазначено у клінічних дослідженнях, не співпадає з її чисто механічною роллю. Результати лікування можуть зберігатися впродовж декількох місяців після завершення курсу введення, тоді як період напіврозпаду ГК вимірюється годинами та днями [4].

Результати доклінічних досліджень показали, що впривно з ГК високої ММ ГК із низькою ММ (500-2000 кДа) мають перевагу в тому, що більш легко проникають у відповідні тканини, тобто

на додаток до посилення механічних властивостей синовіальної рідини мають певний фармакологічний ефект. Він заснований на дії ГК на рецепторі CD44 – основні рецептори на поверхні клітини, з якими зв'язується ГК. Цей механізм пов'язаний з метаболізм ГК гіалуронідази позитивної напруги розкладає функціонально пов'язані активні ланцюги ГК до докианів, які оптимально до зв'язання з рецепторами CD44 та потрапляючи утвореного комплексу до синовіальної рідини, де за допомогою ГК-синтази відбувається синтез нового, функціонально активних силових ланцюгів ГК [2, 3, 4, 9].

Підставою для вибору препаратів ГК "Суплазин" для визначення ефективності введення силових ланцюгів ГК у гомілковостопний сулоб була його оптимальна молекулярна маса ГК (5000-10000 кДа) для швидкого зв'язування з рецепторами CD44. Потрапляючи силових ланцюгів ГК всередину хряща, сприяючи не тільки ефект вікоксалементації, а й гіалуронідази – швидкого запуску синтезу власної, функціонально активної ГК [4, 5, 6, 7]. Додатковими, але значущими аргументами на користь вибору "Суплазин" також були:

- 1) біоферментативне походження ГК, тобто менш шкідливий ризик виникнення ускладнень [3, 8, 9];
- 2) метод введення – шляхом ультрафільтрації, що забезпечує вибірково ланцюгів із ММ менше 500 кДа, які, як відомо, мають прозапальний ефект [3, 4];
- 3) велика доказова база – понад 15 клінічних досліджень, за участю біляма ніж 9000 пацієнтів і підтвердження діагнозом ОА колінного, кульшового, плечового сулобів, сулоба пальця рк та міг I-IV стадії (за Келленом-Лоренсом);
- 4) велика кількість даних про ефективність використання ГК при артроскопії гомілковостопного сулоба, при цьому частота деструктивно-дистрофічної патології цього сулоба досить велика.

Мета роботи – визначити ефективність вікоксалементації гомілковостопного сулоба після артроскопії з приводу остеоартрозу.

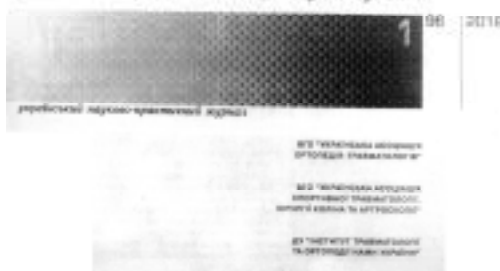
Матеріали і методи

Аналізу підлягали результати лікування основної групи із 24 пацієнтами чоловічої статі з дорформованим артрозом гомілковостопного сулоба (II та III стадії захворювання за класифікацією Келлена-Лоренса) та їх порівняння з результатами лікування 22 пацієнтів контрольної групи, що не отримували ГК після артроскопії. Показаннями для операції були стійкий біль у гомілковостопному сулобі, впер-



ВІСНИК

ортопедії, травматології та протезування



ВІСНИК НАУКОВО-МЕДИЧНОГО ЦЕНТРУ ІМЕНІ П.М. МАГІКА

ВІСНИК НАУКОВО-МЕДИЧНОГО ЦЕНТРУ ІМЕНІ П.М. МАГІКА

ВІСНИК НАУКОВО-МЕДИЧНОГО ЦЕНТРУ ІМЕНІ П.М. МАГІКА

вля структурної зміни у суглобовому хрящі і протезування ОА [1, 2, 3].

Застосування препаратів гіалуронової кислоти (ГК) шляхом локального введення у лікуванні ОА осередкового суглоба на сьогоднішній день доказово ефективна. Однак продовжується дослідження стосовно терміна, дози та кратності введення, стадій захворювання, при яких застосування препаратів ГК буде максимально ефективним.

Класичний метод полягає в інтраартикулярному застосуванні препаратів ГК після усунення запаління суглобу. Вважається, що запалений процес в ураженому суглобі зменшує ефект ГК. Перспективним та достатньо новим способом слід вважати введення препарату ГК у суглоб безпосередньо після завершення операції. Використання віскосуплементів при артроскопії колінного суглоба проводиться досить активно, подібні дані зустрічаються також і для кулачкового суглоба. Стосовно віскосуплементів при артроскопії гомілковогостопного суглоба досліджень вкрай мало, при цьому частота деструктивно-дистрофічної патології цього суглоба досить велика.

Перші дослідження використання ГК при артроскопії колінного суглоба у людини були виконані на початку 1970-х років. В Японії та Італії внутрішньосуглобове введення препаратів ГК при ОА впроваджено у клінічну практику з 1987 р. в Канаді – з 1992 р., в країнах Європи – в 1995 р., 2005-го – у США.

У даний час серед препаратів гіалуронової кислоти можна виділити дві групи [10]:

1) препарати з перерезаними зв'язками між молекулами гіалуронової кислоти великої молекулярної маси (вище 4000 кДа/Дальтон);

2) препарати з лінійною структурою молекули (з середньої молекулярною масою (ММ) 1000К-4000 кДа та низькою ММ– 500-1000 кДа).

Первинним об'єктом вивчення застосування ГК було запалення суглобової рідини. Це виводило на думку, що найбільш вікові матеріали, які мають велику молекулярну масу (ММ), забезпечать найбільш клінічні переваги. Однак згодом стало зрозуміло, що вискозна ГК має не тільки механічний, але й біологічний механізм дії. Тривалість терапевтичного ефекту ГК як зазначено у клінічних дослідженнях, не співпадає з її частотою механічного роллю. Результати лікування можуть зберігатися впродовж декількох місяців після завершення курсу введення, тоді як період напівживлення ГК вимірюється годинами та днями [3].

Результати доклінічних досліджень показали, що порівняно з ГК високої ММ ГК із низькою ММ (500-2000 кДа) мають перевагу в тому, що більш легко проникають у повноцінну тканину, тобто

на додаток до поліпшення механічних властивостей синовіальної рідини мають виражений дематриколітичний ефект. Вияв заспокоєний на 20 ГПа рецептори CD44 – основні рецептори на поверхні клітини, з якими зв'язується ГК. Цей механізм пов'язано метаболізм ГК гіалуронідаза позитивної матриці розкладає функціонально неактивні ланцюги ГК до дошки, яка оптимізує до зв'язання з рецепторами CD44 та потрапляє в утвореного комплексу до синовіоцитів, де за допомогою ГК-сигналу відбувається стимуляція, функціонально активних синовіоцитів, синтезу ГК [2, 3, 4, 5].

Підставою для вибору препарату ГК "Суплазин" для визначення ефективності введення синовіальної ГК у гомілковогостопний суглоб була його середня молекулярна маса ГК (500К-1000К), для швидкого зв'язування з рецепторами CD44. Потрапляючи синовіоно ГК асередню хрящову спротивля не тільки ефект віскосуплементів, а й вісколізидний – швидкого запуску синтезу власної, функціонально активної ГК [4, 5, 6, 7]. Додатковими, але непереконливими аргументами на користь вибору "Суплазину" також були:

1) біоферментативне походження ГК, тобто зменшений ризик виникнення ускладнень [3, 4, 9];

2) метод стерилізації – шляхом ультрафіолетової, що запобігає виникненню ланцюгів в ММ менше 500 кДа, які, як відомо, мають прозапальний ефект [3, 8];

3) велика доказова база – понад 15 клінічних досліджень, за участю більш ніж 9000 пацієнтів із підтвердженим діагнозом ОА колінного, кулачкового, плечового суглобів, суглобів кистей рук та ніг I-IV стадії (за Келлером-Лоуренсом);

4) велика кількість даних про ефективність використання ГК при артроскопії гомілковогостопного суглоба, при цьому частота деструктивно-дистрофічної патології цього суглоба досить велика.

Мета роботи – визначити ефективність віскосуплементів гомілковогостопного суглоба після артроскопії з приводу остеоартрозу.

Матеріали і методи

Аналізу підлягали результати лікування основної групи із 24 пацієнтів чоловічої статі з деформуючим артрозом гомілковогостопного суглоба (II та III стадії затворення за класифікацією Келлера-Лоуренса) та їх порівняння з результатами лікування 22 пацієнтів контрольної групи, що не отримували ГК після артроскопії. Показаннями для операції були стійкий біль у гомілковогостопному суглобі, консер-



Рис. 1. Доступи для артроскопії гомілковогостопного суглоба



Рис. 2. Інтраопераційне введення ГК у гомілковогостопний суглоб

вативне лікування якого протягом 3 місяців було неэффективним, наявність рецидивуючого синовіту, дрібних хондромних тіл та остеофітів. Більшість втручань виконано з передньо-медіального та передньо-латерального доступів (рис. 1).

Під час артроскопії застосовували лікувальні хірургічні маніпуляції згідно з інтраопераційною необхідністю: синовектомію, абразивну хондро-

пластику, мікрофрактуризацію, дебрідмент, шини (табл. 1).

Після завершення втручання та зашивання ран виконували пункцію суглоба, повністю аспірувавши вміст і вводили препарат (гіалуронової кислоти (Суплазин 2 мг/2 мл) (рис. 2).

Для визначення ефективності інтраопераційного введення ГК вивчали динаміку болю та набраву в го-

Таблиця 1

Об'єм лікувальних маніпуляцій при артроскопії гомілковогостопного суглоба

Група пацієнтів		Застосування хірургічних маніпуляцій під час артроскопії (кількість)				
		Синовектомія	Дебрідмент	Абразивна хондропластика	Мікрофрактуризація	Шини
Основна група	Кількість пацієнтів	24	24	16	10	24
	%	100	100	66,6	41,6	100
Контрольна група	Кількість пацієнтів	22	22	13	9	22
	%	100	100	59,0	40,9	100

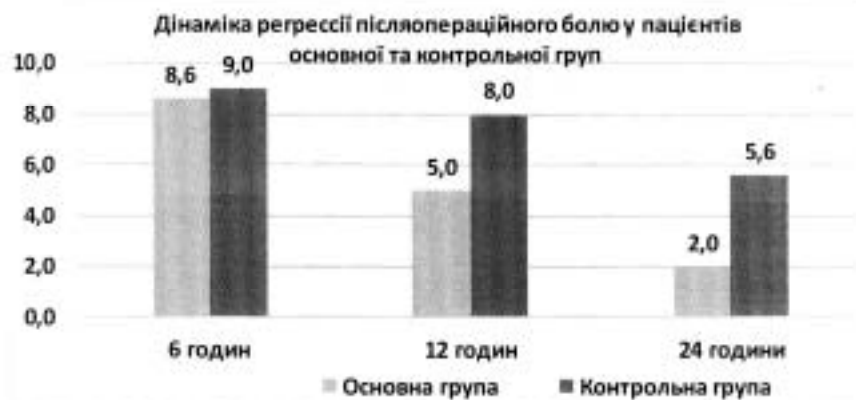


Рис. 3. Динаміка регресії післяопераційного болю у досліджуваних пацієнтів

мішковою сумішю в першу добу післяопераційного періоду.

Застосовували шкалу ВАШ та вимірювання об'єму ліквіду на рівні суглобової щільності.

Комплексну оцінку лікування проводили протягом 3 місяців від операції із застосуванням шкали AOFAS.

Результати та їх обговорення

У всіх пацієнтів основної групи спостерігався доказано значний рівень післяопераційного болю (рис. 5).

У групі, яка отримала ін'єкцію "Суплазину", динаміка регресії болю через 12 годин була значно кращою – зменшилась на 42% (з 8,6 до 5,0 бала за шкалою ВАШ), тоді як у контрольній групі зменшення цього показника було менш значущим – 11%. Наприкладі першої доби після операції середній показник болю в основній групі склав 2 бали, що у 2,8 рази менше, ніж середній показник болю у групі, що не отримувала ін'єкції ГК "Суплазину".

Розвиток післяопераційного набряку парартрикулярних тканин був зафіксований в обох групах. Але в основній групі, де застосовувався "Суплазин", середній показник прояву набряку був у 2 рази менше, ніж у контрольній групі, в якій розвиток набряку парартрикулярних тканин збільшився протягом першої доби в 3,5 рази (рис. 4).

Таблиця 3
Динаміка показника набряку після оперативного втручання за даними збільшення об'єму гомілковою сумішю (мл)

Група пацієнтів, ч.	Збільшення об'єму гомілковою сумішю, мл		
	6 годин	12 годин	24 години
Основна	11,6±1,2	21,0±1,2	22,5±1,2
Контрольна	9,0±1,0	28,0±1,1	31,6±1,2

Треба також відзначити, що жоден пацієнт основної групи не потребував санації гемартрозу на відміну від 6 випадків (27,3%) контрольної групи.

Дослідження функції стопи протягом 3 місяців після операційного втручання за критеріями шкали AOFAS показало достовірну різницю ефективності лікування у групах пацієнтів. В основній групі відмічено на 21-23% збільшення відновлення рухів та зменшення або усунення болю при навантаженні стопи. Рівень болю був на 18-20% нижчий протягом усього часу лікування і практично усунений у всіх пацієнтів за час спостереження. У контрольній групі відмічений залишковий больовий синдром у 7,3% хворих. У цілому, за даними проведеного спостереження, виявлено значну перевагу

Таблиця 2
Рівень болю за шкалою ВАШ у досліджуваних пацієнтів

Група пацієнтів, ч.	Рівень болю, за ВАШ		
	6 годин	12 годин	24 години
Основна	8,6±1,2	5,0±1,2	2±1
Контрольна	9,0±1,0	8,0±1,1	5,6±1,2

Динаміка розвитку набряку в першу добу після операційного втручання (за даними збільшення об'єму гомілковою сумішю, см)

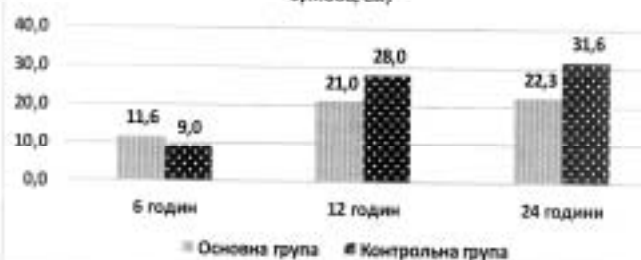


Рис. 4. Динаміка розвитку набряку в першу добу після операційного втручання у досліджуваних пацієнтів

Таблиця 4
Оцінка ефективності лікування хворих з OA гомілковою сумішю (за шкалою AOFAS)

Показники у групі пацієнтів	Термін обстеження				
	Початковий, (бали)	1 місяць, (бали)	3 місяці, (бали)	3 роки, (бали)	
Основна група AOFAS	Основна	64±1,1	79±1,1	80±1,2	90±1,1
	Контрольна	64±1,1	75±1,1	78±1,1	78±1,1
Попередня функція	Основна	56,94±1,2	37,7±1,1	47,8±1,1	48,1±1,2
	Контрольна	56,94±1,2	31,7±1,1	36,6±1,1	40,2±1,2
Попереднє болі	Основна	20,1±1,2	5±1,2	5±1,2	5±1,2
	Контрольна	30,1±1,2	36±1,1	51±1,1	51±1,1

ефективності лікування хворих (на 20,7%) в основній групі пацієнтів, де застосовується "Суплазин"-ін'єкції 20 мг/2 мл у порівнянні з контрольною.

- 1) зменшення в 3 рази інтенсивності післяопераційного болю;
- 2) зменшення на 40% набряку парартрикулярних тканин;
- 3) досягнуті результати – на 18% за AOFAS – покращення функції гомілковою сумішю, що може свідчити на користь високодіяльного ефекту "Суплазину" [11].

Висновки

Отримані дані показали доцільність використання гіалуронової кислоти оптимальної молекулярної маси (5005-1000 кДа) як зменшувача ступеня артроскопії. Це дозволяє отримати швидкі результати як в рівень, так і у віддалений післяопераційний період.

Застосування інтраартикулярної гіалуронової кислоти за допомогою однієї ін'єкції "Суплазину" 2 мг/2 мл виробництва французької компанії в високу ефективність та може бути рекомендовано при проведенні артроскопії при важкій остеоартрозу гомілковою сумішю.

Література

1. Lomas LR. Лікування остеоартрозу в літній людині: відкриття нових механізмів терапії / LR. Lomas // Ann Intern Med. – 2017. – № 4. – С. 34-39.
2. Crick A. Efficacy and safety of intra-articular use of Hyaluronic acid (Hyaluron) in the treatment of knee osteoarthritis / A. Crick [et al.] // Pragmat. – 2011. – № 68 (5). – С. 307-310.
3. Vlietinck C. Hyaluronic acid clinical effectiveness depends on molecular weight / C. Vlietinck [et al.] // The American Journal of Orthopedics. – 2005. – № 35 (5). – P. 420-426.
4. Ghosh P. Functional Mechanisms of Action of Intra-articular Hyaluronic Therapy in Osteoarthritis: Are the Effects Molecular Weight Dependent? / P. Ghosh, D. Gokhale // Scientific Advances and Biomedicine. – 2002. – № 12, № 1. – P. 18-37.
5. Mathis P. Kinologic behavior of chondrocytes: Pericellular Fluid and Addition of Hyaluronic acid / P. Mathis [et al.] // Clin Orthop Relat Res. – 2000. – № 407 (1). – P. 382-389.
6. Cho G-C. Effect of Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid in Osteoarthritis Patients with Knee Osteoarthritis / G-C. Cho [et al.] // Clin Med Assoc. – 2008. – № 71, № 8.
7. Reiter K. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms of Action and Biological Functions / K. Reiter, M. Wimmer // In Molecular Regulation of Tendon. – 2012. DOI:10.5772/14916.
8. Інструкція із застосування лікарського засобу Суплазин та Суплазин 3-літ.
9. Ferrelle R.J. Comparison of arthro and osseous systems acid in osteoarthritis of the knee / R.J. Ferrelle [et al.] // Orthopedic Research and Review. – 2018. – № 1. – P. 1-5.
10. Okamoto M. Synthesis and degradation of oligo-β-D-glucosyl poly(hyaluronate) / M. Okamoto // Comp. Eng. Sci. Technol. – 2007. – № 41. – P. 334-334.
11. Ferrelle R.J. Hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: long-term outcomes from a randomized primary care experience / R.J. Ferrelle // Am. J. Phys. Med. Rehabil. – 2005. – № 84. – P. 207-203.