

## ТРАВМАТОЛОГІЯ

УДК 616.72-002.77-089.843-031:611.013.85:611.438

*М.О. Гулида, Е.В. Мирошниченко\*, Н.И. Берёзка\*, Е.В. Горячий\***КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф», г. Харьков**\*Харьковский национальный медицинский университет***ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКТА ПЛАЦЕНТЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Предложен новый способ лечения больных ревматоидным артритом. После выполнения оперативного вмешательства производится внутрисуставное введение экстракта плаценты. Применение экстракта плаценты после ортопедических вмешательств даёт длительный и стойкий клинический эффект, повышает эффективность лечения и улучшает качество жизни больных.

**Ключевые слова:** *ревматоидный артрит, экстракт плаценты, клинический эффект.*

Консервативная терапия занимает ведущее место в лечении ревматоидного артрита.

Быстрый клинический эффект позволяет получить внутрисуставное введение различных лекарственных препаратов, в первую очередь глюкокортикоидов, но, как правило, он кратковременный и зачастую негативно влияет на метаболизм хрящевой и костной тканей [2]. Методом выбора является ортопедическое лечение поражённых суставов.

Новым и перспективным направлением современной медицины является трансплантация эмбриональных и фетальных клеток и тканей, с которой связывают перспективы лечения целого ряда врождённых и приобретённых патологий.

Тканевые препараты нормализуют метаболические процессы в организме, обладают антиоксидантными свойствами, являются универсальным иммунокорректором, что определяет их главную роль – повышать устойчивость организма к воздействию неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов при различной патологии. Препараты тканевой терапии способствуют созданию в организме наиболее благоприятных условий для проявления его собственных защитных механизмов и компенсаторных возможностей, коррекции метаболических нарушений.

Многофакторное влияние трансплантированных клеток в организм реципиента определяет широкий перечень нозологических форм заболеваний, при которых может проводиться трансплантация, а разнообразие их свойств позволяет успешно использовать клеточную и тканевую трансплантацию для лечения многих заболеваний.

Успехи, достигнутые в последние годы в изучении иммунопатологии и механизмов развития воспаления при ревматоидных заболеваниях, создают реальные предпосылки для разработки более рациональных схем лечения больных ревматоидным артритом с привлечением современных препаратов и использованием эффективных, принципиально новых групп средств, которыми являются препараты фетоплацентарного комплекса [3–7].

Целью данного исследования было обоснование целесообразности биоимплантации фетальных тканей и клеток в комплексе ортопедических мероприятий лечения больных ревматоидным артритом.

**Материал и методы.** Экстракт плаценты и препарат Криотимус были предоставлены Институтом проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины (г. Харьков) Названные средства отвечали требованиям Европейской ассоциации тканевых банков и протокола «Еврокорд».

© М.О. Гулида, Е.В. Мирошниченко, Н.И. Берёзка, Е.В. Горячий, 2014

Эксперимент был выполнен на 90 половозрелых крысах, в ходе которого моделировался адьювантный артрит [8]. На 24-е сутки животные были разделены на три группы по 30 в каждой. Животным 1-й группы внутрисуставно вводили экстракт плаценты, крысам 2-й группы подкожно имплантировали криотимус, 3-й группы – внутрисуставно вводили экстракт плаценты и подкожно имплантировали криотимус. Десять животных со смоделированным адьювантным артритом были взяты в качестве контроля.

На 11, 17 и 24-е сутки после введения фетальных препаратов животных всех групп выводили из эксперимента путём передозировки гексенала с последующим забором синовиальной оболочки для электронно-микроскопического исследования.

В основу клинической части исследования положены результаты клинического наблюдения за 60 больными ревматоидным артритом с поражением коленных суставов, у которых патологический процесс соответствовал II стадии в 1-й и 2-й фазе. Больные были разделены на четыре группы, как это описано в исследовании [9].

Больные 1-й и 2-й групп получали базовую терапию согласно стандартам лечения ревматоидного артрита. У больных 3-й и 4-й групп после установления показаний выполняли субтотальную синовэктомию (I стадия) и субтотальную синовкапсулэктомию (II стадия 1-й и 2-й фазы).

**Результаты.** В 1-й группе экспериментальных животных, получавших базовую терапию, наблюдалась активация процессов внутриклеточной регенерации органелл синовиальных клеток и эндотелиоцитов кровеносных капилляров. Нарастание активности этих процессов зависело от сроков наблюдения. Так, на 11-е сутки в ультраструктуре синовиальных клеток оказывались как дистрофические, так и деструктивные изменения внутриклеточных мембран и органелл. Однако степень их выраженности существенно снизилась в группе животных с смоделированным ревматоидным артритом. Уменьшилось количество очагов деструкции ядерных мембран, внешних мембран, крипт митохондрий и мембран гранулярного эндоплазматического ретикула. Увеличилось количество рибосом и полисом. Эти изменения свидетельствуют о включении в процесс внутриклеточных механизмов репарации и регенерации.

До 17-х суток эксперимента в синовиальных клетках почти практически отсутствовали очаги деструкции внутриклеточных мембран. Сохранялись дистрофические изменения, которые структурно проявлялись в умеренном расширении цистерн гранулярного эндоплазматического ретикула, набухании митохондрий с просветлением матрикса. Немного увеличилось количество рибосом и полисом, что свидетельствовало о нарастании активности белково-синтетической функции синовиальных клеток.

На 24-е сутки после внутрисуставного введения экстракта плаценты в субмикроскопические организации синовиальных клеток происходили позитивные трансформации. Отсутствовали очаги деструкции мембран, исчезали вторичные лизосомы. В других клетках наблюдалась гиперплазия мембран гранулярной эндоплазматической сети, на них увеличилось число рибосом, цистерны сплющились. Синовиальные клетки приобретали типичное строение.

Аналогичная динамика ультраструктурных перестроек синовиальных клеток, эндотелиоцитов кровеносных капилляров и соединительнотканых элементов наблюдалась и во 2-й группе экспериментальных животных, которым выполняли синовэктомию (I стадия).

До 17-х суток деструкция органелл этих клеток практически отсутствует. Сохраняются лишь умеренно выраженные дистрофические изменения, в сущности они являются адаптационными, и степень их глубины лежит в пределах физиологической компенсации. К концу эксперимента восстанавливается типичная ультраструктура оболочки.

В 3-й группе экспериментальных животных реабилитация повреждённых ультраструктур клеток синовиальной оболочки наступала до 17-х суток эксперимента. До 11-х суток в синовиальных клетках наблюдалось резкое увеличение числа рибосом и полисом с одновременной гиперплазией мембран гранулярной эндоплазматической сети, что свидетельствует о повышении репаративной, секреторной и синтетической активности внутриклеточных структур.

На 17-е сутки синовиальные и эндотелиальные клетки имели типичное строение. В цитоплазме отростков эндотелиальных клеток содержалось множество микропиноцитозных пузырьков, что указывает на восстановление трансцеллюлярного транспорта веществ. Коллагеновые волокна собраны в

параллельно ориентированные пучки, окружающие синовиальные клетки.

Таким образом, электронно-микроскопическое исследование субмикроскопической организации синовиальной оболочки при ревматоидном артрите показало, что внутрисуставное введение экстракта плаценты с подкожной имплантацией криоконсервированного тимуса вызывают активацию внутриклеточных процессов, направленных на восстановление типичной ультраструктуры.

Исходя из результатов экспериментального исследования, через 3–5 недель после начала лечения больным 2-й группы внутрисуставно вводили экстракт плаценты (3 инъекции через 5–7 дней), больным 4-й группы после выполненных оперативных вмешательств (субтотальная синовэктомия и синовкапсулэктомия) через 10–12 суток внутрисуставно вводили экстракт плаценты (3 инъекции через 5–7 дней). Поскольку Криотимус в настоящее время не зарегистрирован Госфармцентром в качестве иммунобиологического препарата, то в клинических исследованиях он не использовался.

Результаты лечения больных ревматоидным артритом оценивали через 12 месяцев.

Хорошими считали результаты, при которых функция сустава и биомеханическая ось конечности полностью восстанавливались, больной мог самостоятельно двигаться, визуально и пальпаторно экссудация отсутствовала или была слабо выражена, при пальпации сустав был нечувствительным или определялась умеренная болезненность, боль отсутствовала или была незначительной при активных и пассивных движениях, определялось функциональное нарушение конечности (ФНК), равное 0, что составляло от 0 до 3 баллов.

К удовлетворительным относили результаты, при которых движения в суставе были несколько ограничены (в пределах 20–30 °), биомеханическая ось нижней конечности смещалась не более чем на 5–10 °, больной мог самостоятельно двигаться, визуально и пальпаторно определялась умеренная экссудация, при пальпации – умеренная болезненность, умеренная боль при активных и пассивных движениях, определялась ФНК-1 (4 – 6 баллов).

Неудовлетворительными считали результаты, при которых наблюдалось значительное нарушение функции нижней конечности, на-

личие порочной установки, при которой больной не мог пользоваться конечностью ни самостоятельно, ни при помощи костылей. Визуально и пальпаторно определялась значительная экссудация, при пальпации – резкая болезненность, определялась ФНК-2, что составляло от 6 до 9 баллов.

Наименьший процент хороших и удовлетворительных результатов получен у больных 1-й (контрольной) группы – 5 и 55 % соответственно. Почти одинаковое количество хороших и удовлетворительных результатов получено у больных 2-й и 3-й клинических групп – 54 и 38 % и 41 и 47 % соответственно.

Наилучшие результаты отмечены у больных 4-й группы, которым после курса базовой терапии выполняли субтотальную синовэктомия или синовкапсулэктомия и внутрисуставное введение экстракта плаценты – 80 % хороших и 20 % удовлетворительных.

Наибольший процент неудовлетворительных результатов получен у больных 1-й (контрольной) группы – 40 %. Значительно меньше неудовлетворительных результатов было у больных 2-й и 3-й групп – 8 и 12 % соответственно. У больных 4-й группы неудовлетворительных результатов не было.

Таким образом, предложенная лечебная тактика, которая включает комплекс консервативных мероприятий, оперативное вмешательство (субтотальную синовэктомия и синовкапсулэктомия) и последующее внутрисуставное введение экстракта плаценты, является эффективной и целесообразной у больных ревматоидным артритом, у которых патологические изменения в суставах соответствуют I стадии (синовит) и II стадии в 1-й фазе (экссудативно-пролиферативная).

## Выводы

1. Биоимплантация фетальных тканей (экстракта плаценты и криоконсервированного тимуса) приводит к значительному торможению дистрофически-деструктивных изменений внутриклеточных структур и органелл синовиоцитов, способствует активации и организации синтетических, репаративных и процессов восстановления их субмикроскопической структуры начиная с ранних сроков наблюдения.

2. Совместное применение внутрисуставного введения экстракта плаценты и имплантации криоконсервированного тимуса

уменьшает сроки восстановления органелл и соединительной ткани синовиальной оболочки.

3. Биоимплантация фетальных препаратов (экстракта плаценты и криоконсервированного тимуса) целесообразна в комплексе ортопедических мероприятий при лечении больных ревматоидным артритом.

4. Внутрисуставное введение экстракта плаценты в комплексном лечении ревматоидного артрита позволяет улучшить его отдалённые результаты, достичь более стойкого и продолжительного клинического эффекта, предотвратить развитие порочных установок, контрактур и тугоподвижности в суставах, улучшить качество жизни больных.

### Список литературы

1. Attitudes to early rheumatoid arthritis: changing patterns. Results of a survey / D. Aletaha, G. Eberl, V.P.K. Nell [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 1269–1275.
2. Сустав: морфология, клиника, диагностика, лечение / В.Н. Павлова, Г.Г. Павлов, Н.А. Шостак, Л.И. Слуцкий – М.: Мед. информ. агентство, 2011. – 552 с.
3. Гайко Г.В. Сучасний стан проблеми трансплантації кісткової і хрящової тканини в травматології та ортопедії / Г.В. Гайко, А.Т. Бруско, М.В. Дмитренко // Трансплантологія. – 2004. – Т. 7, № 3. – С. 136–140.
4. Демчук М.П. Вплив лікування ембріональними клітинними суспензіями на динаміку вмісту натуральних дилерів в периферичній крові хворих на ревматоїдний артрит / М.П. Демчук, О.І. Смикодуб // Трансплантологія. – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 210–212.
5. Использование эмбриональных клеток в лечении остеоартроза / В.А. Литовченко, А.А. Пенделя, В.Г. Власенко, М.О. Гулида // Клинические и фундаментальные аспекты тканевой терапии. Теория и практика клеточных биотехнологий : Матер. II Всерос. симпозиума с междунар. участием. – Самара, 2004. – С. 142–144.
6. Перспектива применения композиционных имплантатов, включающих эмбриональные костные ткани, в детской ортопедии / О.А. Малахов, Г.Т. Сухих, С.И. Белых [и др.] // Клинические и фундаментальные аспекты тканевой терапии. Теория и практика клеточных биотехнологий: Матер. II Всерос. симпозиума с междунар. участием. – Самара, 2004. – С. 90–91.
7. Стволовые клетки: Биология и потенциальное клиническое использование / Н.Я. Спивак, Г.Т. Сухих, В.В. Малайцев, И.М. Богданова // Трансплантологія. – 2005. – Т. 8, № 3. – С. 6–14.
8. Pearson C.M. Studies of arthritis and other lesions induced in rats by the injection of micobacterial adjuvant / C.M. Pearson, F.D. Wood // Americ. J. Pharmacol. – 1963. – Vol. 42. – P. 73–95.
9. Литовченко В.А. Клиническая эффективность комплексного лечения больных ревматоидным артритом с применением экстракта плаценты / В.А. Литовченко, Н.И. Березка, М.О. Гулида, Е.В. Горячий // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2013. – № 3 (60). – С. 144–149.

### **М.О. Гуліда, Є.В. Мірошніченко, Н.І. Берізка, Є.В. Гарячий** ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСТРАКТА ПЛАЦЕНТИ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Запропоновано новий спосіб лікування хворих на ревматоїдний артрит. Після виконання оперативного втручання проводиться внутрішньосуглобове введення екстракту плаценти. Застосування екстракту плаценти після ортопедичних втручань дає тривалий і стійкий клінічний ефект, підвищує ефективність лікування та покращує якість життя хворих.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, екстракт плаценти, клінічний ефект.

### **М.О. Gulida, E.V. Miroshnichenko, M.I. Berezka, E.V. Garyachiy** APPLICATION OF PLACENTA EXTRACT IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Proposed a new method of treatment of patients with rheumatoid arthritis. After surgery performed intra-articular injection of placenta extract. Application of placenta extract after orthopedic intervention gives long and persistent clinical effect, increases the treatment efficiency and improves the quality of life patients.

**Key words:** rheumatoid arthritis, placenta extract, clinical effect.

Поступила 07.03.14