

Збірник тез матеріалів науково-практичної
конференції з міжнародною участю

YOUNG SCIENCE 4.0

(для молодих вчених)

30 травня 2022 р.
м. Київ, Україна



Результати. Аналізуючи результати дослідження встановлено, що часткова obturaція верхніх відділів «носового клапана» суттєво не впливає на характеристики проходження повітря через загальний носовий хід, але при цьому у всіх пацієнтів виявляється порушення гостроти розпізнавання запахів – ознаки гіпосмії.

Результати даного дослідження можливо екстраполювати на патологічні стани в ділянці внутрішнього носового клапана, що дозволить уточнити і спрогнозувати необхідний об'єм коригуючих хірургічних втручань в порожнині носа і підвищити їх ефективність.

DOI: 10.5281/zenodo.6814491

НОВІТНІ РЕГЕНЕРАТИВНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРИТУ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ

THE MODERN REGENERATIVE TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE JOINTS

Оліфіренко Олексій Іванович

Olifirenko Oleksii Ivanovych

ORCID: 0000-0003-2257-4622

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л.Шупика Кафедра ортопедії і травматології №1
м. Київ, Україна

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Department of Orthopedics and Traumatology №1

Kyiv, Ukraine

e-mail: OlifirenkoDoc@ukr.net

Актуальність теми. Остеоартрит (ОА) - гетерогенна група захворювань різної етіології з подібними біологічними, морфологічними, клінічними проявами і наслідками, в основі яких лежить ураження всіх компонентів суглоба, в першу чергу хряща, а також субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули, навколосуглобових м'язів.

ОА є найпоширенішою формою артрити, що вражає приблизно 15% всього населення земної кулі та має великий вплив на суспільство як з точки зору якості життя людей, так і на високі витрати для системи охорони здоров'я [1]. ОА частіше розвивається в суглобах нижніх кінцівок, таких як колінні та кульшові суглоби. Його поширеність за останні 20 років подвоїлась внаслідок значної тенденції до старіння населення та збільшення питомої ваги серед пацієнтів молодих вікових груп [2].

Bone marrow aspirate concentrate (ВМАС) (досл.: концентрат аспірату кісткового мозку) – це сучасна регенеративна терапія, яка допомагає природнім шляхом відновити ушкодженні ділянки опорно-рухової системи за рахунок впливу збалансованого комплексу мезенхімальних стовбурових клітин, факторів росту, цитокінів. ВМАС – став важливим біологічним інструментом для ортопедичного хірурга, оскільки він є однією з небагатьох форм доставки стовбурових клітин та факторів росту, які на сьогодні затверджені Управлінням контролю за продуктами та ліками США (FDA).

Червоний кістковий мозок (ЧКМ) є напіврідкою субстанцією похідною мезенхімального ростка, виконує ряд функцій, основна з яких кровотворна і забезпечення регенеративного потенціалу організму за рахунок збереження стовбурових фракцій клітин протягом життя. Червоний кістковий мозок містить мезенхімальні стовбурові клітини (MSC), гематопоетичні стовбурові клітини, тромбоцити (містять фактори росту) та цитокіни. Концентрат червоного кісткового мозку в порівнянні з нативним кістковим мозком та збагаченою тромбоцитами плазми має в своєму складі більший спектр факторів росту і фракцій клітин – тому ймовірно володіє кращим регенераторним потенціалом [3].

Філософія терапевтичного впливу ін'єкцій:

1)ВМАС - змодельована модель перелому плоскої кістки з внутрішньосуглобовим виливом червоного кісткового мозку і відповідною запальною, імунною, хемотаксичною та відновною реакцією організму. Можна провести порівняння з фактом того, що в дітей після перелому кістки регенерація та ремоделювання відбувається значно ефективніше. Це може бути пов'язано з тим, що в дитячому віці в кістках скелету всередині є червоний кістковий мозок, в дорослому віці склад кісткового мозку суттєво змінюється і він стає жовтим кістковим мозком. «Активний» червоний кістковий мозок зберігається в дорослому віці тільки в кістках тазу, грудині, тілах хребців. Тому вводячи в уражений суглоб концентрат червоного кісткового мозку, ми вводимо наш організм «в оману» і він це «сприймає» наче травму скелету дитячого віку і відновлює пошкоджені структури

2)PRP - модель травми м'яких тканин з крововиливом та відповідною реакцією. Коли відбувається пошкодження структур опорно-рухового апарату (м'язів, зв'язок, сухожилків, фасцій і тп) завжди виникає гематома. Вона виступає субстратом для формування сполучнотканинного рубця та за живлення. Гематома проходить серію перетворень.

3)НА (гіалуронова кислота) – завершальна ін'єкція, яка виконується перед поверненням до фізичних навантажень і за мету має профілакувати повторні пошкодження та перевантаження. Активна речовина гіалуронат натрію є важливим компонентом екстрацелюлярного матриксу, відновлює фізіологічний гомеостаз та реологічні властивості синовіальної рідини, нормалізує склад синовіальної рідини, активуючи біосинтез гіалуронової кислоти у клітинах синовіальної оболонки.

Відсутні уніфіковані рекомендації отримання та використання ВМАС в ортопедії і травматології. Спираючись на власний досвід, наукові публікації та конкретні клінічні задачі ми розробили оптимальний алгоритм використання ВМАС при остеоартриті. Перед виконанням процедури проводиться лабораторне обстеження, що включає в себе: загальний аналіз крові, коагулограму, скринінговий біохімічний аналіз крові. Пацієнт госпіталізується в денний стаціонар. Отже аспірація червоного кісткового мозку проводиться в умовах операційної з дотриманням принципів мінімальної маніпуляції над біологічними продуктами.

Опис методики. Процедура виконується під седаційним трансвенозним знеболенням. Місцеві анестетики не використовували в зв'язку з повідомленнями про цитотоксичний вплив місцевих анестетиків на МСК і інші клітини кісткового мозку.



Рис.1. Набір для проведення пункції червоного кісткового мозку, концентрування та внутрішньосуглобового введення (в 2 суглоби)

1- кісткомозкова голка типу Jamshidi (Biomedical, Італія). 2 – розчин гепарину 100 МО/мл (ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП», Україна). 3 – скальпель№11. 4 – пробірка типу Falcon. 5 – набір одноразових хірургічних покривтів. 6 - шприци для забору кісткового мозку. 7 – шприци для

навігації. 8 - Cutasept F («Bode Chemie GmbH & Co», Німеччина). 9 – шприци для забору концентрату кісткового мозку

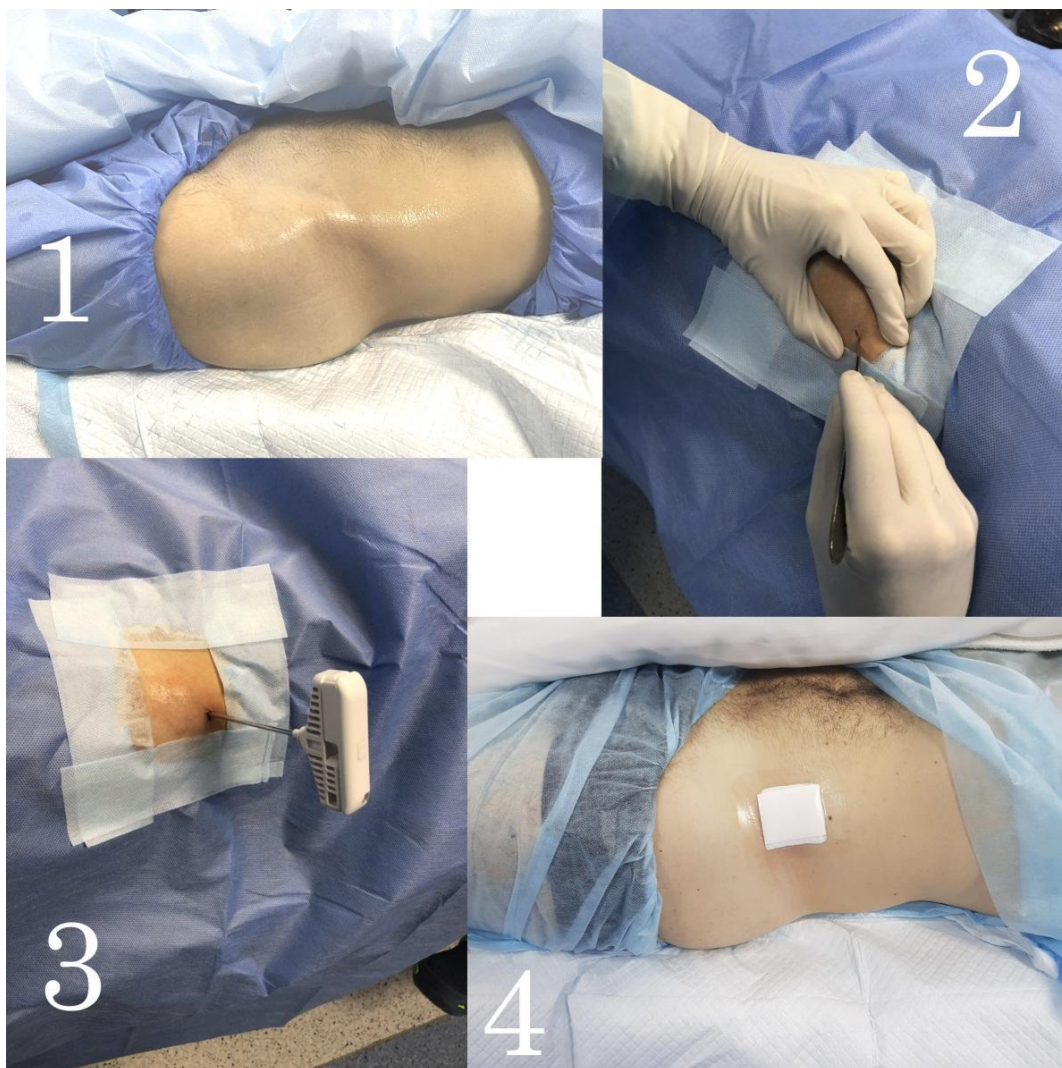


Рис.2. Етапи пункції кісткового мозку.

Положення пацієнта на операційному столі на спині. Після трикратної обробки ділянки крила тазу антисептиком (Cutasept F «Bode Chemie GmbH & Co», Німеччина) виконується розріз шкіри 3-4 мм з допомогою скальпеля №11. В більшості випадків пункція виконувалась з лівого крила тазу – для зручності під праву руку (Якщо оператор шульга – з правого крила тазу). Кістковомозкова голка типу Jamshidi товщиною 9 G та довжиною стилету 10 см з додатковими бічними отворами ретельно промивається в розчині гепарину 100 МО/мл (ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП», Україна). Попереднє промивання розчином антикоагулянту пов'язане з тим, що метал при контакті з ЧКМ є фактором запуску каскаду тромбоутворення. Технікою free-hand в проміжку 4-8 см до заду від передньої верхньої ості тазу голка занурюється в спонгіозну кістку на глибину близько 5 см під кутом нахилу до сагітальної і фронтальної площини близько 45 градусів. Аспірується червоний кістковий мозок шприцями 20 мл з попередньо набраним цитратом декстрози (ACD-A, MacoPharma, France) в співвідношенні 1:8. Загальний об'єм аспірату разом з цитратом декстрози 50 мл на один суглоб чи таргетну ділянку. Під час пункції важливо не створювати надмірного від'ємного тиску адже це спричинює додаткову гемодилуцію та може провокувати тромбоутворення. Червоний кістковий мозок порівняно з венозною кров'ю активніше піддається до тромбоутворення, тому важливо щоб різниця в вазі пробірок була мінімальна, це попередить вібрації під час центрифугування. Для контролю ваги використовуються міліграмові ваги, в роботі допустима різниця між пробірками була на 0.1 грам.

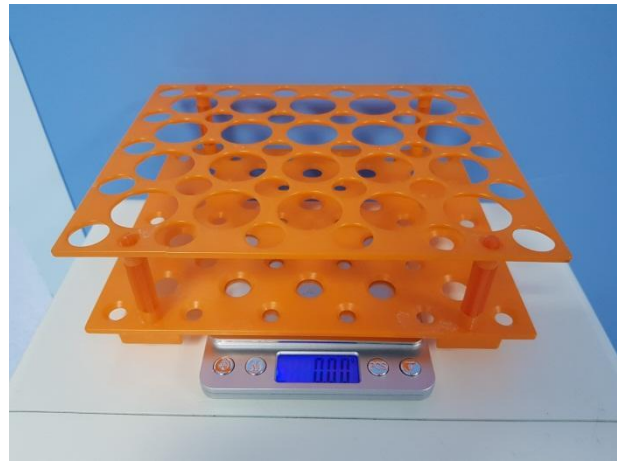


Рис 3. Центрифуга Elmi CM-6M (Латвія). Міліграмові ваги для контролю ваги.

Центрифугування проводиться на 2000 обертів (738 RCF/G) 10 хв. в умовах операційної. Від моменту пункції червоного кісткового мозку до внутрішньосуглобного введення концентрату червоного кісткового мозку важливо мінімізувати час. При злагодженості процесу від початку пункції до внутрішнього суглобового введення проходить 14-16 хвилин.

Після розділення ЧКМ на шари, відбирається середній «багатий шар». Допускається незначне захоплення еритроцитарного шару. На один крупний суглоб (колінний, кульшовий, плечовий) забирається 8-10 мл концентрату червоного кісткового мозку. Забір здійснюється ручним способом з допомогою «спінальної» голки товщиною 19G.

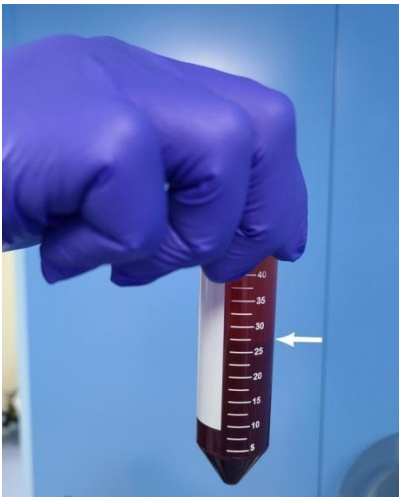


Рис.4. Білою стрілкою відмічено «багатий шар»

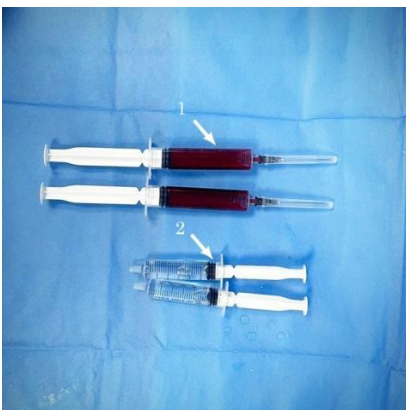


Рис. 5. 1 – концентрат червоного кісткового мозку. 2 – «навігаційні» шприци з розчином 0.9% NaCl



Рис. 6. При внутрішньосуглобовому введенні обов'язково використовується ультразвукова навігація.

Трикратна обробка ділянки внутрішньосуглобової ін'єкції антисептиком (Cutasept F «Bode Chemie GmbH & Co», Німеччина) з дотриманням експозиції. Під ультразвуковою навігацією внутрішньосуглобове введення.

Як мінімум три тижні до та після ін'єкції ВМАС не рекомендується використовувати глюкокортикостероїди. Протягом тижня до та після ін'єкції ВМАС не рекомендується використовувати не стероїдні протизапальні препарати. В перші 24-48 годин при наявності болювого синдрому в ділянці ін'єкції чи ділянці пункції рекомендується використання сухого холоду локально по 15-20 хв до 5 р/добу. При наявності вираженого болювого синдрому – препаратом вибору є Парацетамол таб 1000 мг 1-2р/добу. Після ін'єкції пацієнт перебуває в умовах денного стаціонару 2-3 години. Контрольний огляд та УЗД проводиться через 5-7 днів. Післяопераційні рани заживають первинним натягом без ушивання до 10 доби. Рекомендується утриматись від фізичного навантаження та занять спортом протягом 7 днів після процедури.

Через 3 тижні та 6 тижнів після ін'єкції ВМАС – амбулаторно виконувались внутрішньосуглобові ін'єкції platelet rich plasma під ультразвуковим контролем. До нас не вивчалось поєднання почергового використання внутрішньосуглобових ін'єкцій ВМАС, двічі PRP та крослінкованої гіалуронової кислоти при остеоартриті.

Рекомендації різних науковців відрізняються стосовно інтервалу між ін'єкціями. Багато авторів сходяться на думці, що інтервал між ін'єкціями має бути близько 7-10 днів. Нами це вважається як теорія каскадного наростання реакції організму. ВМАС і PRP – є штучними моделями травми, а відповідь організму на м'якотканинну травму протікає близько 3 тижнів. Тобто прихильники цієї теорії посилаються на зростання реакції організму на кожен наступну ін'єкцію не дочекаючись доки закінчиться реакція від попередньої ін'єкції. Проте є дослідження, які говорять про взаємоінгібуючий вплив різних факторів росту, як в ВМАС так і в PRP. Тому вважаємо за доцільне робити дані внутрішньосуглобові ін'єкції один раз на три тижні, дочекавшись поки реакція організму на попередню ін'єкцію пройде всі етапи і закінчиться.

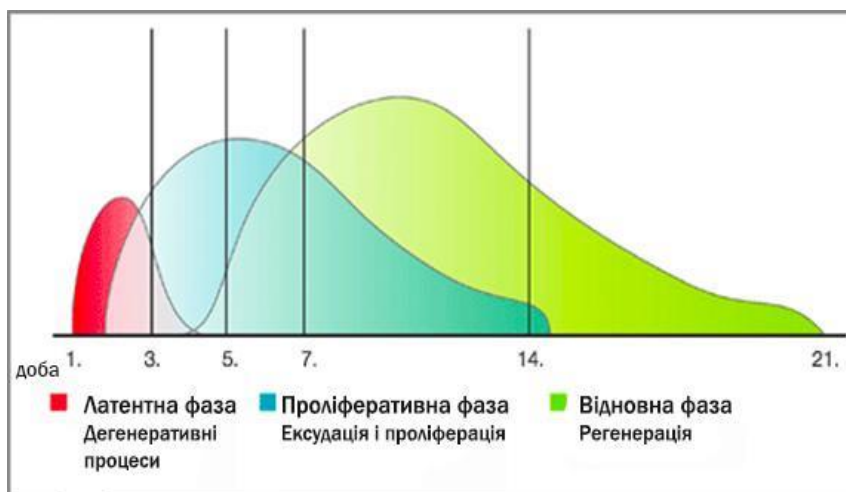


Рис. 7. Стадії перебігу післятравматичної реакції організму людини.

Як мінімум три тижні до та після ін'єкції PRP не рекомендується використовувати глюкокортикостероїди. Протягом тижня до та після ін'єкції PRP не рекомендується використовувати нестероїдні протизапальні препарати. За 4 години до забору крові рекомендується не їсти, не пити солодких напоїв, рекомендується більше пити звичайної води.

Процедура проводиться амбулаторно в умовах маніпуляційного кабінету. Забір крові з кубітальної вени - 20 мл на один суглоб. Кров переміщується в одноразову стерильну пластикову пробірку типу Falcon і центрифугується на 0.6 G (1803RPM) протягом 8хв центрифугою Elmi CM-6M (Латвія).

В клінічній роботі немає необхідності використовувати антикоагулянти чи гемоконсерванти, адже час від забору крові до початку центрифугування і далі до введення в цільову ділянку надто малий для тромбоутворення. Це досягається за рахунок злагодженості процесу.

Перед початком центрифугування зразки зважувались для максимальної симетричності пробірки та контрпробірки і мінімізації вібрацій. Важливо щоб пробірки були пластикові і загалом не було контакту крові з скляними поверхнями, оскільки діоксин кремнію здатний запускати каскат тромбоутворення.

Після закінчення центрифугування, ручним способом забирається шар плазми багатий тромбоцитами в об'ємі близько 3.5-4 мл та під ультразвуковим контролем вводиться внутрішньосуглобово.

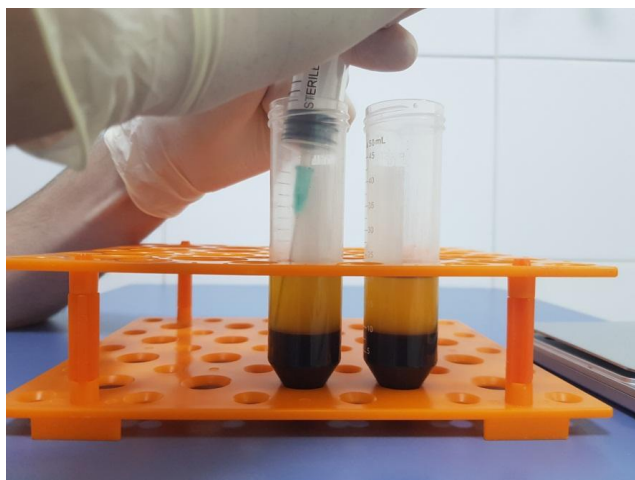


Рис 8. Ручний забір збагаченої тромбоцитами плазми.

Через 9 тижнів після операції – препарат гіалуронової кислоти (ПроФЛЕКС ІНТРА 20 мг / мл (3 мл) Delta Medical Promotions AG)

Препарат містить гіалуронат натрію синтезований і структурований методами біоінженерії із метаболітів стрептококової ферментації, який має високу в'язкоеластичну, змащувальну здатність, фізичну мінливість та високу біосумісність. Стерильний, вільний від пірогенів, алергенів, генетичної токсичності й не чинить подразнювальну дію на шкіру. При використанні у формі внутрішньосуглобової ін'єкції проФЛЕКС ІНТРА об'ємно заміщає синовіальну рідину, стимулює синовіальну оболонку виробляти власний високомолекулярний гіалуронат, який підвищує рухливість суглоба, діє як амортизатор, зменшує вираженість болю, активує процеси відновлення тканин суглобового хряща і уповільнює прогресування захворювання.

Дизайн дослідження та проведення його етапів.

Матеріали та методи. В період з 2018 по 2021 рр. на лікуванні знаходилось 114 хворих з діагнозом: Остеоартрит колінного суглоба 1-3ст. за Kellgren-Lawrence. Діагноз верифікували рентгенологічно, деталізували по даним магнітнорезонансної томографії, інтраопераційно артроскопічно. Пацієнтів було проліковано відповідно до розробленого алгоритму з використанням малоінвазивних регенеративних методик: збагачена тромбоцитами плазма (PRP), концентрат червоного кісткового мозку (ВМАС) та гіалуронова кислота (НА).

Критерії включення:

Вік 18 років і старше;

Клінічно та/або рентгенологічно підтверджений діагноз ОА колінного суглоба (KL ступеня 1–3) за останні 6 місяців;

Біль у коліні (≥ 3 за шкалою VAS), що турбує протягом 6 місяців або більше;

Відмова від прийому знеболюючих препаратів на час проходження лікування.

Критерії виключення:

Неможливість надати інформовану згоду;

Діагностовані захворювання опорно-рухового апарату ревматоїдного характеру;

Злоякісні онкологічні захворювання в анамнезі;

Захворювання крові, згортальної системи крові та системи кровотворення в анамнезі;

Осьові деформації, нестабільність колінного суглоба;

Будь-які внутрішньосуглобові ін'єкції за останні 6 місяців.

Контрольна група не передбачалась через ряд етичних та технічних причин. Виходячи з твердження, що остеоартрит – прогресуюче захворювання, то позитивні зміни в суб'єктивній оцінці колінного суглоба та відсутність ознак прогресування на інструментальних методах обстеження можна вважати за успіх даної методики. Об'єктивно оцінити зміни хряща та інших структур колінного суглоба на практиці важко. МРТ з картуванням має значну вартість і не доступне широко. Гістологічно оцінювати стан хряща в динаміці не можливо через етичні причини. Рутинна діагностична артроскопія в динаміці не можлива. Саме тому суб'єктивні опитувальники, МРТ та рентгенографія в динаміці – залишаються єдино можливими критеріями оцінки. Окремі випадки ревізійних артроскопій при наявності показань також дозволяли візуально оцінити зміни хрящової тканини.

Результати. Оцінка результатів лікування проводилась через 1, 3, 6, 9 та 12 місяців з допомогою міжнародних опитувальних шкал Knee and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), Western Ontario McMaster Universities OA Index (WOMAC), International Knee Documentation Committee (IKDC), даних повторних магнітнорезонансних досліджень та безпосереднього макроскопічного дослідження при повторних артроскопіях.

Табл.1. Результати лікування.

Термін	До лікування	1 місяць	3 місяці	6 місяців	9 місяців	12 місяців
Шкала оцінки						
KOOS pain	47.25	70.13	70.35	77.55	71.46	65.63
KOOS overall	42.28	66.38	67.03	68.09	68.84	68.52
WOMAC	44.34	29.09	26.64	25.21	21.21	24.34

IKDC	36.29	49.13	64.2	66.18	56.94	57.62
------	-------	-------	------	-------	-------	-------

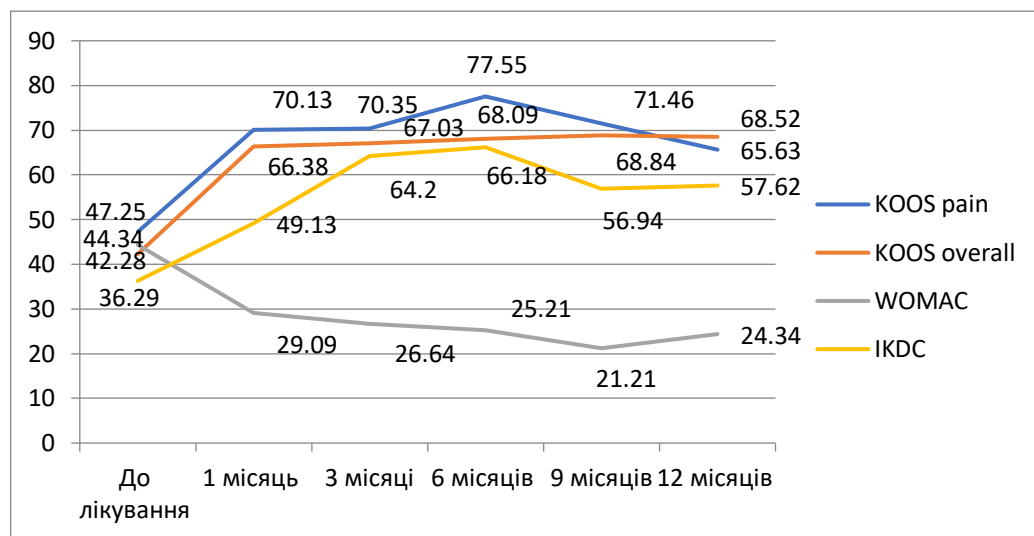


Рис.9. Результати лікування.

Відповідно до міжнародних суб'єктивних шкал оцінки функції та болю суглобу у пацієнтів після лікування з використанням ін'єкційних регенеративних засобів відмічали покращення в терміні спостереження до 12 місяців.

Таким чином, комплексне лікування остеоартриту колінних суглобів 1-3 ст за Kellgren-Lawrence за допомогою збагаченої тромбоцитами плазми, концентрату червоного кісткового мозку та препаратів гіалуронової кислоти є ефективним та безпечним. Перспективним є подальша розробка диференційного підходу до лікування різних фенотипів остеоартриту.

Спираючись на дані клінічні результати можна стверджувати, що розроблена схема лікування – це сучасна регенеративна терапія, яка допомагає відновити ушкодженні ділянки опорно-рухової системи за рахунок впливу збалансованого комплексу мезенхімальних стовбурових клітин, факторів росту, цитокінів. Вироблений алгоритм виготовлення та застосування ВМАС є безпечним та раціональним.

Література:

- 1) Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. Br Med Bull. 2013;105:185–99. doi: 10.1093/bmb/lds038.
- 2) Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part 2. Arthritis Rheum 2008;58:26–35.
- 3) Cassano JM, Kennedy JG, Ross KA, et al. Bone marrow concentrate and platelet-rich plasma differ in cell distribution and interleukin 1 receptor antagonist protein concentration. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2016. doi: 10.1007/s00167-016-3981-9.

DOI: 10.5281/zenodo.6814386

ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО І МЕТАБОЛІЧНОГО ПРОФІЛЮ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФЕНОТИПУ ОЖИРІННЯ ТА РІВНЯ ВІСЦЕРАЛЬНОГО ЖИРУ

PECULIARITIES OF HORMONAL AND METABOLIC PROFILE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS DEPENDING ON THE OBESITY PHENOTYPE AND THE LEVEL OF VISCERAL FAT

Прибила О. В., Зінич О. В., Кушнар'ова Н. М., Ковальчук А. В.,
Корпачев В. В., Шишкань-Шишова К. О., Шупрович А. А.