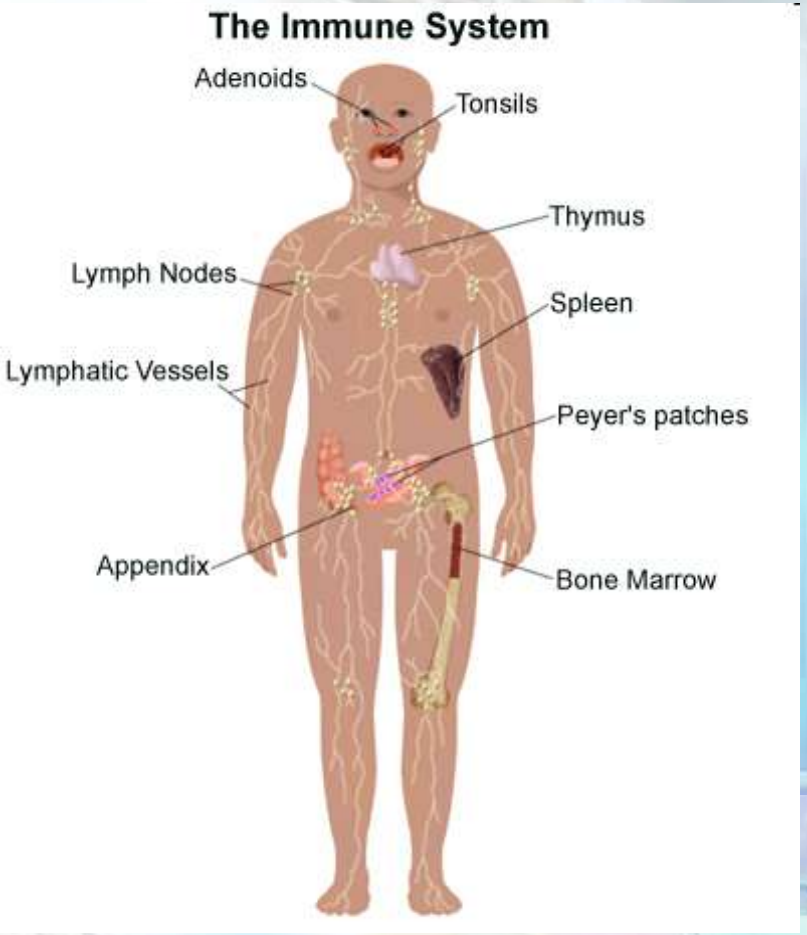
Всероссийский Конгресс « Профессия и здоровье» и V Всероссийский съезд врачей- профпатологов

Инновационные подходы в диагностике и лечении профессиональных заболеваний

Л. Шпагина, С. Кармановская, Л. Потеряева

Факторы, способствующие высокой частоте иммуновоспалительных и аутоиммунных процессов в профпатологической клинике

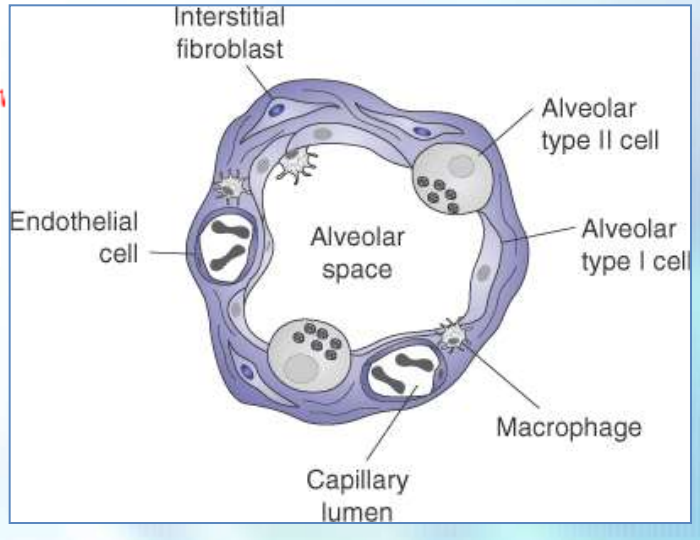
- Высокая насыщенность иммунокомпетентными клетками барьерных систем
- Иммуно-и лимфотоксические эффекты большинства профессиональных факторов даже в условиях малодозного воздействия

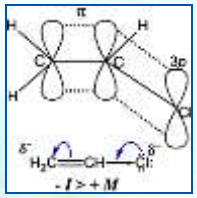


- Neumann D.A.,Immunotoxicity testing and risk assessment. Fund.Chem Toxic., 2012, v.33,N12, 887-895

Особенности пульмо- и иммунотоксических профессиональных факторов

- Высокая степень дисперсности
- Разветвленная структура молекул
- Высокая степень липофильности
- Ультрамелкие конфигурации *(менее 3 мкм)*

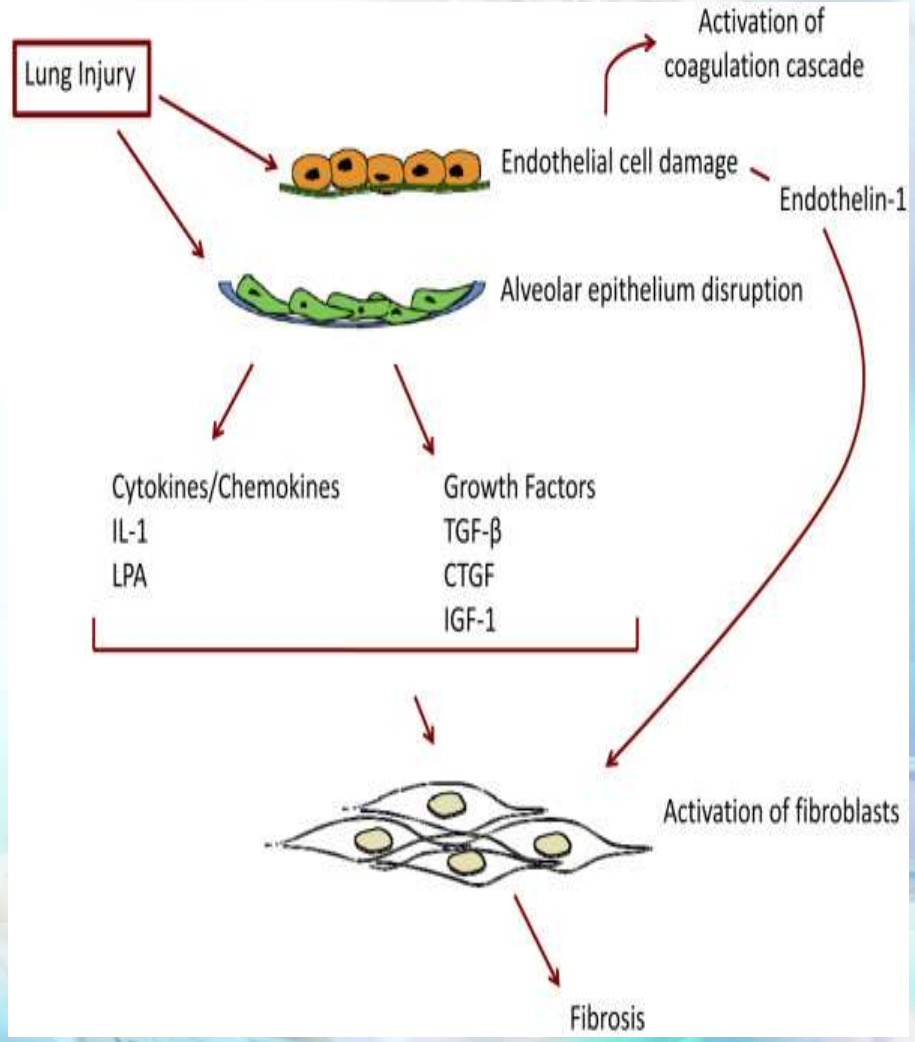




Mason: Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 4th ed.

В настоящее время только в группе пневмотропных этиологических профессиональных факторов обсуждается более 20 000 тысяч химических, пылевых и радиоактивных веществ.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2012)



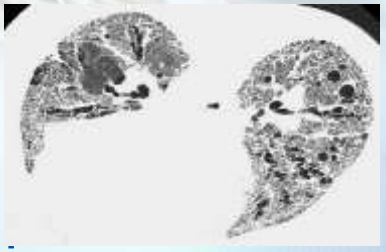
INTERSTIAL LUNG DISEASES

www.cdc.gov/Spanish/niosh/images/silifig0.gif

www.cowart.info/.../Parrotman-782740.JPG

Occupational and Environmental Diseases

Inorganic



Silicosis Asbestosis
Hard-metal pneumoconiosis
Coal worker's pneumoconiosis
Berylliosis Aluminum oxide fibrosis
Talc pneumoconiosis isocyanates
Siderosis (arc welder) Stannosis (tin)

Organic

Bird breeder's lung

Bacteria – e.g. NTB mycobacteria

Animal protein – e.g. Avian

Chemical sensitizers

Fungi – e.g. Aspergillus

Farmer's lung

Scleroderma

I. Madan ABC of work related disorders:occupational diseases. British Medical Journal 2013, v.312, 765-782

- **В современной литературе рассматривается связь с профессиональной деятельностью следующих аутоиммунных заболеваний:**
  - **ревматоидный артрит,**
  - **системная красная волчанка,**
  - **системная склеродермия,**
  - **болезнь и синдром Шегрена,**
  - **АНЦА ассоциированные васкулиты.**

Особенности аутоиммунных осложнений и синдромов в профессиональной клинике

- Высокая частота системных поражений внутренних органов при маловыраженном хроническом эрозивном артрите (в соответствие с диагностическими критериями EULAR 2010 г).

- Продукты нефтепераработки. Лабораторная модель ревматоидного артрита – адъювантный артрит у крыс.

Воспалительные заболевания. Триггеры. Продукты нефтепереработки.

- При исследовании 1419 больных ревматоидным артритом и 1674 больных группы контроля обнаружена ассоциация ревматоидного артрита с экспозицией нефтепродуктов (ОР 1,3, 95% ДИ 1,0 – 1,7) у мужчин;
- при этом ассоциации выявлены только для РА, серопозитивного по РФ (ОР 14, 95 % ДИ 1.0 – 2.0) и по анти-ССР (ОР 1,6 95 % ДИ 1,1 – 2,2).
- [Sverdrup B. et al., 2005 г].

При химически индуцированной СКВ

•Высокая частота фотосенсибилизации -кожная сыпь, возникающая в результате необычной реакции на солнечный свет (в анамнезе или по наблюдению врача в сочетании с гематологическим синдромом (а- гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, б- лейкопения менее 4, зарегистрированная 2 и более раз, в- тромбоцитопения менее 100 при отсутствии приема каких-либо лекарственных средств)

•Преимущественное увеличение антител к фосфолипидам, увеличение уровня IgG или IgM, антител к кардиолипину

•Быстрое формирование облитерации сосудов при развитии васкулита

•Поражение легких по васкулярно-альвеолярному типу

P. Gemoni // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 165. — P. 277-304.

Воспалительные заболевания. Триггеры. Другие химические факторы.

- CaNIOS [Cooper G.S. et al., 2010] – ассоциация СКВ с контактом

❖с различными **органическими растворителями** – ОР 3,9, 95 % ДИ 1,3 – 12,3.

❖с ртутью ОР 3.1, 95 % ДИ 0.77 – 12.7

- Поливинилхлорид – ассоциация с развитием системной склеродермии и синдрома Рейно.

при системном склерозе

- **Преобладание фиброзных и сосудистых изменений (гипертрофия медии) над воспалительными с высокой частотой поражения легких и ярко выраженном феномене Рейно.**

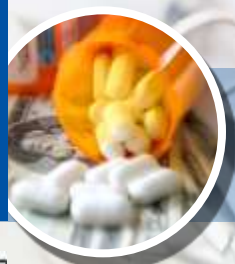
•*Kun Si* VDM Verlag, 2010. — 288 p. — ISBN 978-3-6392-1368-3

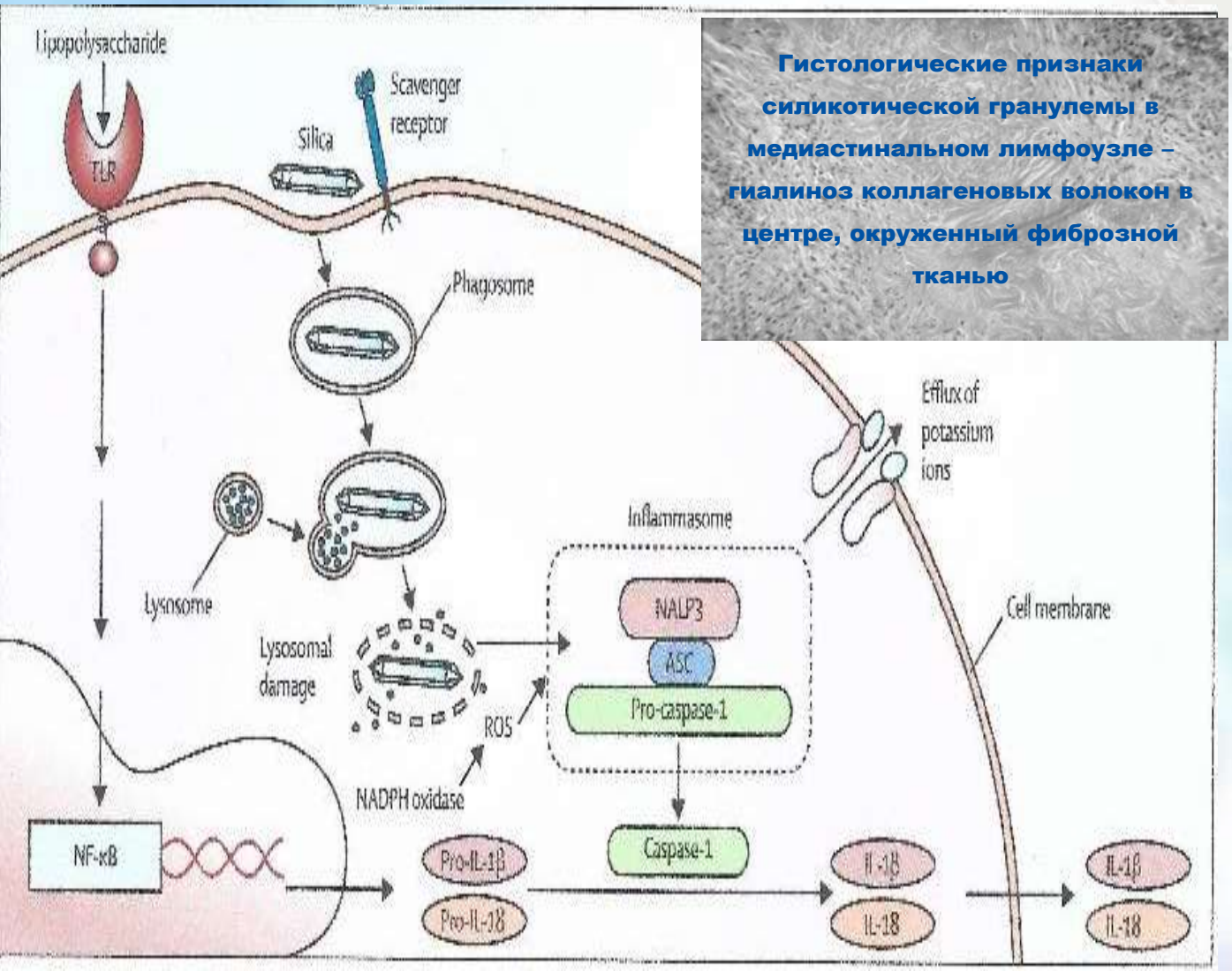
Scleroderma (Vinyl chloride)

The 100 Most Important Chemical Compounds (Greenwood Press, 2012)

newsimg.bbc.co.uk/media.occup/images/39397000/jpg/

Воспалительные заболевания: взаимодействие кремния с иммунной системой





Гистологические признаки силикотической гранулемы в медиастинальном лимфоузле – гиалиноз коллагеновых волокон в центре, окруженный фиброзной тканью

- При действии силикатов не обязательно поражение легких, они могут служить лишь «входными воротами», макрофаги, фагоцитировавшие кристаллы силиката, мигрируют во внутригрудные лимфоузлы с развитием внутригрудной лимфаденопатии с типичными морфологическими признаками силикозного узелка, и

Поляризационная микроскопия медиастинального лимфоузла при силикозе – кристаллы силиката

Воспалительные заболевания: взаимодействие кремния с иммунной системой.

Из 790 больных пневмокониозом

[Makol.D, et al., 2006]

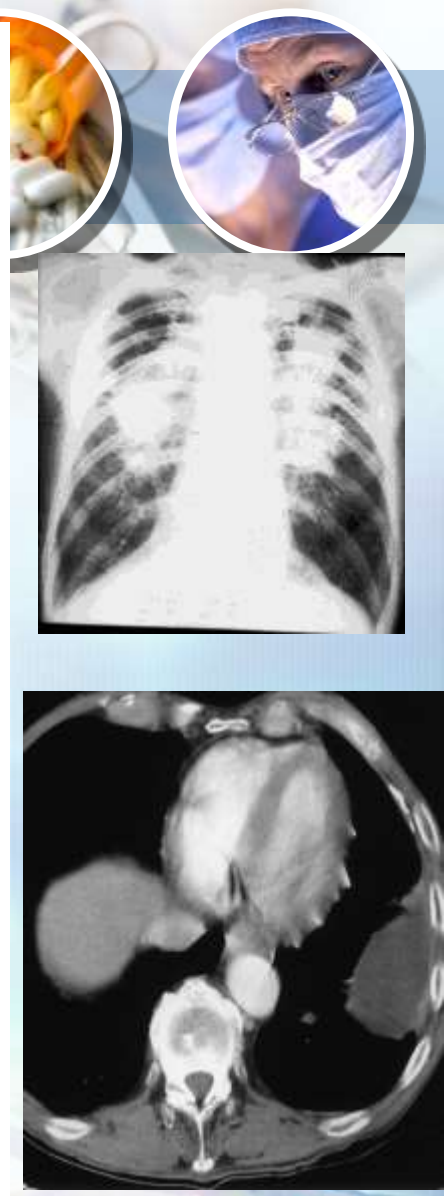
Синдром Каплана (силикоартрит) – сочетание пневмокониоза и ревматоидного артрита.

- **В легких возникают множественные гранулемы сферической формы с четкой демаркационной границей. При микроскопии в центре гранулемы – зона некроза, которая окружена макрофагами, фибробластами и коллагеновыми волокнами (изменения соответствуют ревматоидной гранулеме), пыль кремния.**

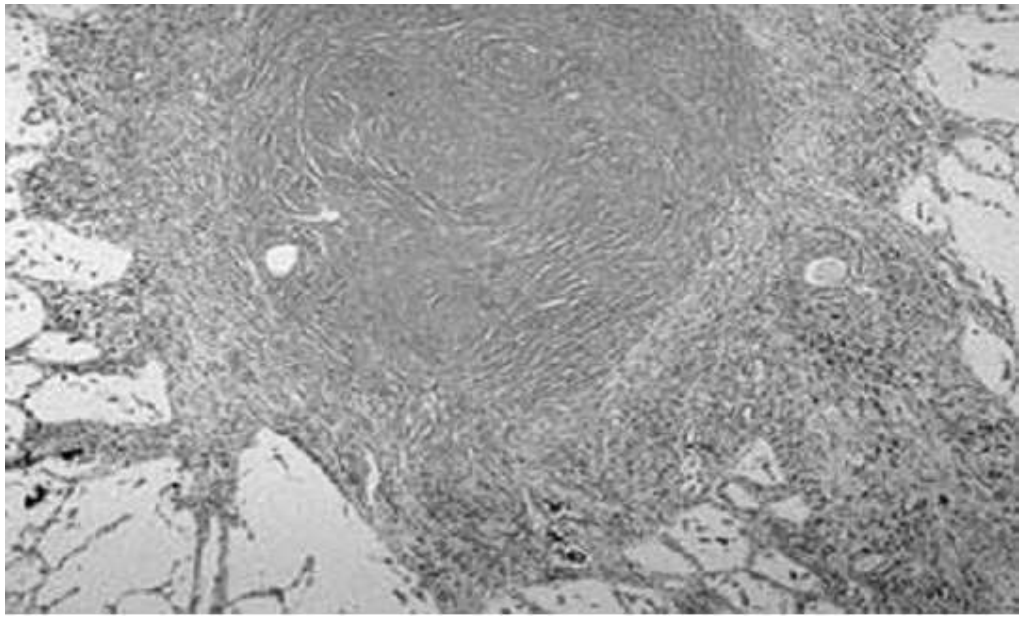
- **При лучевой диагностике на фоне незначительного фиброза выявляют множественные округлые тени диаметром 1–2 см, которые могут трансформироваться в каверны, кальцифицироваться, временно исчезать.**

В качестве примера Больной М. 52 года, проходчик по профессии

- рентгенография грудной клетки – мелкие узелковые тени на фоне диффузно перестроенного по тяжисто-ячеистому типу легочного рисунка, в средних отделах правого и левого легочного полей – крупные (3 см) округлые, правильной формы, с достаточно четкой границей тени.
- КТ грудной клетки подтвердило наличие на фоне интерстициальных изменений крупных узлов с четкой границей, отсутствием признаков деструкции и очагов отсевов.
- При спирографии – рестриктивные нарушения функции легких: ЖЕЛ 60 %, ФЖЕЛ 88 %, ОФВ 1 90 %, ОФВ 1/ФЖЕЛ 115 %, DLCO 60 %.



- **Дифференциальный диагноз проводился с туберкулемами, раком легкого.**
- **Проведена биопсия узла. При гистологическом исследовании: гранулема с частицами кремния и гиалинозом коллагеновых волокон в центре, фиброзной тканью по периферии.**



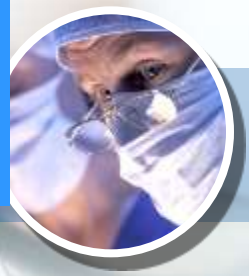
- С учетом клинико-рентгенологических особенностей поражения легких, гистологического исследования, СГХ:
- Клинический диагноз: Пневмокониоз от воздействия высокофиброгенной пыли, узелково-интерстициальный вариант (2/1 q/t B rl), быстропрогрессирующее течение, ДН

- В связи с пневмосклерозом решено отказаться от применения метотрексата, в качестве БМАРП выбрана Арава 20 мг/сут. Через 3 мес лечения уровень боли по ВАШ 50 мм, утренняя скованность 2 часа, припухлость пораженных суставов 1 балл, болезненность их 1 балл, полное восстановление объема движений в суставах; удовлетворительная переносимость лечения без каких-либо признаков токсичного действия препарата. Через год от начала лечения констатирована низкая активность заболевания (DAS 28 2.8).
- МСЭК- II группа инвалидности по профессиональному заболеванию, 80% утраты трудоспособности . Через год рентгенологический контроль грудной клетки не выявил прогрессирования болезни, спирографические показатели оставались на прежнем уровне.

Воспалительные заболевания: индуцированные кремнием АИЗ, доказательства.

Первый автор	год	фактор	исследование	АИЗ	ОР	ДИ
Cooper G.S.	2010	Силикаты	Случай-контроль CaNIOS	СКВ	2,1	1,1 – 3,9
Gomes-Puerta	2013	силикаты	Мета-анализ	АНЦА васкулиты	2,56	1,51 – 4,36
McCormic	2010	силикаты	Мета-анализ	ССД	3,2	1,89 – 5,43
Khuder, S.A	2002	силикаты	Мета-анализ	РА	3,43	2,25 – 5,22
Finckg A.	2006	силикаты	Мета-анализ	СКВ	4,3	1,7 – 11,2
Makol A.	2006	силикаты	Регистр	РА ССД СКВ Б-нь Шегрена АНЦА васкулит	2,2 28,3 28,3 0,42 6,34	1,57 – 3,25 6,09– 129,98 6,09– 129,98 0,09 – 2,08 6,34– 101,4

Влияние ряда клинико-морфологических факторов на риск формирования РА у больных гиперчувствительным пневмонитом



Фактор	c^2	p
Пол	0,10	0,75
Возраст (~50)	2,67	0,22
Позднее начало терапии (через 1 год)	8,32	0,01
Профессия	1,71	0,19
Гистологическая активность воспаления	2,3	0,21
Гистологическая активность фиброза (более 6 баллов)	28,4	0,00001
КТВР — «матовое стекло»	0,20	0,88
КТВР — фиброз	7,73	0,009
Отсутствие эффекта лечения (по данным КТВР)	4,81	0,049

- **У больных с обширными полями фиброза риск РА невысок.**
- **При этом длительно сохраняющийся фиброз (даже при небольшой его площади) в сочетании с приростом площади интерстициального фиброза и *кистозно-буллезной трансформацией* достоверно связан с неблагоприятным прогнозом по РА**

•C. Manny/ Nations Environment Programme, 2010 — 328 p. — ISBN 92-4-151109-5

Особенности иммунного воспаления при различных типах пневмокониозов

Силикоз и ассоциации

низкая активность маркеров иммунного воспаления (γ-глобулинов, IgG, цитокиновый каскад) - преобладание процессов фиброзирования над воспалением.

Металлокониозы

нарушения экспрессии профиброгенных факторов, что приводит к быстрому накоплению экстрацеллюлярного матрикса на стадии «сотового легкого».

Гиперчувствительный пульмонит

гуморальные сдвиги имеют циклический характер, обнаруживаются при обострении заболевания и сопровождаются повышением активности интерстициального воспаления — альвеолита.

Особенности функциональной диагностики при неблагоприятном течении профессиональных пульмонитов

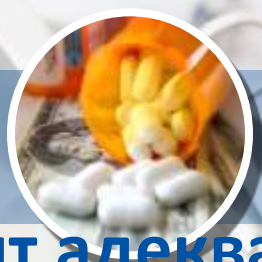
•При гиперчувствительных пульмонитах в целом наблюдается значительное снижение показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и ***диффузионной способности легких (DLCO),*** тогда как объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и индекс Тиффно могут и не меняться.

•Тяжелая дыхательная недостаточность с признаками легочного сердца может развиться за период ***от 6 мес до 2 лет в условиях воздействия перомонтов, диизоционатов, соединений бериллия и винилхлорида.***

При интерстициально- узелковых формах пневмокониозов наблюдается более благоприятное хроническое течение — до 10–13 лет.

Джеффри Л. Майерс (США. The American journal of occup(pathology) // 2011. — v. 6. — С. 844-865

Функциональная диагностика



- ***DLCO*** **рассматривается как эквивалент адекватного функционирования аэрогематического барьера, с одной стороны, и как показатель морфологической активности альвеолита — с другой.**

Выраженное снижение DLCO — до 30% от нормы, даже при удовлетворительном уровне ЖЕЛ, а также динамическое снижение DLCO в течение года на 20% по сравнению с первоначальным уровнем сопровождается значительной потерей ФЖЕЛ и увеличением смертности больных.

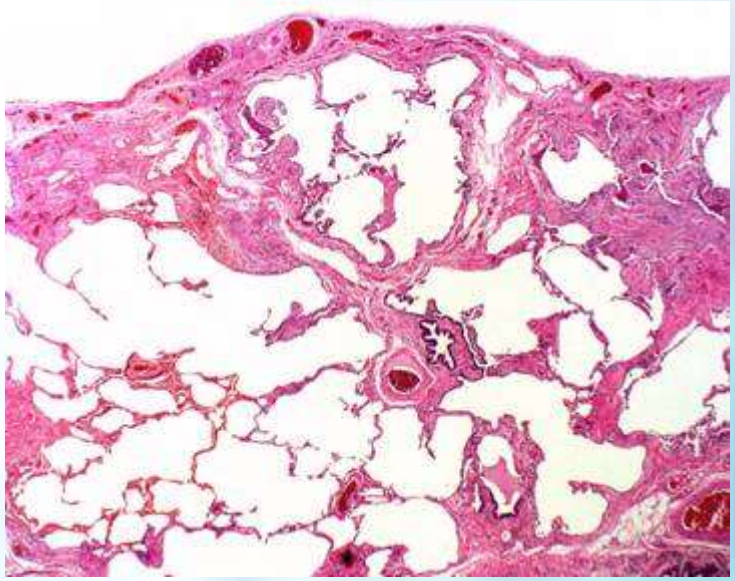
- Бронхиальная обструкция отмечается у 20% больных с гиперчувствительными пульмонитами.
- Чаще бронхиальная обструкция наблюдается ***при пылевом аэрозоле и органической пыли растительного происхождения***.

Thabut G., Fourner M., Collard H.R., Brown K.K. Prognosis in оссир. pulmonary fibrosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2009. — Vol. 187, 1075-1107.
Travis W.D., Matsui K., Moss J. / Am. J. Occ. Pathol. — 2012. — Vol. 24.

Роль компьютерно-томографического исследования

- ***Ранняя диагностика поражения сердца и сосудов малого круга кровообращения*** (при ИИП по клиническим и молекулярно-биологическим проявлениям во многом напоминает первичную легочную гипертензию) - при ИИП ***КТВР-критерии ЛГ опережают ЭхоКГ-признаки*** последние появляются только при относительно высоких показателях площади кистозно-буллезной трансформации в легких (более 32,1 ± 5,1%).
- ***Установление компьютерно-томографических эквивалентов активности*** интерстициальной воспалительной реакции (альвеолита) и фиброза необходимо для ***определения стадии, прогноза, включая онкологический риск*** (появлением клеточных субпопуляций, которые несут опухолевый генотип)

Индекс ассоциации диагностических методов 91,7%



% *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:646-664.
ATS/ERS Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304.

Предикторы тяжелого течения пневмокониоза в сочетании с СКВ

- возраст младше 45 лет
- PaP свыше 40 мм.рт. ст.
- патологическое ожирение;
- сахарный диабет 2 типа;
- женский пол;
- генетические факторы (дефекты β-окисления, изменение структуры митохондриальной ДНК, наличие определенных локусов антигенов системы HLA).

PR-1, Noo2\ PULM 16

Guo H., Leung JCK, Chan LYY et al.// Lupus, 2006, 12, 483–492.

- **Изменение FVC более чем 12 месяцев –благоприятный прогноз**
- **'Изменение FVC менее чем 24 недели является лучшим предсказателем смертности при проф.пульмоните , чем DLco**
- **Изменение FVC, подтвержденного клинически значимыми вторичными конечными точками (например, острое усиление, одышка, QoL), является соответствующей основной конечной точкой для клинических испытаний**

Проблемы в использовании традиционных цитотоксинов (МТХ, АЗА, циклоспорина А и ЦФ)с позиций профпатологии

- Выводы основаны на ретроспективном анализе небольших групп профессиональных больных с непродолжительными курсами лечения и зачастую противоречивы.

- К настоящему времени отсутствуют убедительные доказательства преимущества того или иного вида терапии на фоне высокой токсичности.

- **Целесообразно назначение иммуносупрессантов больным с быстро прогрессирующим течением заболевания, интерстициально-гранулематозным легочным поражением и по показаниям аутоиммунного заболевания**

- Перспективы связаны с биологической терапией

Allison A.C./ Mechanisms of action of mycophenolate mofetil// Lupus, 2009, 14, 2–8.

Blank N., Max R., Lorenz H.–M./ The role of DMARDs in systemic sclerosis therapy// Rheum., 2008, 45, iii42–44.

Антагонисты рецепторов Эндотелина-1

- **Ситакзентан (Телин) – в исследовании** STRIDE-4 дал худшие результаты по выживаемости в группе химически индуцированной склеродермии (трое больных)
- **Амбризентан (летаирис, волибрис)-несульфона** в дозе 10мг показал лучший эффект у 4 больных СКВ в сочетании с силикозным пульмонитом.

King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, Stahler G, Leconte I, Roux S, Raghu G: **BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis.** *Am J Respir Crit Care Med* 2009, **177:**75-81.

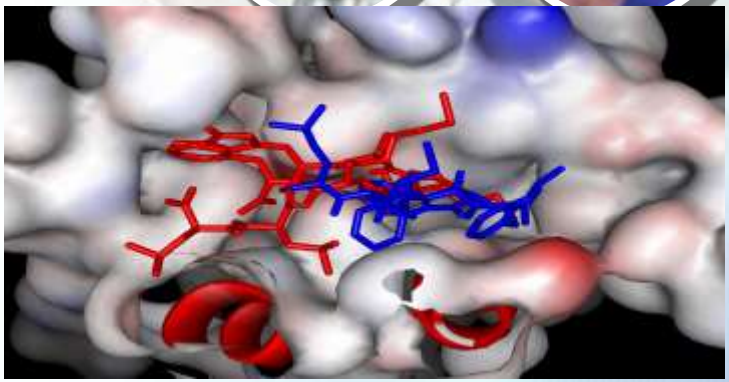
Silver RM: **Endothelin and scleroderma lung disease.** *Rheumatology (Oxford)* 2008, **47**(Suppl 5)**:**v25-v26.

Quigley M., Hansell D.M., Nicholson A.G. Interstitial lung disease — the new synergy between radiology and pathology // Histopathology. — 2010. — Vol. 49.

Schwartz D.A. Epidemiology, morbidity, mortality, and familial distribution of idiopathic pulmonary fibrosis // New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis / King T.E., ed. — American Thoracic Society, 2011

Таргетная терапия с понятным механизмом действия на молекулярном уровне – фактор инновационного развития

Binding mode of two agonists (red) and two antagonists (blue)



Механизм действия таргетных препаратов

На поверхности клеток имеются различные структуры (рецепторы, трансмембранные белки и т.д.), необходимые для их жизнедеятельности. Обменные процессы опухолевых клеток отличаются от метаболизма обычных клеток, что вызывает образование на их мембра-нах большого числа биологических структур, ассоциированных с опухолевыми обменными процессами. Такое состояние стенок обычной и опухолевой клеток показано, соответственно, на рисунках 1 и 2, где клеточные рецепторы условно изображены в виде розовых образований.

Рис. 1

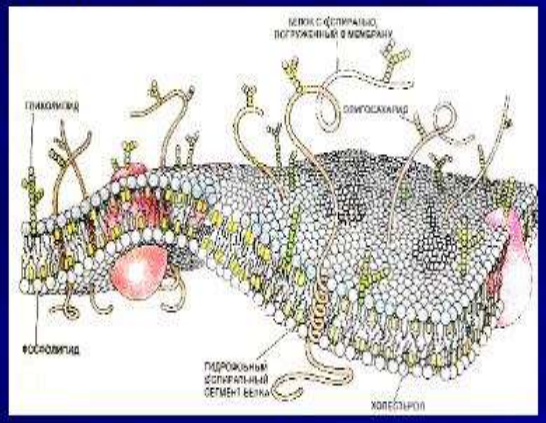
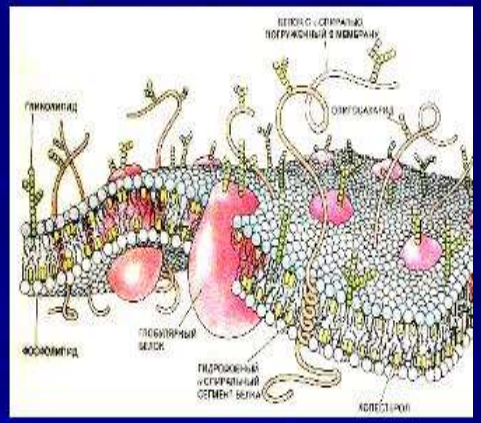
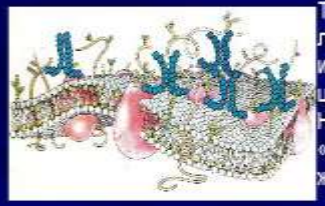


Рис. 2



Механизм действия таргетных препаратов

(антитело-комплемент зависимый лизис клеток)



Тем, или иным способом, вырабатываются антитела (голубые структуры на рисунке), которые избирательно взаимодействуют с патологическими структурами (рецепторами, маркерами) клетки. Так, антитела к рецеп-тору Her2/neu, являются действующей субстанцией пре-парата «Герцептин», который применяют при раке молоч-ной железы.

Количество патологических структур на поверхности клетки, определяет плотность (количество на единицу площади) связавшихся с ними антител. При высокой плотности антител происходит активация и сборка субъединиц естественного компонента сыворотки крови – комплемента (желтые структуры на рисунке), который разрушает клеточную стенку и вызывает ее гибель (лизис).

На рисунке, схематично, показано отверстие в клеточной стенке, образованное в результате действия комплемента. Через такие отверстия вытекает содержимое клетки и она гибнет, как это видно под микроскопом (фото реального разрушения опухолевой клетки) при антитело-комплемент зависимом лизисе (феномен антитело зависимой цитотоксичности).

Таргетная терапия

- **Imatinib mesylate** - ингибитор киназы тирозина выборочно блокирует активность c-Abl киназы.

Многофокусное, случайное контрольное исследование в группе с прогрессирующим системным склерозом (двое больных с винилхлоридной болезнью) - положительная динамика диффузионной способности легких и площади «матового стекла» после 6 месяцев «imatinib» терапии .

van Daele PL, Dik WA, Thio HB, van Hal PT, van Laar JA, Hooijkaas H, van Hagen PM: **Is imatinib mesylate a promising drug in systemic sclerosis?** *Arthritis Rheum* 2008, **58:**2549-2552.

Sfikakis PP, Gorgoulis VG, Katsiari CG, Evangelou K, Kostopoulos C, Black CM: **Imatinib for the treatment of refractory, diffuse systemic sclerosis.** *Rheumatology (Oxford)* 2010, Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR: **Imatinib treatment** . *Am J Respir Crit Care Med* 2009, **181:**604-610.

Отдельные исследования

- Представлено описание случая успешного лечения фенол индуцированного с-ма Вегенера с использованием Nintedamib 150 mg

•Dempsey O.J. Clinical review: Respiratory medicine. — 2010, P. 1271-1285.

ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии»

- В 2011 удельный вес профессиональных заболеваний, связанных с воздействием физических перегрузок и перенапряжением отдельных органов и систем – 20,81 % от общего числа профзаболеваний)
- в том числе у женщин 22,67 %.

82% поражение опорно-двигательного аппарата

Дегенеративно-дистрофические и воспатительные заболевания опорно-двигательного аппарата от перенапряжения

- **Деформирующий остеоартрит – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь – хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц.**

- **Ezzat et al., 2013г., - связь развития гонита и силы и длительности профессиональной нагрузки.**
- **Richmond S.A. et al, 2013 г, мета-анализ – связь гонита и коксита с профессиональными нагрузками.**

Структура локализаций профессиональных ОА по данным Новосибирского центра профессиональной патологии

В 45,8 % диагностированы поздние стадии

Приказ МЗ России от 27.04.2012 № 417 Н «об утверждении перечня профессиональных заболеваний»

- хронические миофиброзы предплечий и плечевого пояса;
- плечелопаточный периартроз, адгезивный капсулит плеча, синдром сдавления ротатора плеча, тендиноз длинной головки двуглавой мышцы плеча, бурсит плеча, другие поражения плеча (бурсит субакромиальной и/или поддельтовидной синовиальной сумки, тендиноз подостной, малой круглой и надлопаточной мышц)
- Теносиновит шиловидного отростка лучевой кости (болезнь де Кервена)
- Эпикондилез надмыщелка плечевой кости (латеральный и медиальный)
- Хронический крепитирующий теносиновит кисти и запястья (общего разгибателя пальцев и длинного разгибателя большого пальца)
- Остеоартрозы суставов с нарушением функции (плечевые, локтевые, коленные суставы)
- Бурсит локтевого отростка
- Препателлярный бурсит

Ассоциация с международными документами , включая МОТ

Остеоартрит

кульминация многомерного взаимодействия между генетическими, эпигенетическими, экологическими и внешними факторами, (ожирение, травмы, физические перегрузки, микротравматизация)

Стратегия: Переход к парадигме раннего лечения

Воспалительное заболевание, индуцированное ожирением, метаболическим синдром, предшествующим воспалением, травмой , профессией (выработка провоспалительных цитокинов интерлейкинов ИЛ-1-бета, ИЛ-6, фактора некроза опухоли – ФНО-альфа, гиперэкскреция ЦОГ-2 и др.)

Идентификация диапазона биомаркеров

- Метаболические изменения суставного хряща, синовиальной оболочки и субхондральной кости могут представлять собой самые ранние измеримые изменения
- Идентификация и определение биомаркеров О.А. может иметь широкое применение в клинических испытаниях, рутинном скрининге, мониторинге прогрессирования заболевания, оценке эффективности лечения

Рентгенограмма кистей при деформирующем остеоартрите (безузелковый вариант). Сужение суставных щелей, субхондральнрый склероз. Нет эрозивного поражения, околосуставного остеопороза.

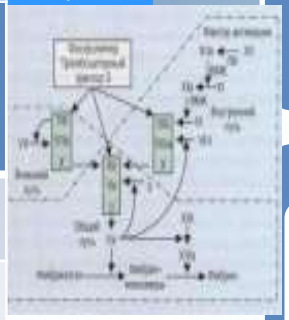
Констанс R Чу, BioMed Central Ltd, 2013, Пенсильвания, США

Исследование FNIH стремится оценивать несколько изображений и биохимических маркеров в надежде поиск более точных способов измерения как прогрессирование заболевания и, возможно, эффективности новых методов лечения.

Роль диагностических исследований в оценке прогрессирования профессионального остеоартрита

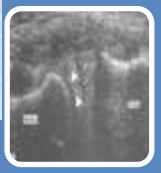
(С.А.Кармановская, Л.А. Шпагина//Медицина труда, 2012)

Лучевые и артроскопические критерии степени выраженности изменений коленного сустава (> 6 баллов в сочетании с микроциркуляторными и гемостазиологическими нарушениями)	
Выраженная хондромаляция (выраженное истончение ≥ 30%)	0,5 балла
Дегенеративные изменения менисков (кальцинация,фрагментация)	0,5 балла
Частичные повреждения менисков	1 балл
Пролабирование мениска ≥ ⅓	1 балл
Кисты менисков	0,5 балла
хондроматоз	1 балл
Частичное повреждение передней крестообразной связки	1 балл
Тендиноз четырехглавой мышцы бедра	1 балл
Лигаментозы боковых связок	1 балл
Лигаментоз собственной связки надколенника	1 балл
Краевые остеофиты с акустической тенью ≥ 1 мм	1балл
Остеопороз	1 балл



Комплексное лабораторное обследование

- Клиническое,
- биохимическое
- Гемостазиологическое (сосудисто-тромбоцитарный и плазменно-коагуляционный гемостаз)



Лучевое обследование

- рентгенографическое
- Ультразвуковое исследование суставов
- УЗИ периферических артерий
- МСКТ (МРТ)

Функциональное обследование

оценка гемодинамических типов микроциркуляции методом ЛДФ

ЭНМГ

Лечебно -диагностическая артроскопия

Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

- Во всех группах больных средние значения тромбоцитов соответствовали нормативным.
- В целом, состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза характеризовалось повышением агрегационных свойств крови.
- ***При этом наиболее выраженные изменения показателей отмечены у пациентов с ДОА профессионального генеза и его сочетанием с ВБ.***
- ***Особо следует отметить повышение в 1,5 раза активности фактора Виллебранда, являющегося ранним маркером эндотелиальной дисфункции, в группе больных с сочетанной патологией***
- Указанное свидетельствует о серьезных нарушениях реологических свойств крови и требует медикаментозной коррекции антиагрегантами.

Показатели	Гр.контроля	1 гр.	2 гр.	3 гр.	4 гр.
Кол-во Tr $\times 10^9$/л	249,8±4,5	201,5±9,2	224,5±9,1	195,4±7,1*	209,2±6,2
Спонтанная агрегация Tr, %	24,4±2,5	29,1±1,8	28,3±3,1	31,2±1,6	32,3±2,7
АДФ агрегация,%	90,1±3,6	108,2±2,1	96,4±3,1	101,6±3,2	**114,3±4,5***
Адреналин-агрегация, %	96,9±2,4	**110,9±3,3***	101,2±3,3	109,7±4,4	**114,5±3,8***
Коллаген-агрегация,%	92,5±3,8	**120,8±4,1***	107,3±3,5	112,1±5,2	**125,1±3,3***
Тромбин-агрегация,%	98,5±3,7	117,5±4,5	108,1±3,2	116,8±4,5	**120,8±4,2***
Активность ф-ра Виллебранда	93,8±3,5	**132,5±6,1***	109,3±5,2	**125,1±4,4***	**142,2±3,3***

Показатели плазменно-коагуляционного гемостаза

Состояние плазменно-коагуляционного гемостаза у пациентов с деформирующим артрозом профессионального генеза характеризовалось снижением величины активированного парциального тромбопластинового времени в 1,1-1,2 раза

В группах больных с ДОА (1,3,4 группы) отмечено достоверное повышение уровня фибриногена крови в 1,8-2,7 раза.

В группе больных с сочетанной патологией выявлено достоверное снижение активности протеина С и антитромбина III в 1,1-1,2 раза.

Показатели	Гр.контр (n 20)	1 гр (n 18)	2 гр. (n 22)	3 гр. (n 23)	4 гр. (n 26)
АПТВ, сек	37,3±0,9	32,2±1,5	33,1±2,7	30,1±2,4	31,1±1,6
Содержание фибриногена, г/л	3,2±0,7	**6,9±2,2***	5,7±1,1	**7,9 ±2,5****	**8,5 ±2,7****
Тромбиновое время, сек	15,2±0,6	16,3±1,2	15,2±2,6	16,4±1,2	16,3±1,3
Активность протеина С,%	100,8 ±4,6	88,3 ±4,8*	91,4± 3,1	96,2± 3,7	**82,4 ±4,3***
Антитромбин III, %	93,5± 4,7	82,1± 1,7	81,5± 4,2	87,2± 4,5	**80,4 ±5,6***

* Значения, достоверно (p<0,05) отличающиеся от группы контроля

** Значения, достоверно (p<0,01) отличающиеся от группы контроля

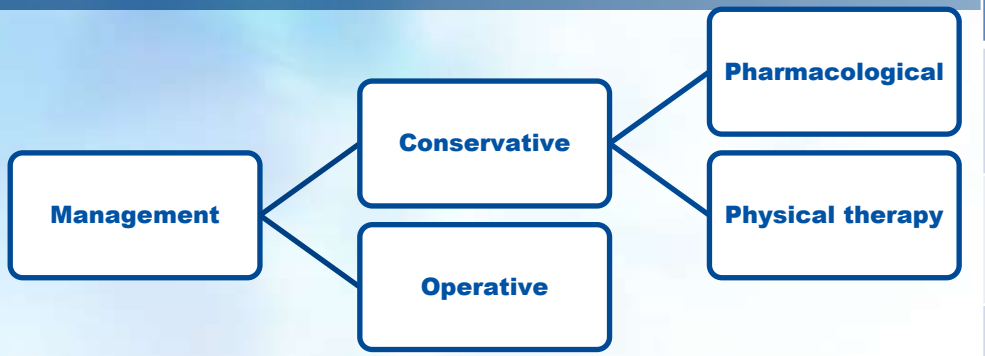
Показатели фибринолиза

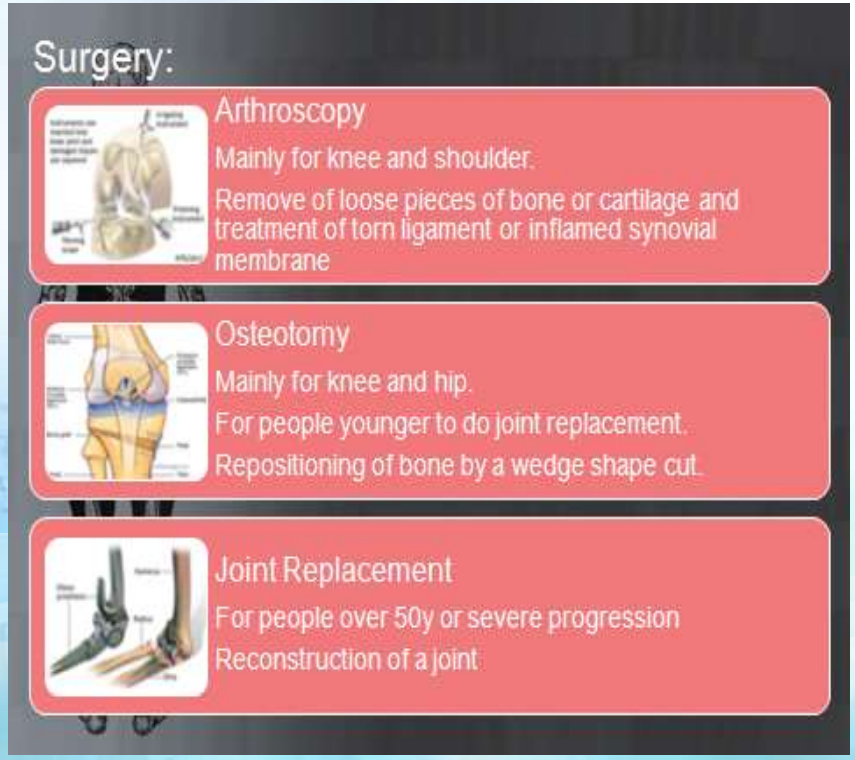
Изменения коагуляционной и фибринолитической активности у больных 3-й и 4-й групп характеризовались достоверным повышением значений фибринолиза (в 1,8-2,2 раза) и растворимых фибрин-мономерных комплексов - РФМК (в 2,4-2,9 раза),

		1 гр (n 18)	2 гр. (n 22)	3 гр. (n 23)	4 гр. (n 26)
XII а фибринолиз, мин	8,3±2,1	15,2 ±2,9*	**16,2 ±2,7***	**16,1 ±2,8***	**18,5 ±3,1***
РФМК, мг на 100 мл	3,7±0,6	9,0±0,7*	**9,1±1,1***	**9,4 ±1,4***	**10,8 ±1,4***

* Значения, достоверно ($p<0,05$) отличающиеся от группы контроля

MANAGEMENT OF OSTEOARTHRITIS

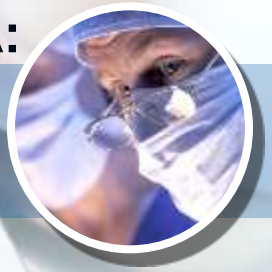




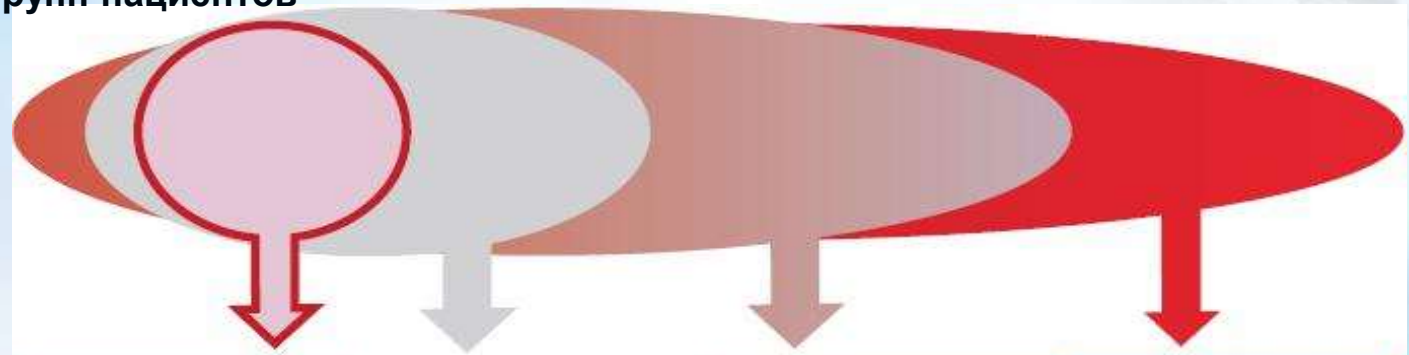
Group of drug	Examples
Analgesics	Acetaminophen and tramadol
NSAID	Aspirin, ibuprofen and naproxen
Cox-2 inhibitors	celecoxib
Topical analgesics	Cream or spray as zostrix
Corticosteroid	Injectable glucocorticoid
viscosupplements	Hyaluronic acid
Bone components	Glucosamine and Chondrotin Sulfate
Future therapy	degradative Enz Growth

Практические рекомендации NICE (Великобритания)

«Слои» целостной модели лечения пациентов с ОА:



1) «Ядро» —обязательные компоненты
2) «Базовый промежуточный слой» — вмешательства, показанные у большинства пациентов
3) «Внешний слой» — выбор вмешательств, в зависимости от характеристик пациентов
4) «Дополнительный слой» — вмешательства, показанные у отдельных групп пациентов



«Ядро»	«Базовый промежуточный слой»	«Внешний слой»	«Дополнительный слой»
Немедикаментозные вмешательства: комплекс физических упражнений, снижение массы тела при ожирении, изменение образа жизни, образовательные программы	Медикаментозные вмешательства: парацетамол, локальные НПВС, системные НПВС и селективные ингибиторы ЦОГ-2, глюкозамина сульфат Немедикаментозные вмешательства: лечебная гимнастика, термотерапия и др.	Медикаментозные вмешательства: местный капсаицин, внутрисуставное введение глюкокортикоидов, медленнодействующие противоартрозные средства, слабые и сильные опиоиды, дулоксетин Немедикаментозные вмешательства: магнитотерапия, лазерная терапия, акупунктура, тейпирование, использование ортезов, массаж и др.	Вискосаппламентация, хирургическое вмешательство (эндопротезирование сустава)

«Digest for ours» №1 2013.Алексеева Л.И.

Лечение ДОА коленных суставов (ACR 2012)

- А). Немедикаментозное воздействие
- - лечебная физкультура (включая акваэробику)
- - тепловые процедуры, физиотерапия, мануальная терапия
- - снижение веса при наличии ожирения
- - психологическая поддержка
- - использование ортопедических приспособлений (ортезы, стельки супинаторы и пронаторы)
- - вспомогательные приспособления при ходьбе при необходимости
- - при тяжелом болевом синдроме и противопоказаниях к эндопротезированию сустава не исключено применение аккупунктуры

- Б). Медикаменозная терапия
- - для купирования болевого синдрома – первоначально парацетамол, при его неэффективности в полной дозе (3 г/сут) НПВС (внутрь или местно) или внутрисуставные инъекции ГКС. Не рекомендуется использование капсицина, хондроитин сульфата, глюкозаминсульфата. Нет рекомендаций относительно гаилуроната внутрисуставно. У пожилых предпочтительнее локальное применение НПВС, трамадол, дулоксетин, гиалуронат внутрисуставно.
- - у больных с гастроинтестинальными язвами без кровотечений в течение последнего года – селективные ЦОГ 2 ингибиторы или неселективные НПВС + ИПП. Желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего года – селективные НПВС в сочетании с ИПП.
- - если пациент принимает аспирин в связи с сердечно-сосудистым заболеванием – не использовать ибупрофен.
- - не применять НПВС у больных с ХБП IV – V стадией. При ХБП III стадии решение принимается индивидуально.

- При неэффективности вышеперечисленных медикаментозных и немедикаментозных мероприятий – эндопротезирование сустава, если это невозможно – опиоидные анальгетики, дулоксетин, аккупунктура.

Консервативное лечение эффективно в начальных стадиях

Индексы тяжести структурных изменений коленного сустава при профессиональных артрозах	
1 степень Начальные изменения	До 3 баллов
2 степень Умеренные изменения	3-6 баллов
3 степень Выраженные изменения	Более 6 баллов

Цель артроскопического лечения

- Механическое отмывание полости сустава
- Резекция зон разрывов дегенеративно измененных менисков и/или крестообразных связок
- Удаление хондроматозных тел и фрагментов хрящевых переломов
- Резекция внутрисуставных экзофитов, удаление, шов мениска
- Адгезиолизис

Цель медикам лечения

- Улучшение микроциркуляции и периферического кровообращения
- Уменьшение выраженности трофических нарушений, степени остеопороза
- Профилактика тромбозов

Адекватность выбора зависит от информации о состоянии тканевого кровотока и гемостаза

Комбинированные протоколы диагностики и лечения

Эндовидеохирургия

- Возможность наиболее точной диагностики микротравм и дегенеративных изменений менисков и связок;
- Возможность оптимальной экономной резекции поврежденных участков менисков вплоть до выполнения шва мениска и имплантации связок;
- Реконструкция передней и задней крестообразной связки колена
- Минимальная травматичность , максимально короткие сроки реабилитации.

Фармакотерапия

- медикаментозная коррекция реологических нарушений

Пероральный прямой ингибитор тромбина Дабигатран этиксилат (150-220мг в сутки)