

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Уразбахтин Руслан Камилович

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИСПЕРГИРОВАННОГО БИОМАТЕРИАЛА
АЛЛОПЛАНТ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА**

3.1.33. - Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Кильдебекова Раушания Насгутдиновна

Уфа – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Новые взгляды на этиопатогенез остеоартрита коленного сустава	12
1.2. Значение рефлексотерапии и преформированных физических факторов в лечении остеоартрита коленного сустава	19
1.3. Роль фармакопунктуры и биопрепаратов	24
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1 Дизайн исследования	31
2.2 Характеристика собственного клинического материала	33
2.3 Методы исследования	39
2.4 Статистическая обработка результатов исследования	41
ГЛАВА 3 ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА	42
3.1 Особенности клинико-функциональных нарушений	42
3.2 Изменение свободно-радикального окисления	45
3.3 Состояние иммунного статуса	47
3.4 Микроциркуляторные нарушения	53
ГЛАВА 4 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА	56
4.1 Динамика клинико-функционального состояния	56
4.2 Динамика показателей свободно-радикального окисления	62
4.3 Динамика иммунологических показателей	65
4.4 Динамика микроциркуляции	74
4.5 Общая оценка эффективности лечения остеоартрита коленного сустава	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
ВЫВОДЫ	95

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Одной из актуальных задач восстановительной медицины является повышение эффективности реабилитационных мероприятий у пациентов с остеоартритом коленного сустава (ОАКС), удельный вес которого по частоте временной и стойкой утраты трудоспособности сопоставим с таковыми при сердечно-сосудистой патологии (Palazzo С. et al., 2014; Лисицына Е.М., 2016; Петрунько И.Л., 2018).

В настоящее время остеоартрит (ОА) занимает первое место среди заболеваний опорно-двигательного аппарата у лиц пожилого возраста, как отметила профессор Л.И.Алексеева (2020), «у 80% населения России в возрасте старше 50 лет отмечается данное заболевание, из них более 50% больных ОА имеют ограничения движения в суставах, а 25% лиц не справляются с основными повседневными обязанностями» (Лиля А.М., Алексеева Л.А. и др., 2020).

Самой распространённой локализацией ОА является поражение коленного сустава, которое встречается у 85 % лиц в возрасте 70 лет и старше, и, поскольку доля населения старших возрастных групп неуклонно растёт, вопросы терапии ОАКС приобретают всё большее социальное и экономическое значение (Лесняк О.М., 2016; Wallace I.J. et al., 2017; Бадюкин В.В., 2020).

С учётом высокой распространённости ОА у лиц старшего возраста и коморбидности в данной категории пациентов, при выборе терапии большое значение имеет безопасность препаратов (Лучихина Л.В., 2018; Чичасова Н.В., 2020). Согласно клиническим рекомендациям лечение ОА начинают с назначения нестероидных противовоспалительных средств и «симптоматических препаратов замедленного действия» (SYSADOA – Symptomatic Slow-Activ Drug in Osteoarthritis) (Bruyere O., 2008; Huang Z. et al., 2015; Szeto C.C. et al., 2020; Kriegei W. et al., 2021; Каплунов О.А., 2021).

В настоящее время к дополнительным методам лечения ОА, которые могут увеличить эффективность медикаментозной терапии можно отнести фармакопунктуру диспергированным биоматериалом Аллоплант, изготовленным на основе измельченных биологических тканей с дозировано экстрагированными гликозаминогликанами (Тен В.П. и др., 2005; Мулдашев Э.Р., 2004, 2005, 2019; Лебедева А.И. и др., 2019).

Воздействие фармакопунктуры диспергированным биоматериалом Аллоплант на фоне медикаментозного лечения у пациентов с остеоартритом коленного сустава не изучено, что свидетельствует об актуальности и необходимости дальнейшей разработки данной проблемы.

Цель исследования

Научное обоснование и разработка способа применения фармакопунктуры диспергированным биоматериалом Аллоплант в комплексном восстановительном лечении пациентов с остеоартритом коленного сустава I-II стадии.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-функциональные нарушения, состояние свободно-радикального окисления, иммунного статуса и микроциркуляции у пациентов с остеоартритом коленного сустава I-II стадии.

2. Разработать способ фармакопунктуры диспергированным биоматериалом Аллоплант и оценить эффективность его применения у пациентов с остеоартритом коленного сустава по клинико-функциональным показателям.

3. Оценить влияние комплексного применения фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант и низкочастотной магнитотерапии на клинико-функциональные показатели у пациентов с остеоартритом коленного сустава.

4. Изучить влияние комплексного применения фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант и низкочастотной магнитотерапией на показатели

свободно-радикального окисления и иммунного статуса у пациентов с остеоартритом коленного сустава I-II стадии.

5. В сравнительном аспекте оценить эффективность изолированного применения фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант и его комплексного применения с низкочастотной магнитотерапией у пациентов с остеоартритом коленного сустава в отдалённом периоде.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка клинико-функциональных изменений, свободно-радикального окисления, состояния иммунного статуса, микроциркуляции у пациентов с остеоартритом коленного сустава I-II стадии.

Впервые разработан и научно обоснован способ фармакопунктуры диспергированным биоматериалом Аллоплант с использованием точек общего и местного рефлекторного действия у пациентов с остеоартритом коленного сустава I-II стадии.

Установлено, что применение фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант в лечении пациентов с остеоартритом коленного сустава позволяет достоверно значительно улучшить показатели свободно-радикального окисления, субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, фагоцитарного звена и цитокинового профиля.

Доказано, что комплексное воздействие фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант и низкочастотной магнитотерапии позволяет существенно снизить выраженность болевого синдрома, улучшить двигательную функцию коленного сустава по показателю объёма движения, индексам WOMAC и Лекена, а также достоверно значительно улучшить показатели местной микроциркуляции в сравнении с изолированным применением фармакопунктуры.

Показано, что в отдалённом периоде наблюдения (6 месяцев) применение фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант у пациентов с остеоартритом коленного сустава позволяет сохранить достигнутый объём движений, уровень

свободно-радикального окисления, иммунного статуса и состояние местной микроциркуляции.

Теоретическая значимость работы

Заключается в расширении представлений о влиянии фармакопунктуры диспергированным биоматериалом Аллоплант и её комплексного применения с низкочастотной магнитотерапией импульсным магнитным полем на клинико-функциональные показатели, состояние свободно-радикального окисления, иммунной системы и местной микроциркуляции у пациентов с остеоартритом коленного сустава I-II стадии.

Практическая значимость работы

Для практического здравоохранения разработан и внедрён метод комплексного применения фармакопунктуры диспергированным биоматериалом Аллоплант и низкочастотной магнитотерапии импульсным магнитным полем при восстановительном лечении пациентов с остеоартритом коленного сустава I-II стадии.

Комплексное применение фармакопунктуры диспергированным биоматериалом Аллоплант и низкочастотной магнитотерапии у пациентов с остеоартритом коленного сустава I-II стадии позволяет существенно снизить субъективную выраженность болевого синдрома, увеличить объём движений в коленном суставе, нормализовать показатели свободно-радикального окисления, достоверно улучшить иммунологическое состояние и местную микроциркуляцию поражённого сустава, а также значительно снизить количество рецидивов.

Разработанный комплексный метод фармакопунктуры диспергированным биоматериалом Аллоплант и низкочастотной магнитотерапии является эффективным и безопасным, что позволяет рекомендовать его для восстановительного лечения пациентов с остеоартритом коленного сустава I-II

стадии в лечебных учреждениях на втором и третьем этапе медицинской реабилитации.

Методология исследования

Диссертационное исследование основано на анализе данных научной литературы по вопросам современного лечения остеоартрита коленного сустава и оценке уровня разработанности и актуальности проблемы. Была предложена фармакопунктура диспергированным биоматериалом Аллоплантом пациентам с остеоартритом коленного сустава. На основе поставленной цели и задач были определены методы исследования и план выполнения всех этапов диссертационной работы. Объект исследования – пациенты с остеоартритом коленного сустава I-II рентгенологической стадии по J.H.Kellgren-J.S.Lawrens. В процессе работы провели анализ клинико-функциональных, лабораторных и инструментальных методов исследования. Лечебные и диагностические мероприятия проводили с соблюдением Хельсинской декларации и согласно требованиям действующего законодательства. Методология диссертационной работы основывалась на принципах доказательной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту

Остеоартрит коленного сустава I-II стадии сопровождается наличием болевого синдрома, снижением показателей функционального состояния коленного сустава и местной микроциркуляции, а также изменением состояния свободно-радикального окисления, субпопуляционным дисбалансом T – лимфоцитов, преобладанием цитокинов воспалительной направленности, что способствует угнетению репаративных процессов и прогрессированию разрушения хрящевой ткани сустава.

Комплексное применение фармакопунктуры диспергированным биоматериалом Аллоплант и низкочастотной магнитотерапии у пациентов с

остеоартритом коленного сустава приводит к существенному снижению выраженности болевого синдрома, увеличению объёма движений коленного сустава, достоверному улучшению местной микроциркуляции, нормализации процессов свободно-радикального окисления, восстановлению показателей клеточного и гуморального звена иммунитета.

В отдалённом периоде наблюдения пациентов с остеоартритом коленного сустава фармакопунктура биоматериалом Аллоплант изолированно и в комплексе с низкочастотной магнитотерапией способствует сохранению достигнутых показателей по объёму движений коленного сустава, восстановлению свободно-радикального окисления и иммунологического статуса, что позволяет значительно снизить количество рецидивов заболевания в сравнении со стандартной медикаментозной терапией.

Внедрение результатов работы

Результаты диссертационной работы применяются в лечебной деятельности ООО «Научно-исследовательский лечебно-оздоровительный центр «Здоровье и Долголетие» г. Уфа, ГБУЗ РБ Поликлиника №46 г. Уфа, ООО «Клиника семейной медицины «Лейб-Медик» г. Москва. Выводы и практические рекомендации используются в образовательном процессе кафедры медицинской реабилитации, физической терапии и спортивной медицины с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов диссертационной работы основана на принципах доказательной медицины и достаточном количестве объекта исследования – 124 пациента с остеоартритом коленного сустава I-II стадии, проведением сравнительного, контролируемого проспективного рандомизированного исследования, объективных методов исследования, которые

обеспечили достоверность, корректность и воспроизводимость полученных результатов и статистической обработкой.

Основные положения диссертационной работы были доложены и одобрены на научно-практических конференциях с международным участием: 81-й Международный медицинский конгресс молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» Донецк, 2019; научно-практическая конференция «Комплексная реабилитация и абилитация инвалидов», Санкт-Петербург, 27 ноября 2020 года; XXXIX Международная научно-практическая конференция «Наука. Образование. Инновации», Анапа, 12 февраля 2022 года.

Апробация диссертации проведена на заседании проблемной комиссии по специальности 3.1.33 — «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия» кафедры медицинской реабилитации, физической терапии и спортивной медицины с курсом ИДПО ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 17 декабря 2021 года (протокол №1).

Личный вклад автора

Автором были определены цель и задачи исследования, самостоятельно проведён литературный и патентный поиск, разработан метод лечения фармакопунктурой биоматериалом Аллоплант пациентов с остеоартритом коленного сустава и дизайн исследования, выполнен сбор, обработка материалов и анализ результатов исследования.

Автором лично проведено анкетирование и клиническое обследование 124 пациентов с остеоартритом коленного сустава и 25 практически здоровых лиц без жалоб на боли в суставах, показатели которых были приняты за возрастную норму, включённых в настоящее исследование.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 129 страницах компьютерного текста, состоит из введения, четырёх глав, включающих обзор литературы, описания материалов и методов исследований, исходную характеристику исследуемых, оценку эффективности лечения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 163 отечественных источников и 112 зарубежных. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 18 рисунками.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 11 печатных работ, из них 5 – статей, 2 из которых в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации; 3 – патента на изобретение РФ и 3 тезисов в сборниках научно-практических конференций;.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Новые взгляды на этиопатогенез остеоартрита коленного сустава

Остеоартрит (ОА) является самой распространённой патологией опорно-двигательной системы. Рост заболеваемости ОА отмечается с увеличением возраста: страдают около 50% лиц 60 лет, а в 70 лет и более клинические и/или рентгенологические признаки выявляют у 80-90% исследуемых» [6; 10; 154]. В связи с возрастанием общей продолжительности жизни и высокой частотой лиц с избыточной массой тела, ожидается дальнейшее увеличение частоты ОА [211]. Многие исследователи прогнозируют, что к 2030 г. первое место среди причин инвалидности в общей популяции займёт ОА [8; 90; 91]. Помимо возрастной, отмечается и половая детерминированность заболевания, ОА коленных суставов встречается преимущественно у женщин старше 50 лет [87; 92; 231]. Самой частой и характерной локализацией ОА являются коленные суставы (46 – 55%) и суставы кистей рук (16%) [131; 203].

Факторы риска развития ОА подразделяют на наследственные, врождённые, приобретённые и факторы внешней среды [6; 31; 13]. К наследственным факторам риска развития ОА относят дефекты генов, отвечающих за синтез коллагена 2 типа, генетически детерминированное нарушение метаболизма хряща и субхондральной кости, либо влияние на другие факторы риска развития остеоартрита, такой как ожирение [21; 205; 243]. Из врожденных факторов риска ОА отмечают такие заболевания опорно-двигательной системы как: врожденная дислокация бедра, дисплазия соединительной ткани, плоскостопие, гипермобильность суставов [27; 31; 181; 217; 229].

К приобретенным факторам ОА относят избыточный вес на фоне метаболического синдрома, так у лиц с индексом массы тела 30 и более риск развития остеоартрита коленного сустава увеличивается в 4 раза, а превышение

массы тела на 5 кг приводит к увеличению вероятности развития данного заболевания на 40% [31; 86; 211; 222, 224; 273].

Метаболический синдром также повышает риск развития и прогрессирования ОА вследствие связанных с ним коморбидных факторов, таких как кардиоваскулярная патология, инсулинорезистентность и диабет [52; 54; 62; 224; 225; 241]. Факторами риска ОА являются также приобретенная костно-суставная патология, в том числе травмы или операции на суставах [32, 33] перегрузки хрящевых поверхностей вследствие неравномерного распределения нагрузки – вальгусное и варусное положение коленного сустава приводит к 4-кратному ускорению прогрессирования остеоартрита коленного сустава (ОАКС), в том числе вследствие травмы других суставов, плоскостопия и др. [68]. Показано также влияние эндокринных факторов, в частности дисбаланса тиреоидных гормонов, дефицита эстрогенов в этиопатогенезе ОА [112; 158], нарушение микробиоты кишечника [268], хронический стресс [164].

Из факторов внешней среды – неблагоприятные экологические факторы, переохлаждение, химическая интоксикация, избыточные нагрузки на суставы, в том числе профессиональные: механические перегрузки здоровых суставов, значительные однократные, либо часто повторяющиеся, умеренные, приводящие к нарушениям микроциркуляции, трофики и изменению структуры хряща [32; 60; 255].

Функциональные возможности хрящевой ткани, способность переносить высокие статические и динамические нагрузки, восстанавливаться после этого, обеспечиваются благодаря организованной структуре матрикса и достигаются за счёт постоянного синтеза гликозаминогликанов (ГАГ) – линейных мукополисахаридов, способных связывать большое количество воды, протеогликанов и коллагена в объеме, количественно и качественно равному теряемого. С уменьшением уровня ГАГ сопротивление межклеточного вещества к физическому воздействию снижается, создавая предпосылки для повреждения хряща [60; 161; 258].

Классический патогенез ОА ранее рассматривался с позиций дегенеративно-дистрофического процесса, как результат дестабилизации равновесия между синтезом компонентов матрикса и его деградацией, при этом воспалительный компонент имел второстепенную роль, однако за последние десять лет эта концепция была пересмотрена [12; 249; 269]. В здоровом хряще высокие функциональные нагрузки компенсируются повышенной активностью хондроцитов, а при ОА неполноценная пролиферация хондроцитов и производство не свойственных хрящевой ткани компонентов индуцируют развитие вторичного воспалительного процесса в мягких тканях [21; 172]. Потеря биомеханических свойств межклеточного матрикса приводит к изъязвлению и расслаиванию суставного хряща, утрачиванию его основного свойства в качестве амортизатора давления на подлежащую костную ткань, в субхондральных отделах которой развиваются явления остеосклероза и остеопороза с образованием кист [45; 77; 241]. Метаболические изменения при остеоартрите приводят к усилению процессов свободно-радикального окисления с избыточным образованием в тканях продуктов перекисного окисления липидов (ППОЛ), таких как липоперекиси, кетоны, альдегиды, кетокислоты [7; 30; 33]. Многочисленные исследования установили, что накопление ППОЛ способствует повышению проницаемости клеточных мембран или их повреждению, окислительной модификации структурных белков, инициации аутоиммунных процессов в организме и поддержанию воспалительных и дистрофических процессов в тканях сустава при ОАКС [39; 58; 68; 195].

При остеоартрите активация продуктов ПОЛ в сочетании со ослаблением антиоксидантной защиты (АОЗ) коррелирует с инволюционными изменениями в суставном хряще. Установлено, что стареющие клетки способствуют поддержанию воспалительных реакций за счёт выделения цитокинов, а их элиминация обеспечивает прорегенеративный эффект [34; 89; 112]. В тоже время ассоциированная с возрастом коморбидность объясняет существующие сложности в лечении и реабилитации пациентов с ОАКС [36; 92; 233].

Изменение кривизны суставных поверхностей приводит к образованию остеофитов по краям сустава и развитию деформации [77]. Вялотекущий воспалительный процесс в мягких тканях сустава вызывает диффузное разрастание фиброзной ткани [137; 172; 186; 241]. Хронический болевой синдром и утолщение синовиального слоя капсулы сустава ограничивает двигательную активность больных ОА, приводя к развитию гипотрофии мышц, прилежащих к суставам [49; 137; 201; 237].

Современные научные исследования показали, что ОА – заболевание, при котором хроническое воспаление в результате нарушений врожденного и адаптивного иммунитета, является определяющим в его патогенезе [149; 206]. Многочисленные исследования доказали, что характерное для ОА патологическое ремоделирование всех тканей сустава определяется повышенной продукцией медиаторов воспаления, в первую очередь провоспалительных цитокинов: интерлейкинов IL-1 β , 6, 8, 17, фактора некроза опухоли TNF α , в сочетании со снижением уровня противовоспалительных цитокинов: интерлейкинов IL-1Ra, 2, 4, 10, 13, трансформирующего фактора роста TGF- β [26; 107; 141; 173; 209].

Главной причиной инфламейджинга – хронического воспалительного процесса, определяющего прямую зависимость распространённости и тяжести ОА от возраста, как проявление возраст-ассоциированных изменений иммунной системы, многие исследователи считают нарушение контроля свободно-радикального окисления (СРО), приводящего к оксидативному стрессу, который оказывает как непосредственное повреждающее действие на компоненты хрящевой ткани, так и опосредованное, влияя на уровень провоспалительных цитокинов [37; 182; 199; 200; 254].

Провоспалительные цитокины, которые преимущественно продуцируются мононуклеарами синовиальной капсулы, сами в свою очередь усиливают процессы СРО, что оказывает прямое токсическое действие на хрящ [90, 119; 238]. Также эти цитокины снижают в хондроцитах синтез коллагена и протеогликанов, и в тоже время повышают в них синтез эндопептидазы и матриксных металлопротеиназ, которые вызывают дальнейшую деградацию экстрацеллюлярного матрикса [69;

223]. В развитии и поддержании воспалительного процесса принимают участие и другие медиаторы, в частности простагландины и лейкотриены [238].

Многочисленными исследованиями доказана связь между метаболическим синдромом и прогрессированием остеоартрита, так Головач И.Ю. (2018) отмечает, что «висцеральное ожирение, дислипидемия и инсулинорезистентность формируют особое воспаление – низкоуровневое хроническое, связанное с метаболическими расстройствами». Известно, что адипоциты жировой ткани сами способны продуцировать широкий спектр биологически активных веществ, таких как лептин, резистин, висфатин и провоспалительные цитокины, что позволяет рассматривать ожирение и ассоциированный с ним воспалительный процесс одним из патофизиологических механизмов ОА [21; 63; 202; 267; 273].

Сочетание множественных провоспалительных факторов, таких как цитокины, ферменты и продукты распада хрящевого матрикса способствуют к развитию в нём типичных патобиохимических изменений в виде снижения содержания гликозаминогликанов и протеогликанов и нарушению его архитектоники. Вовлечение в патологический процесс периартикулярных мягких тканей, субхондральной кости и развитие в них микроциркуляторных нарушений, приводит к развитию болевого синдрома и прогрессированию разрушения сустава [69; 137; 214; 246].

Существенную роль в регуляции роста и развития хрящевой ткани имеет состояние гормонального фона. Доказано, что ряд гормонов, таких как инсулин, глюкокортикоиды, тироксин, соматотропин, эстрадиол, тестостерон способны посредством диффузии проникать сквозь матрикс хряща и влиять на активность и дифференцировку хондроцитов [25; 116; 146; 193].

В развитии и прогрессировании ОА значительную роль имеет состояние субхондральной кости, что объясняется способностью остеобластов и остеокластов продуцировать большое количество провоспалительных цитокинов и факторов роста, которые проникают в зону хрящевой ткани, инициируя её разрушение [90; 114; 184].

В работах современных исследователей отмечается значение гиподинамии и дисбаланса развития мышц нижних конечностей, например, слабость квадрицепса и приводящей группы мышц (стабилизаторов коленного сустава), также можно отнести к факторам риска развития остеоартрита коленного сустава [49; 51; 237].

Прогрессирование ОА может наблюдаться при избыточной нагрузке в нормальном состоянии хряща, или при нормальной физической нагрузке в изменённом хряще, в результате биомеханических изменений отмечается разволокнение, размягчение, изъязвление и истончение суставного хряща, а реакция субхондральной кости в виде уплотнения и утолщения кортикального слоя, формирования остеофитов и субхондральных кист [120; 131]. Клиническими проявлениями ОА являются боль, ограничение движений, синовит и воспаление в околосуставных тканях [88; 221]. При развитии отёка в области поражённого сустава у лиц с ОА отмечается раздражение нервных окончаний синовии, периоста и прилежащей субхондральной кости с повышением внутрикостного давления, наблюдается активация нервно-гуморальных механизмов с формированием стойкой болевой доминанты [113; 251]. При длительном течении воспалительного процесса развивается иммунная дисрегуляция, которая изменяет характер иммунных реакций при регенеративных процессах [28; 34; 241].

В настоящее время при изучении патогенеза ОА большое внимание уделяется цитокинам – растворимым медиаторам, способным повышать продукцию матричных металлопротеиназ хондроцитами [36; 182]. Изучение их роли в регуляции метаболических процессов, позволило дополнить «воспалительную теорию» остеоартрита. Несмотря на современные достижения науки, потребовалось много лет для признания синовита важнейшим проявлением остеоартрита [109; 215; 223; 250].

В настоящее время дополняются и расширяются представления о патогенетических процессах, происходящих во внеклеточном матриксе суставного хряща. В последние годы уделяется большое внимание изучению протеогликанов внеклеточного матрикса, которые отвечают за состояние сосудистой стенки и имеют значение при межклеточных взаимодействиях, обеспечивающие регуляцию

дифференцировки, рост специализированных тканей [196; 228; 246]. Во многих исследованиях показана роль протеогликанов в регуляции фибрилlogenеза коллагена, участии в восстановлении компенсаторно-приспособительных механизмов [161; 246].

Одними из ключевых патогенетических механизмов поражения хрящевой ткани у лиц с ОАКС является нарушение обмена гликозаминогликанов, а также нарушение метаболизма коллагена в результате дисфункции деятельности хондроцитов, вызванной оксидативным стрессом [30; 220; 256; 271]. Усиление перекисного окисления липидов повышает иммуногенность суставных тканей, что служит дополнительным фактором их повреждения [89; 213; 235; 269].

Ключевую роль в трофическом обеспечении тканей и поддержании их гомеостаза имеет состояние микроциркуляторного русла, в первую очередь эндотелия, важнейшими функциями которого являются регуляция тонуса сосудов, их проницаемости и модуляция воспалительных реакций. Провоспалительные цитокины, одновременно с повышением активности металлопротеиназ, также способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, приводя к повышению адгезивности эндотелия сосудов и увеличению прокоагулянтной активности крови, что приводит к образованию микротромбов и дальнейшему развитию дистрофических процессов суставного хряща [139; 148; 254].

Многими исследованиями показана роль симпатической нервной системы, в частности, ее основных периферических катехоламиновых рецепторов в этиопатогенезе ОА. Вызывая такие нарушения микроциркуляторного русла как сужение сосудов, стаз и венозный застой, симпатические влияния играют важную роль в развитии патологии суставного хряща и субхондральной кости [40; 177; 200]. Развитие гипоксии тканей способствует склеротическим изменениям субхондральной кости, повышению продукции эндотелиального фактора роста сосудов (VGEF), перестройке сосудистого русла суставных тканей [18; 67; 245].

Системное субклиническое воспаление, в том числе при начальных стадиях остеоартрита связывают с нарушением иммунологического баланса во взаимоотношениях макрофагальной системе, в первую очередь между M1-

макрофагами, продуцирующих ряд провоспалительных цитокинов и альтернативными M2 [117; 228; 270]. В современной научной литературе представлено недостаточно данных исследований, посвященных оценке биохимических изменений, состояния иммунитета и микроциркуляторных нарушений при остеоартрите коленного сустава [51; 52; 271]. В то же время противоречивые сведения о функциональном состоянии иммунной системы в фазе латентного воспаления является важным для понимания патогенеза хронического воспаления и диктует необходимость разработки методов иммунореабилитации данной патологии.

Таким образом, вследствие высокой частоты остеоартрита коленного сустава, увеличения заболеваемости с возрастом, хронизации процесса и коморбидности, проблема восстановительного лечения данной патологии остаётся актуальным вопросом медицины, что обуславливает необходимость поиска новых методов её решения.

1.2. Значение рефлексотерапии и преформированных физических факторов в лечении остеоартрита коленного сустава

Лечебные мероприятия при ОАКС должны включать не только уменьшение болевого синдрома и сохранение функциональных возможностей, но и предотвращение или замедление прогрессирования структурных изменений тканей коленного сустава с максимальным сохранением его функции [93, 94; 234].

В настоящее время основное лечение при ОАКС направлено на борьбу с воспалительным процессом и болевым синдромом. Однако в следствии того, что болевой синдром при остеоартрите имеет гетерогенную природу, купирование воспалительного процесса не всегда приводит к снижению боли и не обеспечивает восстановление морфологии сустава [106; 144; 220]. В свою очередь, уменьшение болевого синдрома при повышении функциональных нагрузок приводит к микротравмам и усиливает процессы разрушения хряща [17; 41; 60; 138].

В доступной научной литературе, в вопросах реабилитации пациентов с остеоартритом, разработанных Американским колледжем ревматологии (ACR, 2019), Европейской антиревматической лигой (EULAR, 2018) и Международным обществом по изучению остеоартрита (OARSI, 2019), большое внимание уделяется и нефармакологическим методам лечения [13; 169; 174; 234]. Многочисленными исследователями была показана высокая эффективность и доступность физиотерапевтических методов лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата [52; 105; 190; 191].

Предложенные методы лечения остеоартрита построены на тесной патогенетической взаимосвязи развития и прогрессирования воспалительного процесса с состоянием микроциркуляторного русла. Во многих исследованиях доказан клинический эффект физиотерапевтических методов при лечении ОА и показано позитивное действие на уменьшение болевого синдрома и состояние микроциркуляторного русла [16; 38; 52; 61; 105].

Главным интегрирующим показателем успешной реабилитации в восстановительной медицине является повышение качества жизни пациентов, которое обеспечивается достижением полного восстановления функций, либо оптимальным использованием его физического, психического и социального потенциала и наиболее адекватной интеграции в общество (ВОЗ, 1980). Однако расширение спектра медицинских возможностей, как и увеличение стоимости лечения, не всегда сопровождается повышением качества [19; 168; 185; 242].

В противовес данной тенденции появилась необходимость разработки таких технологий, которые позволили бы улучшить качество жизни. С учётом многих побочных действий лекарственных препаратов возникла необходимость разработки новых безопасных методов лечения, и большая роль уделяется увеличению компенсаторно-адаптационных возможностей организма.

Современные научные данные указывают, что максимальный эффект реабилитации достигается только в комплексе с физиотерапией, диетотерапией, лечебной физкультурой и другими преформированными лечебными факторами [66; 134; 157]. Перспективными методами лечения заболеваний суставов являются

физические факторы, повышающие компенсаторно-адаптационные возможности и не вызывающие аллергических реакций [22; 23; 43; 130; 234; 264].

В комплексном лечении остеоартрита коленного сустава среди преформированных факторов широко применяется лазеротерапия. Для противовоспалительного эффекта у пациентов с ОА используется низкоинтенсивная лазерная терапия в красном и ближнем инфракрасном спектральном диапазоне. Источниками лазерного света в основном выступают гелий-неоновые и полупроводниковые лазеры [189; 216; 275]. Многочисленными исследованиями доказано, что воздействие лазером на биологически активные точки вызывает активизацию трофических процессов в воспалительном очаге, нормализует микроциркуляцию, процессы возбудимости и проводимости нервной ткани, уменьшает тканевой отёк и замедляет дистрофические процессы суставных тканей [97; 212; 232; 260].

В комплексе восстановительного лечения пациентов с ОА также широко рекомендуется метод ударно-волновой терапии (УВТ), который позволяет активировать репаративные и метаболические процессы. В последние годы метод УВТ активно используется для более эффективной реабилитации дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов, который может применяться при умеренно выраженном воспалительном процессе [84, 147; 197; 198].

В настоящее время также широко применяются ультразвук и ультрафонофорез с лекарственными веществами, которые оказывают анальгезирующее, спазмолитическое, гипосенсибилизирующее и противовоспалительное действие, которое улучшает адаптационные и трофические функции и стимулирует репаративную регенерацию [82; 130]. Спектр фармакологического действия лекарственного вещества определяется специфичностью ультрафонофореза, поэтому при воспалительном синдроме показан ультрафонофорез глюкокортикостероидами или НПВП, при дистрофических процессах – «медленно действующие симптом- и структурно-модифицирующие препараты» [83; 95; 126; 230].

В настоящее время широкое признание вновь получило акупунктурное воздействие, основанное на рефлекторной стимуляции (рефлексотерапии) биологически активных точек (БАТ). Данный метод известен с глубокой древности, задолго до эры медикаментозной терапии, но сохраняет свои позиции в арсенале современной восстановительной медицины [56; 64; 129; 151; 194; 252].

В рамках исследования, проведённого на базе Пекинской больницы традиционной китайской медицины, у пациентов с остеоартритом коленного сустава применяли воздействие на точки ST35, ST32, EX-LE5, LR8, GB33, и было доказано, что акупунктура эффективна при частоте сеансов не менее 3 раз в неделю интенсивного иглоукалывания (3 раза в неделю в течение 8 недель) по сравнению с фиктивным иглоукалыванием при остеоартрите коленного сустава [192].

Воздействие на БАТ позволяет восстановить регуляцию функциональных систем, повысить устойчивость тканей и всего организма к повреждающим воздействиям, нормализует микроциркуляцию и трофику тканей, поэтому основные рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR 2019) включают использование акупунктуры при лечении ОА [264]. Однако главным недостатком рефлексотерапии является относительно короткий позитивный эффект лечения, что вызывает необходимость в поддерживающих курсах реабилитации [204].

В другом исследовании китайских учёных проводился сравнительный анализ эффективности иглотерапии отдельно и в сочетании с медикаментозным лечением, применялась акупунктура в Ashi-точки, ST36, GB34, SP9, EX-LE4 и ST35 и было доказано, что иглоукалывание в сочетании с медикаментозным лечением оказывает лучший терапевтический эффект при лечении ОАКС на ранней стадии, чем простое медикаментозное лечение [239; 274].

Проводились работы по оценке клинических преимуществ иглоукалывания в сочетании с внутрисуставной инъекцией гиалуроната натрия пациентам с ОАКС и было показано, что терапевтический эффект в группе комбинированного лечения был выше, чем в группах с отдельной терапией [261].

Одним из видов рефлекторной стимуляции биологически активных точек при ОА является термопунктура или цзю-терапия, при которой воздействуют на БАТ коленного сустава теплом полынных сигар. Данные исследования показали, что методы термопунктуры являются эффективными для устранения таких симптомов ОАКС как боль и ограничение движений, при минимуме побочных реакций.

При заболеваниях опорно-двигательного аппарата была показана эффективность КВЧ-излучения – воздействие низкоинтенсивных электромагнитных волн крайне высокой частоты, спектр которого полностью поглощается поверхностными слоями кожи, что более эффективно для стимуляции БАТ [104]. На основании этого был предложен метод комплексного лечения ОАКС воздействием КВЧ-терапии на биологически активные точки в области коленного сустава [155].

Одним из широко применяемых методов лечения является магнитотерапия (МТ), которое воздействует на процессы торможения ЦНС, вызывающее эффект седатации, психоэмоциональное напряжение, улучшает микроциркуляцию и процессы регенерации [157]. Создается благоприятный фон для коррекции адаптационных возможностей ЦНС, оказывающий благоприятное действие на организм в целом и в частности на коленные суставы [11; 190].

Магнитотерапия обладает противовоспалительным, обезболивающим действием, улучшает микроциркуляцию и лимфообращение, обменные процессы и метаболизм тканей, что широко применяется в практическом здравоохранении при лечении ОАКС [18; 50; 85]. К преимуществам физиотерапевтических методов воздействия на микроциркуляцию следует отнести неинвазивность и отсутствие побочных эффектов магнитотерапии, что особенно важно при характерной для ОА коморбидности [17; 62; 219].

На клинический эффект МТ при комплексной терапии пациентов с ОА указывается в работах зарубежных учёных [190; 191; 234].

Результаты многочисленных исследований показывают, что преформированные лечебные факторы занимают значительное место среди

методов лечения ОА, наиболее часто применяемой является магнитотерапия, а минимальная нагрузка на функциональные системы организма позволяет сочетать МТ с другими методами лечения [11; 82; 127; 135]. Несмотря на преимущества МТ, удобство применения, безопасность и физиологичность, вопросы патогенетического лечения ОА остаются открытыми, а разработка современных технологий в восстановительном лечении является актуальным.

1.3. Роль фармакопунктуры и биопрепаратов

В настоящее время вопросами реабилитации пациентов с суставной патологией занимаются специалисты разного профиля: ортопеды, ревматологи, геронтологи и врачи общей практики.

Развитие медицины и разработка новых подходов в лечении соматической патологии способствует снижению заболеваемости и улучшению качества жизни, однако при заболеваниях опорно-двигательного аппарата отмечается рост числа выявленных больных с хроническим течением и инвалидизацией [63; 154; 168].

Результаты масштабных исследований в развитых странах показали увеличение финансовых расходов на лечение пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в сравнении с другими соматическими заболеваниями [4; 6; 185]. Возможно, это связано с увеличением продолжительности жизни и старением населения с каждым годом, а также появлением новых лекарственных средств, разработки, изучение, производство и внедрение которых относится к затратной высокотехнологической медицине [14; 65; 242; 248].

В тоже время, на фоне современных методов лечения пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата необходимо применять и традиционные методы рефлексотерапии, доступные и не требующие больших затрат [140; 151].

На современном этапе научных исследований традиционные методы воздействия – акупунктура, акупрессура и мануальная терапия получили новое развитие [240]. Их ключевые позиции в области восстановительной медицины и

лечебные эффекты базируются на нормализующем действии импульсов от рецепторного аппарата кожи и подлежащих тканей на различных уровнях нервной системы с включением нейрогуморальных механизмов [54; 96].

В настоящее время рефлексотерапия является доступным и относительно «мягким» методом воздействия на организм. Рефлексотерапия позволяет восстановить компенсаторно-адаптационные возможности организма, что способствует повышению резистентности к повреждающим воздействиям, нормализации микроциркуляции в тканях [3; 57]. В работе Р.П. Матвеева и соавт. (2014) было показано изменение биопотенциалов биологически активных точек на фоне лечения ОАКС, которое включало назначение НПВП, хондропротекторов, антиагрегантов и физиотерапевтических процедур [64].

Основные рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR 2019) включают использование акупунктуры при лечении ОА [169]. Однако недостатком традиционной рефлексотерапии является относительно небольшой по продолжительности клинический эффект, что требует периодических повторных курсов лечения [163], в связи с чем акупунктура достаточно редко используется в качестве монотерапии [266].

С целью повышения эффективности традиционного иглоукалывания проводят: фармакопунктуру – инъекционное введение в БАТ различных лекарственных препаратов [2; 98], воздействие на БАТ с внутрисуставным введением лекарственных препаратов [80; 261] и сочетание рефлексотерапии с физиотерапией [56; 212]. При лечении остеоартрита коленного сустава Кораблёвой Н.Н. (2007) была предложена фармакопунктура в сочетании с воздействием на БАТ магнитоинфракрасного лазера [97].

Одной из основных причин трудностей лечения суставной патологии являются крайне ограниченные регенеративные возможности хрящевой ткани, поражение которой является ключевым фактором ОА [77; 88; 246; 247]. Клеточный состав хряща обновляется крайне медленно в связи с низкой митотической активностью хондроцитов, а утрата коллагена II-го типа является необратимой, что объясняет трудности в лечении и кратковременность эффекта [9; 175; 177; 207].

Несмотря на то, что ОА относится к заболеваниям, которые не имеют обратного развития и носят необратимый характер, стремление исследователей восстановить структуру хряща ведёт к поиску новых методов лечения. Ведущая роль среди рекомендуемых препаратов к использованию принадлежит биопрепаратам - средства животного происхождения, которые могут восполнить потери компонентов матрикса хряща – гликозаминогликаны: гепарансульфат, хондроитинсульфат, кератансульфат, гиалуроновая кислота, или гидролизаты коллагена, способствующие восстановлению обмена соединительнотканых волокон [79; 166; 176; 218; 230].

Из препаратов животного происхождения, получивших название симптоматические препараты замедленного действия, структурно модифицирующие хрящ (Symptomatic Slow-Active Drug in Osteoarthritis – SYSADOA), наибольшее распространение получили компоненты соединительной ткани – гиалуроновая кислота (ГК) а также хондроитина сульфат (ХС) и гликозамина сульфат (ГС). Данные препараты, являясь элементами хрящевой ткани, способствуют структурному обновлению и улучшению метаболизма, а также снижают или подавляют экспрессию цитокинов, простагландинов и маркеров деградации хряща [20; 129; 159; 180].

Согласно рекомендациям EULAR (2013) в соответствии с критериями доказательной медицины, вышеперечисленные структурно-модифицирующие препараты замедленного действия должны включаться в комплексную терапию остеоартрита [167; 169; 176; 226]. Обзоры многочисленных исследований показывают, что ХС и ГС при длительном применении снижают болевой синдром у пациентов с ОА [95; 180], однако в работе Самородской И.В. (2020) было отмечено, что «рекомендации к использованию различных профессиональных сообществ в отношении гликозаминогликан-пептидного комплексов довольно противоречивые», в частности рекомендации Американского колледжа ревматологов по применению гликозамина сульфат при остеоартрите изменились с «условно нерекомендуемого» на «условно рекомендуемое», и это объясняется клинической эффективностью различных форм глюкозамина и/или хондроитина,

что может значительно отличаться в зависимости от технологии, поэтому «полученные препараты могут различаться по биологическим эффектам, клинической эффективности и профилю безопасности» [7; 34; 122; 138; 160; 180].

Широко распространённый биопрепарат «Алфлутоп», представляющий вытяжку из морских рыб с 1996 г. используемый в РФ для лечения заболеваний суставов и позвоночника. Несмотря на определённые сложности в определении ключевого действующего компонента, было доказано, что сочетание антигиалуронидазной активности с активацией синтеза гиалуроновой кислоты, приводит к стимуляции клеточной пролиферации хондроцитов и модуляция внеклеточного освобождения TGF β в культуре хондроцитов *in vitro* [14; 41; 145; 257]. Из побочных действий препарата «Алфлутоп» исследователи отмечали усиление болей в суставах в начале лечения [128].

Основные подходы в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, особенно к фармакопунктуре, изменились, и в последние годы широко применяются локальные медикаментозные инъекции в сустав или параартикулярные ткани и был доказан позитивный эффект [1; 44; 122; 137]. Предложенные новые медицинские технологии показали минимальный побочный эффект при использовании комплексных биорегуляционных препаратов - Цель Т, Траумель С и др., данные биопрепараты состоят из нескольких компонентов растительного и минерального происхождения и действуют на разные механизмы в рамках воспалительной реакции, снижая активность воспалительных цитокинов и усиливая антиоксидантные свойства [14; 123, 108].

В настоящее время наиболее перспективным и имеющим практическое значение направлением в восстановительном лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата является разработка методов, позволяющих усилить собственный биологический потенциал к репаративной регенерации. Для борьбы с болью и улучшения функции сустава при ОА оправданно назначение комплексных биорегуляционных препаратов как монотерапия, так и при комплексном лечении, эффективность данных препаратов сравнима с НПВП и ГКС [145]. В тоже время отмечается, что биорегуляционные препараты животного происхождения могут

применяться в качестве дополнительного средства в комплексном лечении, но не альтернативы [35].

Для лечения ранней стадии остеоартрита с начала 2000 годов получили распространение внутрисуставные инъекции обогащённой тромбоцитами аутоплазмы (PRP-терапия), содержащиеся в ней факторы роста проникают в окружающие ткани и направленно воздействуют на воспалительный и регенеративный процесс [165; 170; 244; 253]. По данным ряда авторов, применение аутоплазмы показано при начальных стадиях ОАКС, но при II-III стадии заболевания эффективность снижается [9, 47, 81].

Одним из перспективных аспектов медицины является регенеративное направление. В исследованиях отмечена важная роль сосудистого русла в качестве источника трофического обеспечения регенерата и доказана прямая зависимость хода процесса регенерации от состояния микроциркуляторного русла [76; 78]. Воздействие на микроциркуляцию в патологическом очаге является перспективным путём повышения регенеративного потенциала [67; 73; 111; 148].

В последние годы за рубежом в качестве потенциальной альтернативы терапии ОА, проводятся исследования по использованию эндоплазматических везикул, выделенных из мезенхимальных стволовых клеток, благодаря их регенеративной способности. На экспериментальных моделях показано, что трофические факторы, заключенные во внеклеточные везикулы (EVs), включая экзосомы, которые могут быть важнейшим аспектом лечения ОА [199; 248].

В ряде зарубежных и отечественных исследований доказано позитивное влияние внутрисуставных инъекций аутологичной микрофрагментированной жировой ткани (стромально-васкулярная фракция – SVF) на хондроциты и протеогликаны хряща у пациентов с ОАКС [175; 178; 210; 227; 262].

Снижение регенеративного потенциала какого-либо органа связывают с его тяжёлой функциональной недостаточностью, которая сопровождается угнетением активности региональных стволовых клеток, в результате чего возможность самоиндукции восстановительного морфогенеза в тканях оказывается заблокированной, а процесс повреждения – необратимым [172; 208; 241].

В связи с этим перспективным направлением, позволяющим повысить эффективность лечения различных заболеваний, в том числе опорно-двигательного аппарата, посредством местного и системного применения, являются биоматериалы серии Аллоплант. Впервые биоматериалы Аллоплант стали применяться в офтальмохирургии в 70х годах XX века и в настоящее время получили широкое распространение в других разделах медицины (Регистрационное удостоверение № 901 от 22.07.1987г., включены в Общую классификацию биологической продукции и разрешены к клиническому применению – спецификация № 42-2-537-93 Минздрава России, регистрационный номер 056/003230 от 17.05.1993г. В состав Аллопланта входят гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, гепаран-сульфат, кератан-сульфат, хондроитин-сульфат) экстрагированные из соединительнотканых волокон, с частично разблокированными химическими связями и компоненты межклеточного матрикса. Все биоматериалы Аллоплант обладают низкой антигенностью и лишены генетической информации, что объясняет хорошую регенерацию тканей в месте введения и профилактику рубцевания [73; 75; 136].

В работах, посвящённых исследованиям процессов репаративной регенерации, показано, что сигналом к началу процесса восстановления являются продукты разрушения тканей. Поскольку воспалительные и репаративные компоненты являются единым неразрывным процессом, пролиферативная фаза воспаления едина с фазой регенерации и выделяется лишь условно [78; 118; 215]. Уникальность биоматериала Аллоплант в том, что в процессе производства первые фазы воспалительной реакции (альтерация и экссудация) смоделированы «in vitro» и поэтому позволяют организму реципиента сразу приступить к пролиферативной фазе [76; 78; 258]. Исследования «Всероссийского центра глазной и пластической хирургии» МЗ РФ г. Уфа, позволяют выделить три уровня реализации влияния биоматериала: непосредственное влияние биоматериала Аллоплант выполняющего функцию аллогенного внеклеточного матрикса, ингибирующего пролиферативную активность клеток и функцию, стимулирующие клеточную дифференциацию [72; 73; 153]; опосредованное влияние биоматериала Аллоплант, которое реализуется

через клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы и вызывает поступление моноцитов из кровеносного русла, а также их скопление в очаге введения за счёт фракций биоматериала, которые являются для них хемоаттрактантами [46; 72; 75; 259], созревание моноцитов в функционально полноценные макрофаги способствует элиминации продуктов распада клеток, экспрессию мембранных рецепторов макрофагов и секрецию монокинов, активации других клеточных популяций и восстановлению их кооперативных взаимоотношений, что обеспечивается инъекционным введением ДБМА непосредственно в очаг поражения [99; 100; 143]; системное влияние, обеспеченное пролонгированным рефлекторным воздействием ДБМА при его введении в БАТ и выражающееся в восстановлении нейрогуморальных механизмов гомеостаза [5; 71; 74; 98; 101].

С учетом вышеизложенного, уточнение ключевых звеньев патогенеза развития ОА, таких как изменения СРО, иммунного статуса и нарушение микроциркуляции позволит оптимизировать вопросы медицинской реабилитации. На необходимость разработки высокоэффективного метода лечения с высоким профилем безопасности указывает характерная для ОАКС коморбидность и взаимосвязь с возраст-ассоциированной патологией [19; 150; 152; 183]. Изучение клинической эффективности фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант у пациентов с ОАКС позволит использовать полученные результаты в комплексе восстановительного лечения. Данное исследование имеет как научное, так и прикладное значение.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Представленное клиническое исследование основано на анализе результатов лечения 124 пациентов с первичным остеоартритом коленного сустава I – II стадии по J.H.Kellgren-J.S.Lawrens, наблюдавшихся в научно-исследовательском лечебно-оздоровительном центре «Здоровье и Долголетие» г.Уфа в период с 2017 по 2021 г.г. В работе использовали дизайн открытого простого рандомизированного проспективного исследования (рисунок 1).

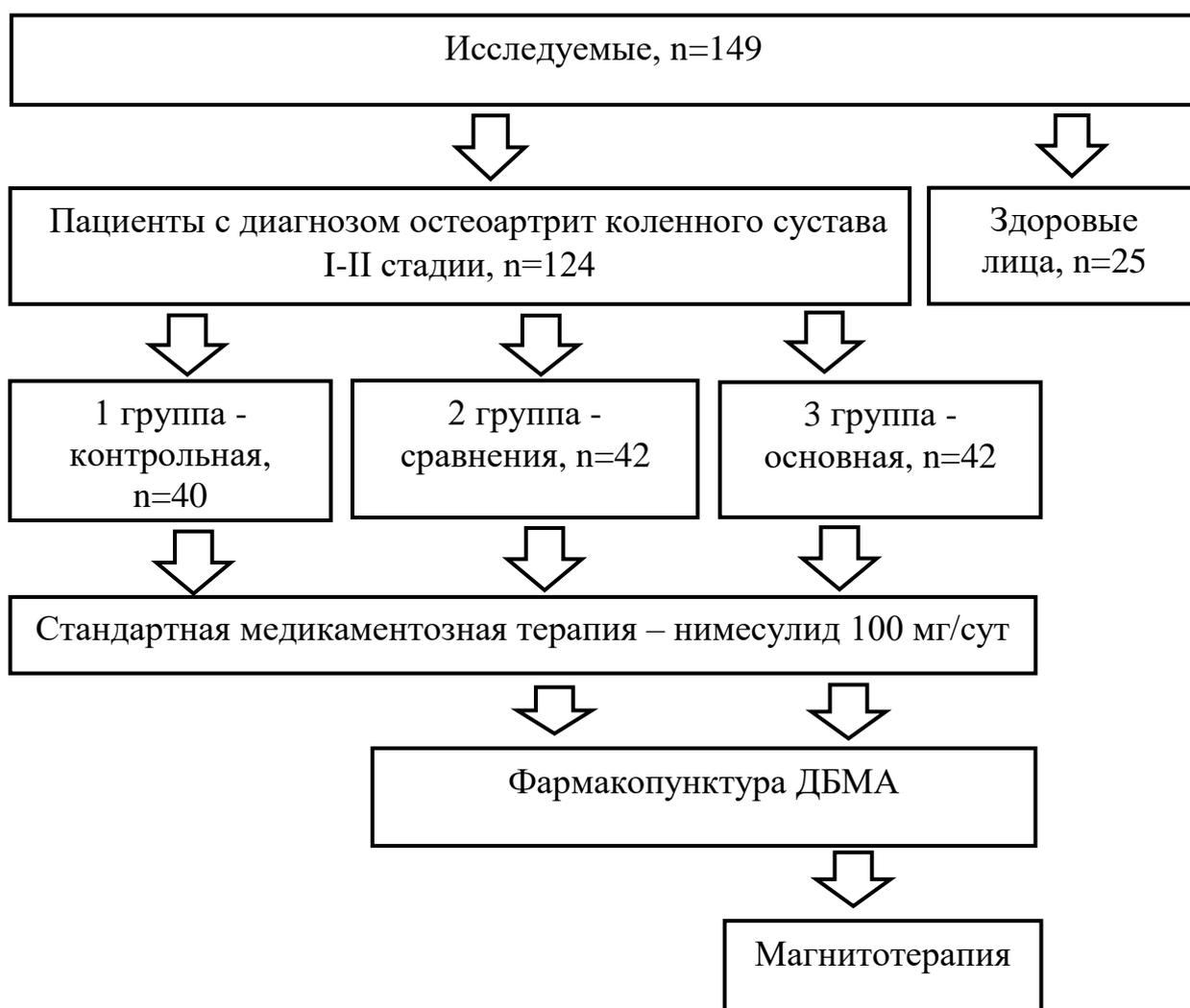


Рисунок 1. Дизайн исследования

Диагноз остеоартрит коленного сустава I – II стадии устанавливали согласно Федеральным клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России «Клинические рекомендации «Остеоартрит» (2013), утверждённым Ассоциацией ревматологов России 05.10.2013 г.; рентгенологические изменения определяли согласно классификации J.H.Kellgren-J.S.Lawrens, предложенной в 1957 г. и утверждённой ВОЗ в 1961 г. [120; 133].

Клинические исследования по оценке эффективности диспергированного биоматериала Аллоплант у пациентов с остеоартритом коленного сустава проводились с соблюдением требований Хельсинской декларации (Хельсинки - 1964, Форталеза - 2013), и были одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» от 14.11.2018 г.

У всех исследуемых было получено подписанное информированное согласие, соответствующее требованиям действующего законодательства № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об охране здоровья граждан» и № 86-ФЗ от 22 июня 1998 г. «О лекарственных средствах».

Критерии включения в исследование:

- пациенты обоего пола в возрасте от 40 до 65 лет включительно;
- верифицированный диагноз односторонний остеоартрит коленного сустава I – II рентгенологической стадии по J.H.Kellgren-J.S.Lawrens;
- болевой синдром ≥ 4 балла при ходьбе по ВАШ;
- отсутствие или недостаточная эффективность проведённого ранее лечения;
- добровольное информированное согласие на лечение и повторные обследования в течение 6 месяцев.

Критерии исключения из исследования:

- односторонний остеоартрит коленного сустава III – IV рентгенологической стадии по J.H.Kellgren-J.S.Lawrens;
- двусторонний остеоартрит коленного сустава;
- болевой синдром < 4 баллов при ходьбе по ВАШ;
- индекс массы тела ИМТ ≥ 35 ;
- внутрисуставные инъекции в течение 6 месяцев до включения в исследование;

- наличие системных аутоиммунных и инфекционных заболеваний;
- сопутствующая патология внутренних органов в стадии декомпенсации;
- неопластические процессы;
- неадекватность оценки своего состояния и психические расстройства.

2.2 Характеристика собственного клинического материала

Было обследовано 124 пациентов с диагнозом остеоартрит коленного сустава (ОАКС) I – II стадии в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст $57,6 \pm 3,4$ года), из них мужчин 34 (27,4%), женщин 90 (72,6%), индекс массы тела составил $29,8 \pm 1,7$, продолжительность заболевания $8,8 \pm 2,5$ лет, до этого не лечились или демонстрировали недостаточную эффективность ранее проводимой терапии и низкую приверженность к лечению.

Диагноз односторонний остеоартрит коленного сустава I–II рентгенологической стадии по J.H.Kellgren-J.S.Lawrens верифицировали согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению остеоартроза «Клинические рекомендации «Остеоартрит» (2013) [133].

Для решения поставленной цели – повысить эффективность комплексного подхода к лечению остеоартрита коленного сустава I – II стадии с применением фармакопунктуры диспергированным биоматериалом Аллоплант, исследуемые были разделены на три группы методом простой рандомизации, сопоставимые по клинико-функциональным характеристикам:

1 группа – контрольная (n=40), пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, соответственно Клиническим рекомендациям МЗ России (2021) – нимесулид 100 мг, 1 раз в сутки, после еды, в течение 3 недель, представляющий собой нестероидный противовоспалительный препарат из группы селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), характеризующийся лучшей переносимостью и отсутствием побочного действия на желудочно-кишечный тракт и почки [24; 29; 94; 233; 264].

2 группа – сравнения (n=42), дополнительно к стандартной медикаментозной терапии применяли фармакопунктурное введение диспергированного биоматериала Аллоплант (ДБМА).

В состав ДБМА входят гликозаминогликаны и компоненты межклеточного матрикса с низкой антигенностью, а в основе лечебных эффектов лежит привлечение клеток макрофагального и фибропластического ряда, увеличение суммарной площади капилляров и стимуляция репаративной регенерации [72; 75; 78; 99]. Фармакопунктура биоматериалом Аллоплант способствует восстановлению нейрогуморальных механизмов регуляции и позволяет целенаправленно воздействовать на органы мишени [5; 71; 74; 78; 98]. Биоматериалы серии Аллоплант включены в Общую классификацию биологической продукции и разрешены к клиническому применению – спецификация № 42-2-537-93 Минздрава России, регистрационный номер 056/003230 от 17.05.1993г. Производство и реализация ДБМА в стерильных запечатанных флаконах делает удобным его хранение и последующее использование (рисунок 2).



Рисунок 2. Диспергированный биоматериал Аллоплант для фармакопунктурного введения

Методика фармакопунктурного введения биоматериала Аллоплант

Для проведения фармакопунктуры пациентам с ОАКС использовали 50 мг сухого ДБМА (1 флакон), который разводили на 10 мл физиологического раствора и вводили *ex tempore* по 1,0 мл в биологически активные точки (БАТ) подкожно, с использованием инъекционных игл 25G – 27G. В первую очередь воздействовали на БАТ общего рефлекторного действия – одинарную точку Т 14 (да-чжуй) и симметричные точки на обеих руках GI 11 (цюй-чи), эффективные при лечении заболеваний, связанных с «избытком жара» и обладающие выраженной иммуномодулирующей направленностью (рисунок 3).



Рисунок 3. Фармакопунктурное воздействие на точки Т 14 (да-чжуй) и GI 11 (цюй-чи) биоматериалом Аллоплант

Далее воздействовали на важнейшую общеукрепляющую и профилактическую точку общего рефлекторного действия – Е 36 (цзу-сан-ли), стимуляция которой обеспечивает повышение жизненных сил и сопротивляемости организма. Инъекции проводили симметрично на обеих ногах, сначала задействовали БАТ контралатеральной, здоровой стороны, и затем БАТ на стороне поражённого сустава (рисунок 4).



Рисунок 4. Фармакопунктура в точку Е 36 (цзу-сан-ли)

Далее воздействовали на БАТ местного рефлекторного действия – локальные точки в проекции поражённого коленного сустава: в одинарные точки РС 156 (хэ-дин), РС 160 (ляо-ляо), VB33 (цзу-ян-гуань) и в симметричные точки РС 145 (ци-ян), схематично представленные на рисунке 5.

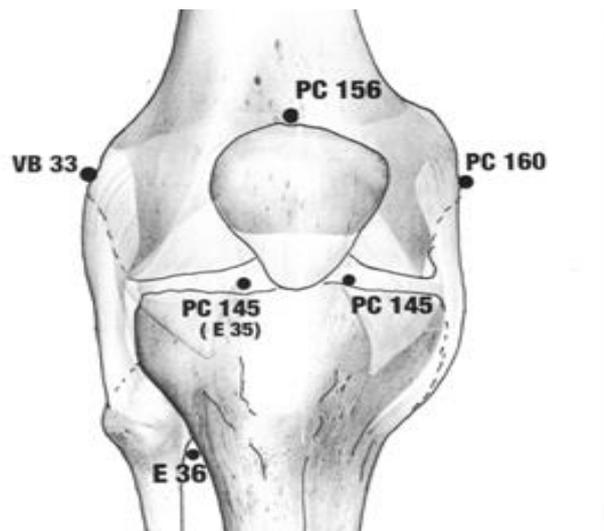


Рисунок 5. БАТ в проекции коленного сустава общего (Е 36), и местного (РС 156, РС 160, VB33, РС 145) рефлекторного действия

После фармакопунктуры пациентам с ОАКС рекомендовали в течение 1 суток уменьшить осевую нагрузку на коленный сустав. Курс лечения составил 10 процедур через день, инъекции проводили в условиях процедурного кабинета с соблюдением всех правил асептики и антисептики. Топография и название БАТ изложены по литературным данным Самосюк И.С. (2004) [115] и представлены в таблице 1.

Таблица 1

Биологически активные точки, использованные для лечения пациентов с остеоартритом коленного сустава

БАТ	Топография
Т 14 да-чжуй	Между остистыми отростками VII шейного и I грудного позвонков
GI 11 цюй-чи	На середине расстояния между лучевым краем кожной складки локтевого сгиба и наружным надмыщелком плечевой кости при сгибании руки в локте
Е 36 цзу-сан-ли	На 1 цунь кнаружи от переднего края большеберцовой кости, на 3 цуня ниже нижнего края надколенника
РС 156 хэ-дин	Над серединой верхнего края надколенника
РС 160 ляо-ляо	На наиболее выступающей части медиального надмыщелка бедренной кости
VB 33 цзу-ян-гуань	Уровень середины надколенника, кзади и кверху от латерального надмыщелка бедренной кости, во впадине кпереди от сухожилия двуглавой мышцы бедра
РС 145 ци-ян	Две точки по обе стороны собственной связки надколенника

3 группа – основная (n=42), на фоне стандартной медикаментозной терапии дополнительно применяли фармакопунктуру ДБМА в комплексе с магнитотерапией по методике, предложенной диссертантом, патент РФ № 2717345 от 19.11.2019 [102].

Методика проведения низкочастотной магнитотерапии

Магнитотерапию (МТ) осуществляли низкочастотным импульсным магнитным полем на аппарате «Алимп - 1» (производство ГП «Новатор», Украина, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011/11074 от 18.11.2011г.) на область коленного сустава, длительностью импульсов 12,5 мс, с частотой следования 100 Гц и амплитудой магнитной индукции 100% – 5 мТл, в течение 15 минут, ежедневно, 15 процедур (рисунок 6).

В дни, когда магнитотерапия совпадала с фармакопунктурой, воздействие магнитным полем проводили непосредственно после фармакопунктуры.



Рисунок 6. Проведение низкочастотной магнитотерапии на аппарате «Алимп-1»

Повторные исследования проводились после курса лечения и в отдалённом периоде (через 6 месяцев). Для определения референтных значений было обследовано 25 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, из них мужчин 9 (36%), женщин – 16 (64%), средний возраст $56,6 \pm 4,9$ лет, индекс массы тела $26,6 \pm 3,4$.

2.3 Методы исследования

В соответствии с планом исследования у пациентов с ОАКС изучались параметры, характеризующие симптомокомплекс при ОАКС: боль при ходьбе и в покое, наличие скованности и явлений синовита, степень функциональных нарушений и опороспособности, ограничение объема активных и пассивных движений в коленном суставе.

При исследовании биомеханических показателей коленного сустава анализировали интенсивность и динамику болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в покое и при ходьбе, функциональную активность по индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) и также по альгофункциональному индексу Лекена для коленного сустава. Объем движений в коленном суставе оценивали с помощью ортопедического гониометра по показаниям в крайних точках сгибания и разгибания.

Рентгенологические изменения оценивали по J.Kellgren-J.Lawrens, обследование проводили на аппарате «RFM-525HF», 2012 г., производство "Медоника Ко. Лтд.", Республика Корея, Medonica Co., Ltd., регистрационное удостоверение № ФС 2011/09784 от 25.05.2011 г.

Оценивали состояние свободнорадикального окисления по содержанию продуктов перекисного окисления липидов (ППОЛ): по уровню первичных, вторичных и конечных продуктов методом спектрофотометрии липидных экстрактов по Волчегорскому И. А. и соавт. (2000), уровень малонового диальдегида - по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК) в плазме крови по Карпищенко А.И. (1999) с помощью набора реактивов «ТБК-АГАТ» (ООО «АГАТ – МЕД», Россия). Состояние антиоксидантной защиты оценивали путем определения активности каталазы по Королук М.А и соавт., (1988), активность глутатионпероксидазы (ГП) с помощью набора RANSEL Glutathione peroxidase (Randox Laboratories Ltd., США).

Иммунологическое состояние оценивали по уровню клеточного и гуморального иммунитета. Уровень Т-лимфоцитов и их субпопуляций (Т-хелперы,

T-цитотоксические/супрессоры) определяли с использованием набора МКА «Статус» научно-производительного центра «МедБиоСпектр» (Россия, г.Москва).

Уровень цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-4) определяли методом твердофазного ИФА с использованием реактивов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, г.Новосибирск).

Микроциркуляторное русло исследуемых с ОАКС изучали при помощи лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), для непосредственной оценки состояния микроциркуляции в области поражённого сустава. Применяли компьютеризированный лазерный анализатор капиллярного кровотока ЛАКК-02, 2005г., производство ООО Научно-производственное предприятие «ЛАЗМА», Россия, г.Москва, регистрационное удостоверение МЗРФ №29/030200703/5555 03 от 11.09.2003 г. Измерение проводили в положении сидя, в области нижнего полюса надколенника, в проекции собственной связки надколенника.

Оценку общего состояния микроциркуляции анализировали по следующим параметрам: уровень средней тканевой перфузии (М), отражающей величину среднего потока крови за время регистрации, измеряли в перфузионных единицах (пф.ед.); среднее квадратичное отклонение (СКО), характеризующее изменчивость микроциркуляции (измеряли в пф.ед.) и анализировали коэффициент вариации (КВ), который определяет соотношение между перфузией ткани и величиной её изменчивости, измеряли в процентах и высчитывали по формуле $КВ = СКО/М \times 100\%$.

Амплитудно-частотные характеристики активных механизмов регуляции оценивали в следующих частотных диапазонах: ALF – низкочастотные ритмы, обусловленные активностью эндотелиальных клеток; ANF – дыхательные ритмы, возникающие вследствие усиления венозного оттока при вдохе; ACF – сердечные ритмы, обусловленные колебаниями пульсовой волны со стороны артерий. Медленные колебания (ALF) являются факторами активного, а быстрые и пульсовые (ANF и ACF) – факторами пассивного механизма регуляции кровотока.

Из активных механизмов регуляции сосудистого тонуса оценивали миогенный, нейрогенный компоненты и их соотношение - показатель шунтирования (ПШ), который характеризует относительную долю шунтового

ненутритивного кровотока в микроциркуляторном русле и вычисляли по формуле $ПШ = МТ/НТ$.

В качестве интегральной характеристики соотношения механизмов активной и пассивной модуляций кровотока определяли ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции по формуле $A_{maxLF}/(A_{maxHF}+A_{maxCF})$.

Общая оценка эффективности проведённого лечения пациентов с ОАКС как «значительное улучшение» определялась по отсутствию или минимизации жалоб, снижению интенсивности болевого синдрома на 70% и более, уменьшению дозы НПВП на 1/2 от стартовой или полному отказу от НПВП [17]. Критерий «улучшение» отмечали при уменьшении клинических проявлений: снижение болевого синдрома на 50% и более и дозы НПВП до 1/2 от стартовой. «Незначительное улучшение» – при снижении интенсивности болевого синдрома менее 50% от исходного, уменьшение НПВП менее 1/3 от стартовой дозы. Результаты лечения «без эффекта» оценивали при отсутствии динамики у пациентов с ОАКС и как «ухудшение» – при отрицательной динамике.

2.4 Статистическая обработка результатов исследования

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica for Windows версии 10.0, русская версия (StatSoft, США). Результаты в выборках с нормальным распределением представлены как $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка (ошибка средней арифметической), в выборках с не нормальным законом распределения – в виде медианы и квартилей $Me [Q1; Q3]$. Анализ различий в связанных выборках (до и после лечения) проводили по критерию Вилкоксона, в независимых выборках – по критерию Манна-Уитни. Достоверность различий определяли с помощью t -критерия Стьюдента, уровнем статистической значимости нулевой гипотезы (p) при всех межгрупповых сравнениях считали различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА

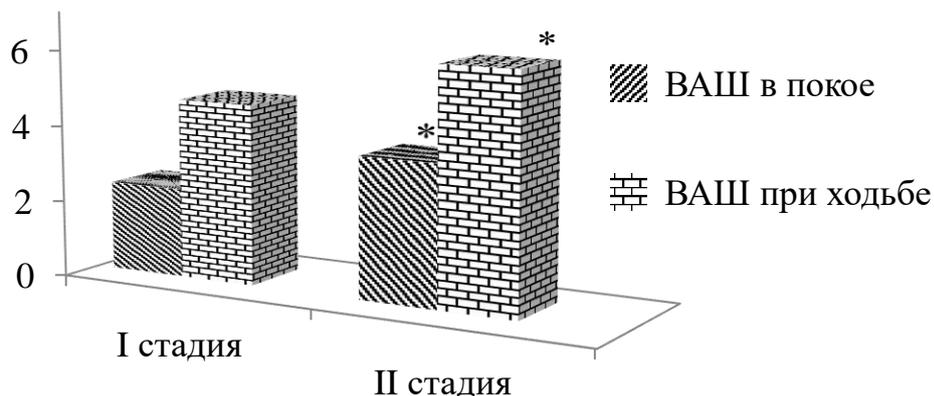
3.1 Особенности клинико-функциональных нарушений

Для оценки исходного уровня состояния здоровья пациентов с остеоартритом коленного сустава (ОАКС) был проведён анализ клинических и функциональных изменений у исследуемых с применением инструментальных методов ортопедической диагностики [15; 265].

Рентгенологическое обследование коленного сустава у исследуемых ОАКС стоя в переднезадней и боковой проекциях показало деструктивно-дистрофические изменения. При I рентгенологической стадии по J.Kellgren–J.Lawrence выявляли незначительное сужение суставной щели и начальные признаки формирования остеофитов на возвышающихся суставных поверхностях поражённого сустава – 47 (37,9%), а при II стадии заболевания - характерные изменения в виде умеренного сужения суставной щели, субхондрального остеосклероза и единичных остеофитов – у 77 (62,1%) исследованных.

Все исследуемые ОАКС I стадии (n=47) и II стадии (n=77) по J.Kellgren–J.Lawrens предъявляли жалобы на боли в коленном суставе – 124 (100%), интенсивностью от слабых, кратковременных до умеренно выраженных и более длительных, возникающих преимущественно после физических нагрузок, помимо болевого синдрома отмечали скованность, ограничение сгибания и снижение функциональных возможностей коленного сустава в повседневной деятельности.

Исходно у пациентов с ОАКС I стадии заболевания интенсивность боли в коленном суставе в покое по ВАШ была $2,32 \pm 0,31$ балла, при ходьбе $4,72 \pm 0,24$ балла, у пациентов с ОАКС при II стадии заболевания боль в покое по ВАШ составила $3,68 \pm 0,45$ балла, и при ходьбе $6,13 \pm 0,72$ балла (рисунок 7).



* $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к пациентам с остеоартритом коленного сустава I стадии

Рисунок 7. Интенсивность болевого синдрома по шкале «ВАШ» у пациентов с ОАКС I и II стадии (баллы)

Суммарный индекс Лекена у пациентов с ОАКС исходно при I стадии составил $5,16 \pm 0,37$ балла, при II стадии заболевания $6,22 \pm 0,34$ балла.

Анализ индекса WOMAC показал, что уровень боли в коленном суставе у пациентов с ОАКС I стадии заболевания был $6,9 \pm 0,6$ балла, и при II стадии $8,3 \pm 0,8$ балла; скованность в коленном суставе $5,1 \pm 0,5$ балла и $6,2 \pm 0,7$ балла, нарушение функции коленного сустава $33,7 \pm 2,4$ балла и $45,6 \pm 4,1$ балла, уровень суммарного индекса WOMAC $45,7 \pm 4,5$ балла и $60,2 \pm 3,7$ балла соответственно (таблица 2).

Таблица 2

Функциональный индекс WOMAC у пациентов с остеоартритом коленного сустава I и II стадии (баллы)

Показатели	Боль	Скованность	Функциональная несостоятельность	Суммарный индекс
I стадия (n=47)	$6,9 \pm 0,7$	$5,1 \pm 0,6$	$33,7 \pm 2,4$	$45,7 \pm 4,5$
II стадия (n=77)	$8,3 \pm 0,8$	$6,2 \pm 0,7$	$45,6 \pm 4,1^*$	$60,2 \pm 3,7^*$

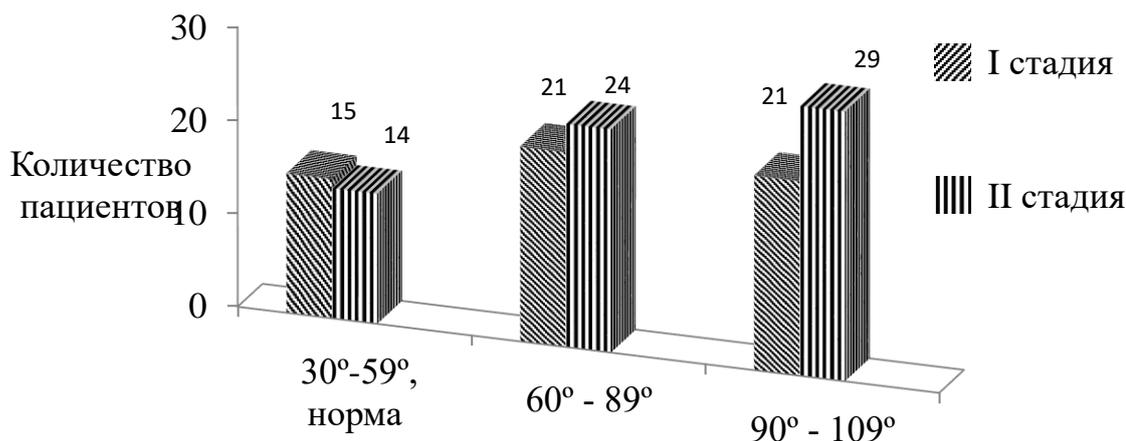
* $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к пациентам ОАКС I стадии

Представленные данные анализа функционального индекса WOMAC у пациентов с ОАКС I и II стадии по J.Kellgren-J.Lawrence (1957) указывают, что

результаты исследования по уровню «боль» и «скованность» сопоставимы ($p>0,05$), значимые различия были по уровню «функциональная несостоятельность» и «суммарный индекс» ($p=0,003$), и более выраженные изменения наблюдались при II стадии заболевания. Установлена положительная корреляция: уровня боли по ВАШ с показателем скованности WOMAC ($r=0,56$, $p=0,003$), с нарушением функции WOMAC ($r=0,72$, $p=0,003$), и суммарного индекса WOMAC с альгофункциональным индексом Лекена ($r=0,93$, $p=0,001$).

Определение амплитуды движений в коленном суставе здоровых лиц выявило значение угла сгибания в коленном суставе в диапазоне от 30° до 59° , что соответствует возрастной норме. Определение амплитуды движений в коленном суставе исходно показало, что или амплитуда сгибания, соответствующая норме (отсутствие ограничения сгибания) было у 15 (12,1%) пациентов с ОАКС I стадии, и 14 (11,3%) – при II стадии заболевания; незначительное ограничение сгибания, в диапазоне от 60° до 89° – у 21 (16,9%) и 24 (19,4%); умеренное ограничение сгибания, в диапазоне от 90° до 109° – у 21 (19,9%) и 29 (23,4%) соответственно; значительного ограничения сгибания (амплитуда сгибания 110° и выше) – не выявлено. Как видно из представленных данных, более выраженное ограничение движения отмечалось у пациентов с ОАКС II стадии (рисунок 8).

Корреляционный анализ клинико-функциональных данных у пациентов с ОАКС показал высокую прямую связь рентгенологических изменений коленного сустава с возрастом $r=0,763$ ($p=0,002$) и длительностью заболевания $r=0,842$ ($p=0,001$), что согласуется с литературными данными, выявлена прямая корреляция уровня боли по ВАШ и степенью ограничения движений коленного сустава $r=0,685$ ($p=0,014$), по мнению многих исследователей, это обусловлено рефлекторным синдромом, изменениями суставной капсулы и хроническим воспалительным процессом периартикулярных тканей [33, 75, 171, 197].



Амплитуда сгибания в коленном суставе (в градусах)

Рисунок 8. Оценка амплитуды сгибания коленного сустава у пациентов с остеоартритом коленного сустава I и II стадии

Полученные результаты исследования пациентов с ОАКС указывают, что на фоне болевого синдрома уже на ранних стадиях заболевания наблюдается снижение функциональных возможностей коленного сустава.

3.2 Изменение свободно-радикального окисления

При хронических воспалительных процессах опорно-двигательного аппарата многие авторы отмечали усиление свободно-радикального окисления (СРО) в клетках и межклеточном пространстве, что может вызывать деградацию экстрацеллюлярного матрикса и ослабление репаративных возможностей хрящевой ткани [13; 76; 124].

Свободные радикалы, которые образуются в организме, оказывают разрушительное действие на все структуры клеток, но в первую очередь на липиды плазматических мембран.

Для уточнения данного вопроса нами было изучено содержание продуктов перекисного окисления липидов (ППОЛ) в сыворотке крови пациентов с ОАКС I и II стадии: первичных – диеновых конъюгатов (ДК), вторичных – малонового

диальдегида (МД), конечных – шиффовых оснований (ШО) и активность ферментов антиоксидантной защиты – каталазы (КТ) и глутатионпероксидазы (ГП), данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

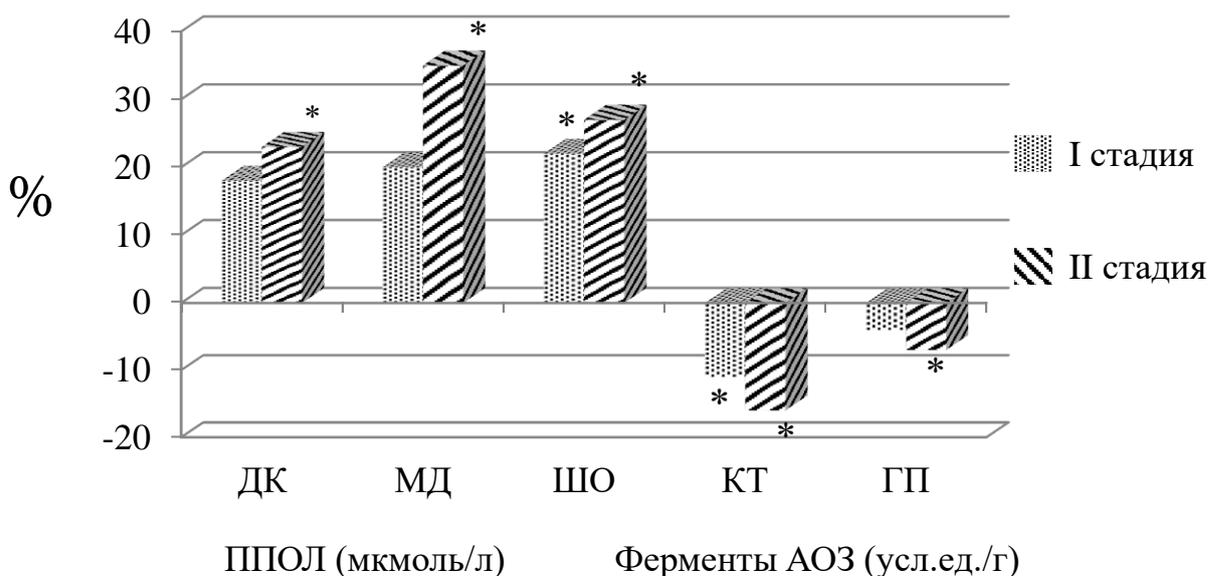
Состояние свободно-радикального окисления у пациентов с остеоартритом коленного сустава I и II стадии (M±m)

Показатели	Здоровые лица (n=25)	Пациенты с ОАКС	
		I стадия (n=47)	II стадия (n=77)
ДК, мкмоль/л	3,11±0,16	3,67±0,12*	3,83±0,15*
МДА, мкмоль/л	1,13±0,08	1,35±0,07*	1,52±0,12*
ШО, мкмоль/л	0,32±0,01	0,39±0,02*	0,44±0,03*
КТ, усл.ед./г	16,3±0,8	14,5±1,3*	13,7±1,2*
ГП, усл.ед./г	68,4±4,3	65,7±3,4	63,5±4,1*

*p < 0,05 – достоверность различий по отношению к группе здоровых лиц

Анализ исходного уровня продуктов перекисного окисления липидов у исследуемых ОАКС показал значимое увеличение уровня диеновых конъюгатов при I стадии заболевания на 18,0% (p=0,015) и при II стадии заболевания на 23,2% (p=0,007), малонового диальдегида на 19,5% (p=0,01) и 34,5% (p=0,003) и шиффовых оснований на 21,9% (p=0,008) и 27,3% (p=0,005), соответственно, в сравнении с уровнем ППОЛ здоровых лиц.

Оценка состояния свободно-радикального окисления у пациентов с ОАКС I и II стадии по активности ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) выявила снижение исходного уровня каталазы (КТ) при I стадии заболевания на 11,0% (p=0,004), при II стадии на 16,0% (p=0,009) и глутатионпероксидазы (ГП) на 3,9% (p=0,05) и 7,2% (p=0,004) соответственно (рисунок 9).



* $p < 0,01$ – достоверность различий по отношению к здоровым лицам

Рисунок 9. Состояние свободно-радикального окисления у пациентов с остеоартритом коленного сустава I и II стадии

Результаты исследования исходного состояния свободно-радикального окисления у пациентов с ОАКС I-II стадии заболевания показали угнетение активности ферментов антиоксидантной защиты и повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов уже на ранних стадиях патологического процесса, что указывает на роль биохимических изменений в механизмах деструкции хондроцитов, межклеточного матрикса и коллагеновых волокон хряща при остеоартрите.

3.3 Состояние иммунного статуса

Для разработки новых медицинских технологий в лечении опорно-двигательного аппарата большое значение имеет состояние клеточного и гуморального звена иммунитета.

Анализ результатов иммунологического обследования пациентов с ОАКС показал повышение общего числа лейкоцитов при I стадии заболевания на 13,7%

($p=0,05$), при II стадии на 14,5% ($p=0,05$), лимфоцитов - на 32,4% ($p=0,025$) и 35,2% ($p=0,021$) соответственно, по сравнению с показателями здоровых лиц (таблица 4).

Таблица 4

Иммунологический статус пациентов с остеоартритом коленного сустава I и II стадии, M [Q1; Q3]

Показатели	Здоровые лица (n=25)	Пациенты ОАКС	
		I стадия (n=47)	II стадия (n=77)
Лейкоциты, $10^9/л$	6,43 [5,81; 7,35]	7,31 [6,28; 8,34]	7,36 [6,34; 8,42]
Лимфоциты, $10^9/л$	1,82 [1,56; 2,14]	2,4* [1,71; 2,94]	2,46* [1,74; 2,95]
Т-лимфоциты (CD3+), %	72,74 [66,34; 77,49]	69,14 [63,68; 75,17]	68,52 [62,34; 75,12]
Т-хелперы (CD4+), %	43,22 [36,27; 47,50]	47,85* [42,73; 50,40]	48,17* [43,84; 51,68]
Т-цитотоксические лимфоциты (CD8+), %	23,63 [15,87; 27,35]	22,27 [18,39; 29,64]	21,46 [17,10; 27,38]
ИРИ, ед	1,86 [1,51; 2,18]	2,15* [1,78; 2,37]	2,24* [1,95; 2,42]
В-лимфоциты (CD19+), %	10,62 [6,76; 17,25]	12,64* [7,15; 18,63]	12,82* [7,17; 19,68]
Натуральные киллеры (NK), %	14,84 [12,86; 15,14]	12,12 [10,87; 14,71]	11,91* [10,54; 14,42]
Фагоцитарный показатель, %	56,42 [54,25; 59,13]	65,61* [62,25; 69,12]	69,35* [65,04; 72,58]
Фагоцитарное число	6,40 [5,98; 6,72]	5,74* [5,35; 6,22]	5,37* [4,83; 6,29]
НСТ-тест спонтанный, %	16,33 [14,06; 15,04]	22,90* [21,17; 26,74]	25,02* [23,03; 27,84]
НСТ-тест индуцированный, %	47,22 [43,57; 51,45]	53,63* [49,46; 56,94]	55,41* [48,87; 59,36]
IgA, г/л	2,42 [2,10; 2,83]	1,94* [1,68; 2,44]	1,85* [1,63; 2,53]
IgM, г/л	0,98 [0,81; 1,26]	1,17 [0,86; 1,34]	1,22* [0,85; 1,47]
IgG, г/л	12,62 [11,79; 12,88]	14,45 [12,76; 15,95]	14,77 [12,54; 16,11]
ЦИК, о.е.	34,38 [30,48; 41,23]	57,50* [52,38; 66,08]	58,21* [51,26; 67,70]

* $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к здоровым лицам

Изучение качественного состава субпопуляций лимфоцитов у пациентов с ОАКС I и II стадии показало снижение Т-лимфоцитарного звена (CD3+) на 4,9% (p=0,06) и 5,8% (p=0,05); цитотоксических лимфоцитов (CD8+) на 5,8% (p=0,06) и 9,9% (p=0,057); натуральных килеров (NK-клеток) на 18,8% (p=0,051) и 19,7% (p=0,045); повышение Т-хелперов (CD4+) на 10,7% (p=0,009) и 11,5% (p=0,005); иммуно-регуляторного индекса (ИРИ) на 15,6% (p=0,007) и 20,4% (p=0,005) соответственно, по отношению к здоровым лицам, что указывает на субпопуляционный дисбаланс Т – лимфоцитов.

Анализ показателей фагоцитарной активности исследуемых показал увеличение фагоцитарного показателя на 16,3% (p=0,03) и 22,9% (p=0,013), уменьшение фагоцитарного числа на 10,3% (p=0,015) и 16,1% (p=0,012), усиление спонтанного НСТ-теста на 40,2% (p=0,003) и 53,2% (p=0,002) и индуцированного НСТ-теста на 13,6% (p=0,013) и 17,3% (p=0,01) соответственно, в сравнении с группой здоровых лиц, но статистически значимых различий между I и II стадией заболевания не было выявлено.

Анализ иммунологического состояния пациентов с ОАКС показал усиление фагоцитарного звена иммунитета наряду со снижением поглотительной активности фагоцитов, что свидетельствует о хронизации воспалительного процесса.

Нами было также проведено исследование гуморального звена иммунитета у исследуемых, которое показало повышение уровня В-лимфоцитарного звена, так при I стадии заболевания уровень субпопуляции CD3-CD19+ был выше на 19,0% (p=0,041) и при II стадии на 20,7% (p=0,019), в сравнении с показателями иммунограммы группы здоровых лиц.

Анализ уровня иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у пациентов с ОАКС I и II стадии выявил снижение сывороточного IgA на 19,8% (p=0,044) и 23,6% (p=0,038); повышение уровня IgM на 19,4% (p=0,05) и 24,5% (p=0,04); IgG на 14,5% (p=0,056) и 17,0% (p=0,052) соответственно, в сравнении с показателями группы здоровых лиц, но эти изменения были в пределах возрастной нормы.

Изучение уровня ЦИК показало значимое увеличение на 67,6% ($p=0,003$) и 69,3% ($p=0,001$) соответственно, в сравнении с группой здоровых исследуемых.

Сравнительная оценка данных иммунологического обследования пациентов с ОАКС не выявила значимых различий между I и II стадией заболевания.

Известно, что в иммунной системе все компоненты взаимосвязаны и должны находиться в состоянии равновесия. Результаты исследования Т-звена иммунитета, имеющего механизм функций контроля, показали преобладание субпопуляции Т-хелперов (CD4+) и снижение цитотоксических клеток (CD8+).

Выявленные изменения у пациентов с ОАКС указывают на дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета со снижением выработки регуляторных клеток, и активацию В-звена иммунитета с увеличением субпопуляции CD19+ и продукции IgM и IgG, что свидетельствует о наличии хронического воспалительного процесса (таблица 4).

Учитывая современные представления о роли иммунного ответа в формировании патогенетических механизмов при остеоартрите, в частности особой роли цитокинов, нами был проведён анализ цитокинового профиля в сыворотке крови пациентов с ОАКС, который показал повышение уровня провоспалительных цитокинов в сравнении со значениями группы здоровых лиц (таблица 5).

Таблица 5

Цитокиновый профиль пациентов с остеоартритом коленного сустава I и II стадии, М [Q1; Q3]

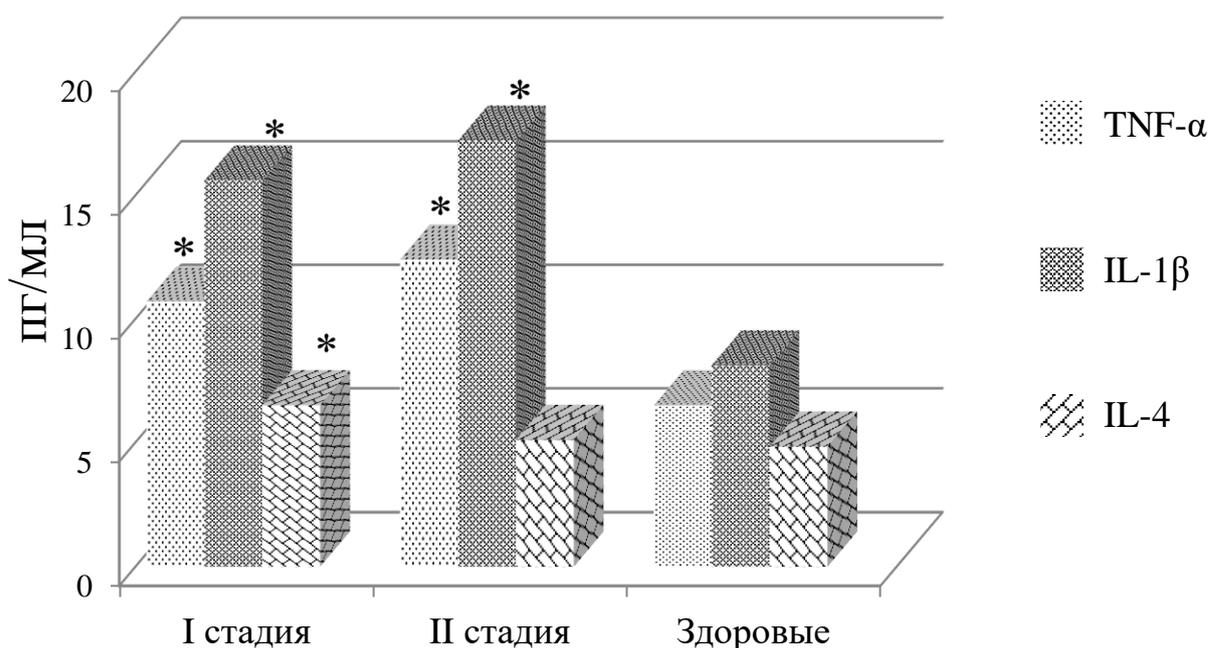
Показатели	Здоровые лица (n=25)	Пациенты с ОАКС	
		I стадия (n=47)	II стадия (n=77)
TNF α , пг/мл	6,50 [6,11; 7,86]	10,71 [10,23; 11,14] *	12,43 [11,54; 12,89]
IL-1 β , пг/мл	8,12 [7,71; 8,45]	15,63 [14,57; 15,85] *	17,22 [15,71; 17,97] *
IL-4, пг/мл	4,83 [2,63; 5,90]	6,07 [4,41; 6,87]	5,40 [3,92; 6,42]

* $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к здоровым лицам

У исследуемых ОАКС фактор некроза опухоли ($\text{TNF-}\alpha$) при I стадии заболевания был выше на 84,5% ($p=0,002$) и при II стадии на 113,8% ($p=0,001$), интерлейкин- 1β ($\text{IL-1}\beta$) также был увеличен на 92,6% ($p=0,004$) и 112,3% ($p=0,001$) соответственно, по сравнению с группой здоровых лиц.

Уровень цитокина интерлейкин-4 (IL-4), который ингибирует синтез металлопротеаз, также был повышен: при I стадии ОАКС на 35,4% ($p=0,017$), при II стадии - на 21,3% ($p=0,013$), в сравнении с профилем цитокинов здоровых лиц, что может быть связано с большей активностью воспалительного процесса у исследуемых ОАКС II стадии.

Полученные данные свидетельствуют об изменении цитокинового профиля сыворотки крови пациентов с ОАКС, и указывают на преобладание цитокинов воспалительной направленности, что способствует угнетению репаративных процессов и прогрессированию разрушения хрящевой ткани сустава (рисунок 10).



* $p < 0,01$ – достоверность различий по отношению к здоровым лицам

Рисунок 10. Цитокиновый профиль пациентов с остеоартритом коленного сустава I и II стадии

Корреляционный анализ у пациентов с ОАКС I-II стадии выявил слабую положительную взаимосвязь между уровнем диеновых конъюгатов и ИЛ-1 β у здоровых лиц $r=0,217$ ($p=0,002$) представленную на рисунке 11.

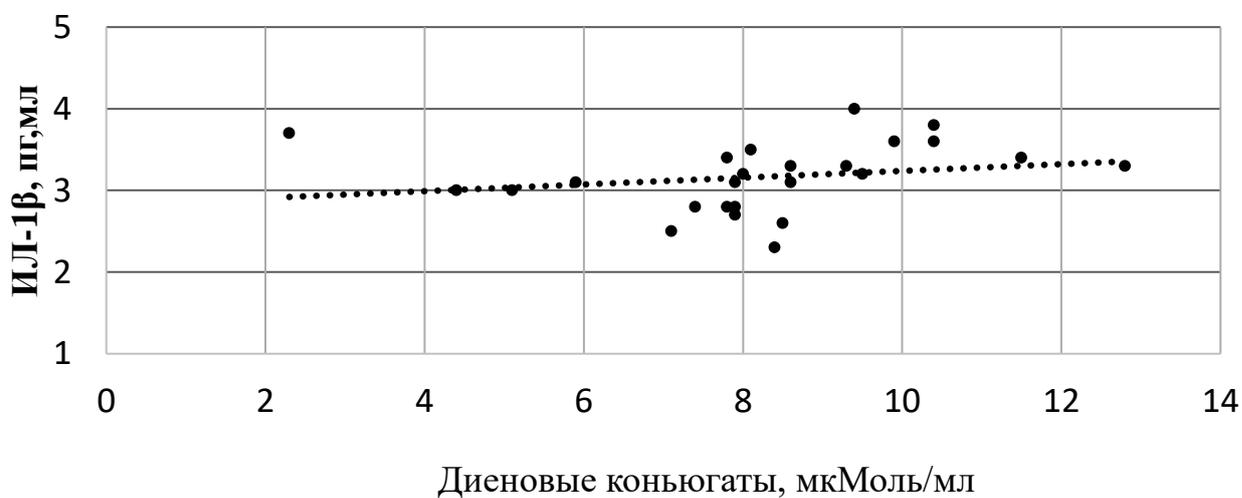


Рисунок 11. Корреляция диеновых конъюгатов и ИЛ-1 β у здоровых лиц $r=0,217$, ($p=0,002$)

Анализ корреляционных взаимосвязей у пациентов с ОАКС I-II стадии также выявил среднюю положительную взаимосвязь между диеновыми конъюгатами и ИЛ-1 β у пациентов с ОАКС $r=0,584$ ($p=0,005$), представленную на рисунке 12, и высокую у пациентов с ОАКС – между ДК и TNF α $r=0,707$ ($p=0,002$).



Рисунок 12. Корреляция диеновых конъюгатов и ИЛ-1 β у пациентов с остеоартритом коленного сустава $r=0,584$ ($p=0,005$)

Положительная корреляция между ППОЛ и цитокинами ИЛ-1 β и TNF α у пациентов с ОАКС свидетельствует о наличии системного воспаления и подтверждает роль воспалительных механизмов в патогенезе ОА.

Результаты исследования состояния иммунологического статуса пациентов с ОАКС I и II стадии показали совокупность нарушений субпопуляционной структуры лимфоцитов и профиля цитокинов, что свидетельствует о снижении защитно-компенсаторных возможностей организма с формированием иммунного дисбаланса и дефиците естественных регуляторных клеток иммунитета. Анализ данных параметров имеет значение при оценке эффективности проводимого лечения.

3.4 Микроциркуляторные нарушения

Состояние микроциркуляторного русла у пациентов с ОАКС имеет существенное значение для оценки тканевого метаболизма и эффективности проводимого лечения [52; 53]. Анализ характеристик базального микроциркуляторного кровотока исследуемых ОАКС I и II стадии, показал снижение средней тканевой перфузии крови (M) на 19,9% ($p=0,002$) и 33,4% ($p=0,001$) соответственно, в сравнении с группой здоровых лиц. Данные среднего квадратичного отклонения (СКО), которые характеризуют изменчивость микроциркуляторного русла, были снижены на 17,0% ($p=0,008$) и 26,8% ($p=0,001$), коэффициент вариации (КВ) увеличен на 3,5% ($p=0,05$), и 10,0% ($p=0,02$) соответственно. Показатели базального кровотока у исследуемых ОАКС свидетельствуют об ухудшении микроциркуляции и ослаблении механизмов контроля, обусловленные воспалительным процессом при ОАКС, данные представлены в таблице 6.

Анализ амплитудно-частотного спектра колебаний микроциркуляторного русла у пациентов с ОАКС выявил снижение исходного уровня амплитуды эндотелиальных (низкочастотных) ритмов (ALF) при I стадии заболевания на 35,3% ($p=0,003$), а при II стадии на 53,5% ($p=0,001$), увеличение амплитуды

дыхательных ритмов (АНР) на 11,3% ($p=0,018$) и 66,0% ($p=0,001$), снижение амплитуды сердечных ритмов (АСР) на 44,0% ($p=0,005$) и 48,0% ($p=0,005$). Индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) был снижен на 19,4% ($p=0,016$) и 64,1% ($p=0,003$) соответственно.

Миогенный тонус (МТС), при ОАКС I и II стадии был снижен на 12,6% ($p=0,015$) и 29,4% ($p=0,012$), нейрогенный тонус (НТС) повышен на 4,8% ($p=0,06$) и 52,4% ($p=0,002$), показатель шунтирования (ПШ) снижен на 16,5% ($p=0,01$) и 29,3% ($p=0,005$) соответственно.

Таблица 6

Микроциркуляция у пациентов с остеоартритом коленного сустава I и II стадии ($M \pm SD$)

Показатели	Здоровые лица ($n=25$)	Пациенты с ОАКС	
		I стадия ($n=47$)	II стадия ($n=77$)
М, пф.ед.	19,74±4,72	15,82±3,84*	13,14±3,51*°
СКО, пф.ед.	2,35±0,46	1,95±0,43*	1,72±0,42*°
КВ, %	11,90±2,51	12,32±2,53	13,09±0,45*
ALF, пф.ед.	2,41±0,42	1,80±0,36*	1,12±0,28*°
АНР, пф.ед.	1,59±0,33	1,77±0,31	2,64±0,68*°
АСР, пф.ед.	0,75±0,16	0,42±0,08*	0,39±0,10*
ИЭМ, %	1,03±0,25	0,83±0,17*	0,37±0,07*°
МТС, усл.ед.	1,19±0,24	1,04±0,19	0,84±0,23*°
НТС, усл.ед.	0,63±0,13	0,66±0,25	0,96±0,27*
ПШ, усл.ед.	1,88±0,35	1,57±0,36*	1,33±0,38*

* $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к здоровым лицам

° $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к пациентам ОАКС I стадии

Результаты исследования микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с ОАКС I и II стадии показали снижение средней тканевой перфузии и среднего квадратичного отклонения в сравнении с

группой здоровых лиц, что указывает на нарушение микроциркуляторного русла коленного сустава уже на ранних этапах развития заболевания.

Также отмечалось снижение амплитуды ALF и ACF, повышение амплитуды АНФ и уменьшение ИЭМ, что указывает на ослабление активных (собственных) механизмов регуляции капиллярного кровотока у исследуемых, и подтверждает роль нарушений микроциркуляторного русла в развитии и течении воспалительного процесса при остеоартрите коленного сустава.

У пациентов с ОАКС I и II стадии наблюдалось снижение МТС, который отражает мышечную активность прекапилляров и регулирует приток крови в микроциркуляторное русло, и увеличение НТС, обусловленного симпатическим адренергическим влиянием на гладкие мышцы артериол, также отмечалось уменьшение ПШ, что указывало на спазм артериоло-веноулярных шунтов и может способствовать развитию застойных явлений в микроциркуляторном русле. У пациентов с ОАКС при II стадии заболевания изменения микроциркуляции были более выражены и значительно отличались в сравнении с показателями при I стадии.

Таким образом, у всех пациентов с ОАКС I и II стадии по J.Kellgren-J.Lawrens помимо болевого синдрома отмечалась скованность, снижение функциональных возможностей коленного сустава, ограничение активного и пассивного объема движения и характерные рентгенологические изменения. У всех исследуемых было выявлено угнетение активности ферментов антиоксидантной защиты в сочетании с повышением уровня продуктов перекисного окисления липидов. А также у пациентов с ОАКС I и II стадии показана совокупность нарушений субпопуляционного состава лимфоцитов, цитокинового профиля и микроциркуляторного звена. Для уточнения воздействия диспергированного биоматериала Аллоплант на патогенетические механизмы заболевания у пациентов с ОАКС необходимо провести анализ клинических данных на фоне предложенного лечения.

ГЛАВА 4 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА

4.1 Динамика клинико-функционального состояния

В соответствии с планом исследования и уточнения оценки эффективности применения биоматериала Аллоплант были сформированы клинические группы пациентов с ОАКС, сопоставимые по клинико-функциональным данным, но отличавшиеся проводимыми лечебными мероприятиями.

Анализ основного клинического проявления ОАКС – исходный уровень боли в покое по шкале ВАШ в исследованных группах был сопоставим.

В результате проведённого лечения уровень боли в покое у пациентов с ОАКС в 1 группе снизился на 13,7% ($p=0,002$), во 2 группе на 39,6% ($p=0,003$), и в 3 группе – на 67,4% ($p=0,006$), по отношению к исходному уровню.

У исследуемых через 6 месяцев после лечения уровень боли в покое был снижен в 1 группе на 3,2% ($p=0,01$), во 2 группе на 32,4% ($p=0,002$) и в 3 группе – на 33,2% ($p=0,004$), в сравнении с исходными данными, что указывает на выраженный позитивный эффект у пациентов с ОАКС при дополнительном применении фармакопунктурного введения биоматериала Аллоплант на фоне медикаментозного лечения.

Исходный уровень боли при ходьбе у пациентов с ОАКС по шкале ВАШ в клинических группах также был сопоставим. После проведённого курса лечения динамика уровня боли при ходьбе в 1 группе показала снижение на 9,7% ($p=0,024$), во 2 группе на 24,1% ($p=0,003$) и в 3 группе – на 60,9% ($p=0,001$), в сравнении с исходным уровнем.

У пациентов с ОАКС динамика уровня боли при ходьбе по ВАШ через 6 месяцев была положительной, в 1 группе оставалась ниже исходных значений на 5,2% ($p=0,06$), во 2 группе на 38,7% ($p=0,002$) и в 3 группе – на 42,1% ($p=0,003$) соответственно. Как видно из представленных данных, более выраженный

позитивный эффект по данным ВАШ наблюдался у исследуемых при фармакопунктуре биоматериалом Аллоплант в комплексе с магнитотерапией (таблица 7).

Таблица 7

Динамика уровня боли по ВАШ у пациентов с остеоартритом коленного сустава ($M \pm m$)

Показатели		Клинические группы		
		1 группа (n=40)	2 группа (n=42)	3 группа (n=42)
Уровень боли в покое	До	3,15±0,20	3,17±0,16	3,16±0,18
	После	2,72±0,19*	1,91±0,18*#	1,03±0,24*#°
	Через 6 месяцев	3,05±0,21	2,14±0,15*#	2,10±0,16*#
Уровень боли при ходьбе	До	5,58±0,34	5,63±0,30	5,60±0,32
	После	5,04±0,25*	4,21±0,22*#	2,19±0,26*#°
	Через 6 месяцев	5,29±0,42	3,45±0,46*	3,24±0,37*#

* $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к исходным данным

$p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к 1 группе

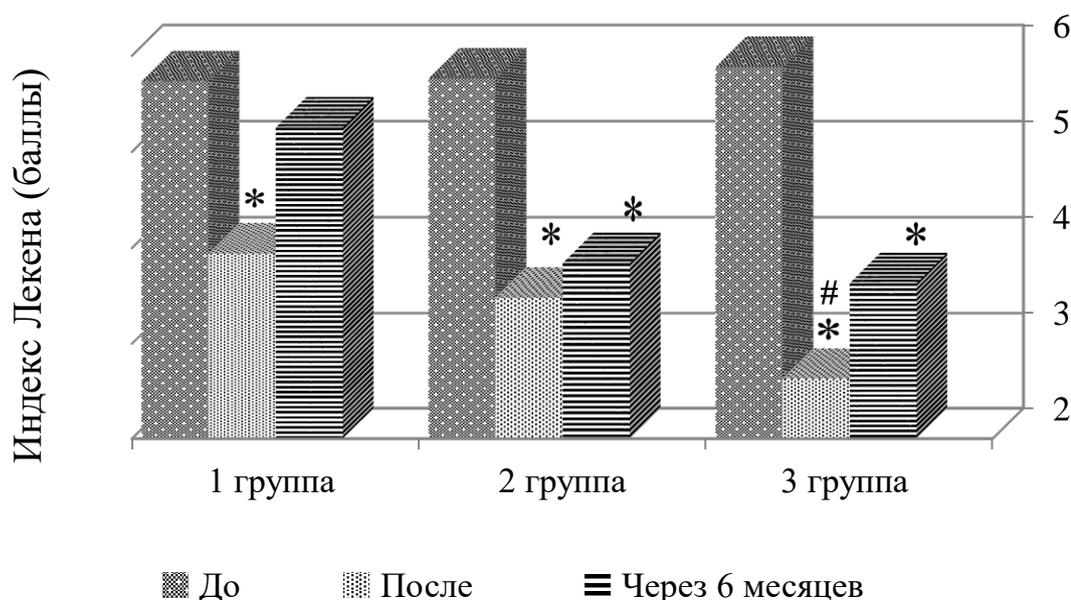
° $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению ко 2 группе

Исследование уровня боли по ВАШ у пациентов с ОАКС позволяет оценить эффективность лечения по динамике болевого синдрома в покое и при движении. Учитывая, что остеоартрит коленного сустава существенно ограничивает функциональные возможности исследуемых при повседневной деятельности, мы дополнительно провели анализ данных с использованием методики измерения индекса Лекен (Lequesne M.G. et al., 1987; 1997) и функционального индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthrose index).

Изучение динамики клинических данных по индексу Лекена у пациентов с ОАКС на фоне проведённого лечения показало снижение тяжести течения

заболевания в 1 группе на 31,2 % ($p=0,005$), во 2 группе на 39,6 % ($p=0,005$) и в 3 группе на 55,3 % ($p=0,002$), по отношению к исходным данным.

Анализ индекса Лекена у пациентов с ОАКС через 6 месяцев показал уменьшение в 1 группе на 8,4% ($p=0,004$), во 2 группе на 33,3% ($p=0,002$) и в 3 группе на 38,3% ($p=0,002$), в сравнении с исходными данными (рисунок 13).



* $p < 0,01$ – достоверность различий по отношению к исходным данным
 # $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к 1 и 2 группе

Рисунок 13. Динамика индекса Лекена у пациентов с остеоартритом коленного сустава

Оценка динамики уровня «боль» по шкале WOMAC у пациентов с ОАКС в 1 группе на фоне лечения показала снижение на 20,5% ($p=0,009$), во 2 группе на 50,6% ($p=0,003$) и в 3 группе на 67,1% ($p=0,001$), по отношению к исходному уровню.

Через 6 месяцев после лечения у исследуемых ОАКС уровень «боль» по шкале WOMAC был ниже в 1 группе на 3,8% ($p=0,05$), во 2 группе на 36,4% ($p=0,003$) и в 3 группе - на 59,5% ($p=0,002$), в сравнении с исходными значениями. Как видно из представленных данных, у пациентов с ОАКС 3 группы при применении фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант и магнитотерапии на

фоне базового лечения положительный эффект по индексу WOMAC был более выраженным (таблица 8).

Таблица 8

Динамика индекса WOMAC у пациентов с остеоартритом коленного сустава (M±m)

Клинические группы		Показатели			
		Боль	Скованность	Функциональная несостоятельность	Суммарный индекс
1 группа (n=40)	До	7,8±0,4	5,9±0,4	41,6±4,1	55,3±4,3
	После	6,2±0,5*	3,8±0,4*	29,5±2,1*	39,5±3,6*
	Через 6 месяцев	7,5±0,4	5,1±0,5	37,3±2,8	49,9±4,2
2 группа (n=42)	До	7,7±0,4	5,9±0,4	40,2±3,7	53,8±4,0
	После	3,8±0,4*#	2,3±0,2*#	20,1±2,1*#	26,2±2,3*#
	Через 6 месяцев	4,9±0,5*#	3,2±0,4*#	27,5±3,7*#	35,6±3,9*#
3 группа (n=42)	До	7,9±0,4	5,8±0,5	41,5±3,5	55,2±3,8
	После	2,6±0,3*# o	1,9±0,2*# ^o	18,3±2,0*#	22,8±2,1*#
	Через 6 месяцев	3,2±0,5*#	2,7±0,2*#	26,8±2,4*#	32,7±3,6*#

*p <0,05 – достоверность различий по отношению к исходным данным

#p <0,05 – достоверность различий по отношению к 1 группе

°p <0,05 – достоверность различий по отношению ко 2 группе

Изучение динамики уровня «скованность» по индексу WOMAC у пациентов с ОАКС после лечения показало уменьшение в 1 группе на 35,6% (p=0,003), во 2 группе на 61,0% (p=0,001) и в 3 группе на 67,2% (p=0,007), в сравнении с исходными данными. Через 6 месяцев положительная динамика сохранялась,

показатели были ниже исходных значений на 13,7% ($p=0,016$), на 45,8% ($p=0,005$) и на 53,4% ($p=0,002$) соответственно.

Оценка динамики показателя «функциональная несостоятельность» по индексу WOMAC у пациентов с ОАКС после проведённого нами курса лечения показала уменьшение в 1 группе на 29,1% ($p=0,007$), во 2 группе на 46,8% ($p=0,021$), и в 3 группе на 55,9% ($p=0,003$), в сравнении с исходным уровнем, через 6 месяцев положительная динамика сохранялась, данный показатель у исследуемых был ниже исходных значений на 10,3% ($p=0,012$), на 31,6% ($p=0,008$) и на 35,4% ($p=0,008$) соответственно.

У пациентов с ОАКС «суммарный индекс» WOMAC на фоне лечения снизился в 1 группе на 28,6% ($p=0,005$), во 2 группе на 51,3% ($p=0,001$) и в 3 группе на 58,7% ($p=0,002$), в сравнении с исходным уровнем. Через 6 месяцев позитивная динамика сохранялась и данный показатель у исследуемых был ниже исходных значений в 1 группе на 9,8% ($p=0,008$), во 2 группе на 33,8% ($p=0,006$) и в 3 группе на 40,8% ($p=0,005$) (табл. 8).

В результате проведённых лечебных мероприятий у пациентов с ОАКС отмечалась выраженная позитивная динамика по восстановлению подвижности коленного сустава. Количество суставов с амплитудой сгибания в диапазоне от 90° до 109° (умеренное ограничение сгибания) уменьшилось: в 1 группе на 15%, во 2 группе на 21,5% и в 3 группе на 35,7%. Число поражённых суставов с амплитудой сгибания в диапазоне от 60° до 89° (незначительное ограничение сгибания) возросло в 1 группе на 5%, во 2 группе уменьшилось на 9,5% и в 3 группе возросло на 2,4%. Количество суставов с амплитудой сгибания в диапазоне от 30° до 59° (без ограничения сгибания) увеличилось в 1 группе на 10%, во 2 группе на 31,0% и в 3 группе на 33,3%.

Через 6 месяцев в исследуемых группах число поражённых суставов с умеренным ограничением сгибания было ниже в 1 группе на 7,5%, во 2 группе на 23,8% и в 3 группе на 28,6%. Число поражённых суставов с незначительным ограничением сгибания в 1 группе было выше на 2,5%, во 2 группе на 12,5% и в 3

группе на 4,8%. Число суставов без ограничения сгибания было выше на 5%, на 21,4% и на 23,8% соответственно, по отношению к исходным значениям.

Изучение динамики подвижности коленного сустава пациентов с ОАКС на фоне проведённого лечения показало увеличение объёма движений во всех исследуемых группах. Однако проведённый статистический анализ с помощью критерия χ^2 Пирсона выявил значимые различия во 2 и 3 группе исследуемых, но более значимые результаты были в 3 группе, которые получали стандартную медикаментозную терапию в сочетании с фармакопунктурой биоматериалом Аллоплант и магнитотерапией, данные представлены в таблице 9.

Таблица 9

Результаты расчёта χ^2 Пирсона по динамике подвижности в коленном суставе у пациентов с остеоартритом коленного сустава

Клинические группы		Амплитуда сгибания в коленном суставе, абс. (% в группе)			Значения χ^2 критерия Пирсона
		Без ограничения	Незначительное 60° - 89°	Умеренное 90° - 109°	
1 группа (n=40)	До	10 (25%)	15 (37,5%)	15 (37,5%)	-
	После	14 (35%)	17 (42,5%)	9 (22,5%)	4,267, p=0,118
	Через 6 месяцев	12 (30%)	16 (40%)	12 (30%)	1,067, p=0,586
2 группа (n=42)	До	9 (21,4%)	16 (38,1%)	17 (40,5%)	-
	После	22 (52,4%)	12 (28,6%)	8 (19%)	24,542, p=0,0001
	Через 6 месяцев	18 (42,9%)	17 (40,4%)	7 (16,7%)	14,945, p=0,0006
3 группа (n=42)	До	10 (23,8%)	14 (33,3%)	18 (42,9%)	-
	После	24 (57,1%)	15 (35,7%)	3 (7,2%)	32,171, p=0,0001
	Через 6 месяцев	20 (47,6%)	16 (38,1%)	6 (14,3%)	18,286, p=0,0001

По результатам исследования пациентов с ОАКС I - II стадии была показана более выраженная и длительная позитивная динамика восстановления функционального состояния коленного сустава при фармакопунктуре

диспергированным биоматериалом Аллоплант изолировано и в комплексе с магнитотерапией на фоне медикаментозного лечения.

4.2 Динамика показателей свободно-радикального окисления

Учитывая характерные особенности патогенеза остеоартрита с разрушением экстрацеллюлярного матрикса, нарушением синтеза коллагена, уменьшением синтетических способностей хондроцитов и прогрессирующей потерей соединительной ткани её основных компонентов, сопряжённое с ослаблением активности антиоксидантных систем и усилением перекисного окисления липидов, нами было изучено влияние предложенного лечения с применением биоматериала Аллоплант на процессы свободно-радикального окисления у пациентов с остеоартритом коленного сустава I – II стадии по J.H.Kellgren-J.S.Lawrens, данные представлены в таблице 10.

Анализ состояния свободно-радикального окисления у пациентов с ОАКС после проведённого курса терапии, выявил снижение диеновых конъюгатов (ДК) во 2 группе на 9,8% ($p=0,018$) и в 3 группе на 18,2% ($p=0,004$), по отношению к исходному уровню, уровень ДК в 1 группе значимо не изменился. Через 6 месяцев достигнутые позитивные изменения во 2 и 3 группе сохранялись, снижение уровня ДК составило 7,9% ($p=0,012$) и 10,5% ($p=0,008$), соответственно, в сравнении с исходными значениями.

Уровень малонового диальдегида (МДА) у пациентов с ОАКС на фоне лечения в 1 группе значимо не изменился, во 2 группе на 7,9% ($p=0,03$) и в 3 группе снизился на 16,0% ($p=0,004$), в сравнении с исходным уровнем, а через 6 месяцев оставался в этих группах сниженным на 7,2% ($p=0,02$) и 11,8% ($p=0,005$), соответственно.

Анализ результатов лечения показал снижение уровня шиффовых оснований (ШО) в 1 группе на 9,6% ($p=0,02$), во 2 группе на 12,8% ($p=0,045$) и в 3 группе на 13,2% ($p=0,018$), по отношению к исходным данным. Через 6 месяцев у исследуемых ОАКС позитивная динамика сохранялась, уровень ШО был снижен

на 4,9% ($p=0,045$), на 10,6% ($p=0,01$) и на 10,5% ($p=0,006$), соответственно, в сравнении с исходными данными.

Таблица 10

Динамика свободно-радикального окисления у пациентов с остеоартритом коленного сустава I и II стадии

Показатели		1 группа (n=40)	2 группа (n=42)	3 группа (n=42)	Здоровые (n=25)
Диеновые коньюгаты, мкмоль/л	До	3,81±0,11	3,69±0,11	3,73±0,12	3,11±0,16
	После	3,76±0,12	3,33±0,25*#	3,05±0,24*#°	
	Через 6 месяцев	3,80±0,11	3,40±0,17*#	3,34±0,18*#	
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	До	1,42±0,07	1,39±0,08	1,44±0,11	1,13±0,08
	После	1,39±0,08	1,28±0,12*#	1,21±0,14*#	
	Через 6 месяцев	1,40±0,10	1,29±0,06*	1,27±0,08*	
Шиффовы основания, мкмоль/л	До	0,41±0,03	0,39±0,03	0,38±0,04	0,32±0,02
	После	0,37±0,04	0,34±0,06*	0,33±0,06*	
	Через 6 месяцев	0,39±0,03	0,35±0,04	0,34±0,07	
Каталаза, усл.ед./г	До	14,11±1,05	14,05±1,06	13,85±1,10	16,32±0,7
	После	14,17±1,02	15,98±1,10*#	16,56±1,23*#°	
	Через 6 месяцев	14,14±1,14	15,23±1,15*#	15,05±1,18*#	
Глутатион- пероксидаза усл.ед./г	До	64,20±3,34	65,04±3,73	63,69±3,46	68,41±4,3
	После	65,56±4,31	68,00±3,31*#	68,45±3,23*#°	
	Через 6 месяцев	65,29±3,52	67,55±3,38*#	66,95±3,34*#	

* $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к исходным данным

$p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к 1 группе

° $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению ко 2 группе

Анализ результатов проведённого лечения пациентов с ОАКС I и II стадии показал повышение активности ферментов антиоксидантной защиты на фоне

фармакопунктуры ДБМА: уровень каталазы в 1 группе значимо не изменился, во 2 группе вырос на 13,7% ($p=0,04$) и в 3 группе на 19,6% ($p=0,035$), а через 6 месяцев был увеличен на 8,4% ($p=0,035$) и 8,7% ($p=0,034$) соответственно, в сравнении с исходными значениями.

Активность фермента глутатионпероксидазы после лечения в 1 группе увеличилась на 2,1% ($p=0,025$), во 2 группе на 4,6% ($p=0,008$) и в 3 группе на 7,8% ($p=0,003$), в сравнении с исходным уровнем. Через 6 месяцев активность ГП в 1 группе значимо не изменилась, во 2 группе была увеличена на 3,9% ($p=0,037$) и в 3 группе на 5,1% ($p=0,018$), по отношению к исходным данным.

Анализ динамики свободно-радикального окисления в 1 группе показал тенденцию к снижению ППОЛ по отношению к исходным значениям, что объясняется фармакологическим действием НПВП, однако различия не достигали достоверной значимости ($p>0,05$). Динамика СРО во 2 и 3 группе указывает на восстановление равновесия между процессами перекисного окисления липидов и системой АОЗ.

Межгрупповой анализ выявил значимые различия между 2 и 3 группой после проведенного курса терапии по уровню ДК, КТ и ГП ($p<0,05$), однако в отдаленном периоде достоверных между группами не отмечалось ($p>0,05$).

Оценка динамики уровня продуктов перекисного окисления липидов у исследуемых показала максимальное снижение после курса терапии в 3 группе, где исследуемые дополнительно к стандартной терапии получали фармакопунктуру Аллоплантом в комплексе с магнитотерапией низкочастотным импульсным магнитным полем, что объясняется потенцированием эффектов фармакопунктуры и магнитотерапии.

В результате лечебных мероприятий у пациентов с ОАКС в 1 группе активность ферментов антиоксидантной защиты увеличилась, а во 2 и 3 группе восстановилась, на фоне дополнительного фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант наблюдался более длительный и позитивный эффект в результате пролонгированной стимуляции биологически активных точек, что способствовало активизации нейрогуморальных механизмов поддержания гомеостаза, их

взаимодействию со свободными радикалами и нейтрализации продуктов перекисного окисления липидов.

4.3 Динамика иммунологических показателей

Учитывая современное представление об основных патогенетических механизмах остеоартрита: воспалительные, аутоиммунные и деструктивные процессы в соединительной ткани сустава, нами была проведён анализ динамики клинико-иммунологических показателей пациентов с ОАКС I и II стадии на фоне лечения и в отдалённые сроки, через 6 месяцев, представленных в таблице 11.

Анализ динамики иммунологического состояния пациентов с ОАКС 1 группы, на фоне медикаментозной терапии, выявил снижение общего числа лейкоцитов на 4,1% ($p=0,56$), лимфоцитов - на 7,0% ($p=0,41$), в сравнении с исходными данными, но эти изменения были в пределах референтных значений. Динамика качественного состава субпопуляций лимфоцитов на фоне лечения у пациентов с ОАКС 1 группы характеризовалась увеличением CD3+ на 3,01% ($p=0,63$), цитотоксических лимфоцитов (CD8+) на 5,8% ($p=0,04$) и уровня натуральных киллеров (NK-клеток) на 5,3% ($p=0,015$); снижением уровня Т-хелперов (CD4+) на 7,2% ($p=0,037$), иммунорегуляторного индекса на 8,1% ($p=0,03$) и В-лимфоцитов (CD19+) на 7,3% ($p=0,04$), по отношению к исходным данным, что указывает на тенденцию уменьшения субпопуляционного дисбаланса Т- и В-лимфоцитов.

В отдалённом периоде наблюдения пациентов с ОАКС 1 группы иммунологическое обследование показало, что качественный состав субпопуляций лимфоцитов значимо не изменился, так Т-лимфоциты CD3+ были незначительно увеличены на 1,4% ($p=0,77$), CD8+ на 2,2% ($p=0,25$), NK-клетки на 1,8% ($p=0,52$); снижены Т-хелперы CD4+ на 2,7% ($p=0,19$), ИРИ на 1,4% ($p=0,62$) и В-лимфоциты CD19+ на 0,7% ($p=0,99$), что указывает на сохранение субпопуляционного дисбаланса Т- и В-лимфоцитов у исследуемых.

У пациентов с ОАКС 2 группы, которые дополнительно к базовой терапии получали фармакопунктуру биоматериалом Аллоплант, иммунологическая

картина показала, что абсолютное число лейкоцитов снизилось на 10,7% ($p=0,025$), и лимфоцитов 19,1% ($p=0,007$), по отношению к исходным данным. Качественный состав субпопуляций лимфоцитов у пациентов с ОАКС 2 группы на фоне лечения показал повышение CD3+ на 7,9% ($p=0,018$), CD8+ на 6,5% ($p=0,04$) и NK-клеток на 16,0% ($p=0,034$); снижение CD4+ на 8,8% ($p=0,04$), ИРИ на 13,7% ($p=0,005$) и CD19+ на 13,0% ($p=0,009$), в сравнении с исходными данными, что свидетельствует о позитивной динамике лечения, но не полном восстановлении баланса между популяциями Т- и В-лимфоцитов.

Анализ отдалённых результатов лечения у пациентов с ОАКС 2 группы показал повышение Т-лимфоцитарного звена на 4,5% ($p=0,039$), CD8+ на 3,9% ($p=0,044$) и NK-клеток на 15,7% ($p=0,013$); снижение Т-хелперов на 7,1% ($p=0,037$), ИРИ на 11,4% ($p=0,016$) и В-лимфоцитов – на 12,3% ($p=0,014$), по отношению к исходным данным, что свидетельствует о незначительном дисбалансе Т- и В-лимфоцитов.

У пациентов с ОАКС 3 группы, которым на фоне стандартной терапии дополнительно применяли сочетание с ДБМА в БАТ с МТ, иммунологическое обследование выявило снижение общего числа лейкоцитов и лимфоцитов - на 12,5% ($p=0,007$) и 19,2% ($p=0,005$), в сравнении с исходными данными. Качественный состав субпопуляций лимфоцитов характеризовался повышением Т-лимфоцитарного звена – уровня CD3+ на 6,2% ($p=0,07$), CD8+ на 9,9% ($p=0,042$) и NK-клеток на 21,8% ($p=0,008$); снижением CD4+ на 11,1% ($p=0,015$), ИРИ на 18,5% ($p=0,01$) и CD19+ на 15,3% ($p=0,034$), по отношению к исходным данным, что свидетельствует о восстановлении баланса Т- и В-лимфоцитов у исследуемых.

Иммунологическое обследование пациентов с ОАКС 3 группы через 6 месяцев показало: повышение Т-лимфоцитарного звена на 3,9% ($p=0,04$), уровня CD8+ – на 4,3% ($p=0,035$) и уровня NK-клеток на 17,2% ($p=0,022$); снижение Т-хелперов на 10,3% ($p=0,025$), ИРИ на 14,0% ($p=0,026$) и В-лимфоцитов на 14,4% ($p=0,03$), в сравнении с исходными данными.

Динамика иммунологических данных пациентов с остеоартритом коленного сустава, Ме [Q1; Q3]

Клинические группы		Лейкоц. 10 ⁹ /л	Лимфоц., 10 ⁹ /л	CD3+, %	CD4+, %	CD8+, %	ИРИ, ед.	CD19+, %	НК, %
Здоровые лица (n=25)		6,43 [5,61;7,75]	1,82 [1,46;2,34]	72,74 [66,24;77,49]	43,22 [36,27;47,50]	23,63 [15,87;27,35]	1,86 [1,51;2,18]	10,62 [6,76;17,25]	14,84 [12,56;15,64]
1 группа (n=40)	До	7,32 [6,38;8,37]	2,42 [1,73;2,94]	67,14 [62,96;75,13]	47,67 [42,89;51,25]	21,54 [17,84;28,64]	2,21 [1,88;2,40]	12,04 [7,15;18,84]	11,95 [10,37;14,68]
	После	7,02 [6,02; 8,13]	2,25 [1,56;2,69]	69,17 [64,36;76,14]	44,26 [40,89;49,75]	22,79 [16,87;27,84]	2,03 [1,75;2,35]	11,16 [7,11;17,63]	12,58 [11,25;14,51]
	Через 6 месяцев	7,11 [6,38;8,37]	2,38 [1,64;2,79]	68,09 [64,08;75,75]	46,36 [41,74;50,83]	22,01 [16,77;28,14]	2,18 [1,81;2,37]	11,56 [7,12;18,39]	12,17 [11,03;14,87]
2 группа (n=42)	До	7,35 [6,60;8,34]	2,46 [1,72;2,95]	67,27 [63,44;75,15]	48,06 [43,52;51,20]	21,98 [18,14;28,75]	2,19 [1,85;2,38]	12,76 [7,16;18,47]	11,97 [11,53;14,89]
	После	6,56* [6,48;8,10]	1,99# [1,51;2,38]	72,58* [66,60;77,32]	43,83* [41,52;49,16]	23,41# [15,78;28,29]	1,89*# [1,42;2,26]	11,10* [6,77;17,30]	14,05*# [12,06;15,34]
	Через 6 месяцев	7,04 [6,16;8,23]	2,32 [1,58;2,52]	70,31 [65,43;77,03]	44,67 [38,79;49,98]	22,83 [15,64;27,83]	1,94* [1,64;2,33]	11,19* [6,91;18,18]	13,85* [12,08;14,96]
3 группа (n=42)	До	7,38 [6,62;8,39]	2,39 [1,73;2,94]	68,46 [63,39;75,05]	47,69 [43,36;51,31]	21,48 [17,38;28,27]	2,22 [1,91;2,41]	12,68 [7,15;19,24]	12,04 [11,75;14,66]
	После	6,46* [5,75;7,96]	1,93# [1,48;2,19]	72,71* [66,85;78,53]	42,41*# [35,86;48,48]	23,61*# [15,59;28,19]	1,81*# [1,46;2,21]	10,74*° [6,75;17,29]	14,66*#° [12,17;15,39]
	Через 6 месяцев	6,71 [6,11;8,15]	2,21 [1,57;2,33]	71,15 [65,28;78,13]	42,80* [36,27;48,61]	22,41# [15,87;27,56]	1,91* [1,57;2,34]	10,86* [6,86;18,05]	14,11*#° [12,15;15,17]

*p <0,05 – достоверность различий по отношению к исходным данным; #p <0,05 – достоверность различий по отношению к 1 группе; °p <0,05 – достоверность различий по отношению к 2 группе

Анализ результатов свидетельствует о сохранении достигнутого баланса Т- и В-лимфоцитов в 3 группе, в которой дополнительно к медикаментозной терапии применили фармакопунктуру биоматериалом Аллоплант в комплексе с магнитотерапией.

Изучение динамики фагоцитарной активности у пациентов с ОАКС после проведённой терапии в 1 группе выявило изменения на уровне фагоцитарного звена, но статистически незначимые: увеличение фагоцитарного числа (ФЧ) на 2,5% ($p=0,21$); снизился фагоцитарный показатель (ФП) на 3,2% ($p=0,46$), спонтанный тест с нитросиним тетразолием (НСТ-спонт.) на 4,9% ($p=0,041$) и индуцированный тест с нитросиним тетразолием (НСТ-инд.) – на 0,9% ($p=0,69$), в сравнении с исходными данными (таблица 12).

Через 6 месяцев фагоцитарная активность изменилась незначительно: увеличилось ФЧ на 2,2% ($p=0,48$); снизился ФП на 1,2% ($p=0,67$), НСТ-спонт. – на 1,7% ($p=0,32$) и НСТ-инд. – на 1,8% ($p=0,37$), по отношению к исходным данным.

У пациентов с ОАКС 2 группы, на фоне дополнительной фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант, результаты исследования фагоцитарной активности крови показали повышение ФЧ на 26,3% ($p=0,028$) и НСТ-индуц. на 24,7% ($p=0,031$), снижением уровня ФП на 14,5% ($p=0,034$) и НСТ-спонт. – на 35,5% ($p=0,023$), в сравнении с исходными данными.

Через 6 месяцев уровень фагоцитарной активности пациентов с ОАКС 2 группы показал повышение ФЧ на 20,3% ($p=0,021$), снижение уровня ФП на 6,2% ($p=0,049$), НСТ-спонт. – на 26,4% ($p=0,028$) и НСТ-индуц. на 13,8% ($p=0,033$), в сравнении с исходными значениями.

У пациентов с ОАКС 3 группы, получавших дополнительно МТ в сочетании с ДБМА в БАТ на фоне медикаментозной терапии, изучение динамики фагоцитарной активности выявило повышение ФЧ на 39,9% ($p=0,022$) и НСТ-индуц. на 23,2% ($p=0,034$), снижение уровня ФП на 17,8% ($p=0,045$) и НСТ-спонт. на 40,9% ($p=0,018$), по отношению к исходным данным.

Динамика фагоцитарной активности пациентов с ОАКС 3 группы через 6 месяцев показала повышение ФЧ на 21,4% ($p=0,036$) и снижение уровня ФП на

7,9% ($p=0,041$), НСТ-спонт. – на 27,1% ($p=0,026$), НСТ-индуц. – на 9,7% ($p=0,043$), в сравнении с исходными данными.

Анализ динамики иммунограмм на фоне лечения и в отдалённом периоде показал максимальное повышение функциональной активности нейтрофильных фагоцитов у пациентов с ОАКС 2 и 3 группы, получавших дополнительно к базовой терапии ДБМА, изолированно и в комплексе с магнитотерапией.

Для оценки динамики состояния иммунной системы у пациентов с ОАКС был проведён анализ гуморального звена по уровню иммуноглобулинов: в 1 группе исследуемых на фоне лечения отмечались незначимые изменения: повышение уровня IgA на 2,1% ($p=0,056$), а уровень IgM снизился на 10,7% ($p=0,02$), IgG на 8,7% ($p=0,034$), уровень циркулирующих иммунных комплексов – на 3,1% ($p=0,04$), по отношению к исходным данным, что свидетельствует о не полностью купированном воспалительном процессе.

Анализ уровня иммуноглобулинов через 6 месяцев у пациентов с ОАКС 1 группы показали незначимое снижение содержания IgM – на 7,3% ($p=0,05$), IgG – на 3,8% ($p=0,14$), ЦИК – на 2,5% ($p=0,66$), а уровень IgA остался без изменений, что свидетельствует о сохранении умеренно выраженного воспалительного процесса.

Анализ уровня иммуноглобулинов сыворотки крови у пациентов с ОАКС 2 группы, которые дополнительно к протоколу лечения получали ДБМА в БАТ, показал значимые изменения гуморального звена иммунитета, так уровень IgA увеличился на 27,4% ($p=0,001$), а уровень IgM снизился на 9,2% ($p=0,022$) и IgG – на 9,5% ($p=0,04$), ЦИК – на 26,3% ($p=0,013$), по отношению к исходным данным, что свидетельствует об уменьшении нарушений гуморального звена иммунитета.

Через 6 месяцев анализ уровня иммуноглобулинов сыворотки крови у пациентов с ОАКС 2 группы показал значимое улучшение гуморального звена иммунитета, так уровень IgA увеличился на 4,8% ($p=0,032$), а IgM снизился на 7,6% ($p=0,018$), IgG – на 17,0% ($p=0,005$) и ЦИК на 18,4% ($p=0,002$), в сравнении с исходными данными, что свидетельствует о значимом улучшении гуморального звена иммунитета.

Динамика фагоцитарной активности и гуморального звена иммунитета пациентов с остеоартритом коленного сустава, Ме [Q1; Q3]

Клинические группы		Фагоц. пок-ль, %	Фагоц. число	НСТ, спонт. ,%	НСТ, инд., %	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	ЦИК, о.е.
Здоровые лица (n=25)		56,42 [54,25;59,13]	6,40 [5,98;6,72]	16,33 [14,06;15,04]	47,22 [43,57;51,45]	2,42 [2,10;2,83]	0,98 [0,81;1,26]	12,62 [11,79;12,88]	34,38 [30,48;41,23]
1 группа (n=40)	До	67,32 [63,65;70,87]	5,51 [5,11;6,26]	25,33 [23,18;25,97]	54,08 [49,17;58,00]	1,87 [1,66;2,49]	1,23 [0,89; 1,45]	14,73 [12,70;15,93]	58,57 [52,91;66,12]
	После	65,15 [59,12;68,38]	5,65 [5,31;6,35]	24,10 [23,68;25,67]	53,62 [49,32;54,83]	1,91 [1,63;2,32]	1,10 [0,81;1,34]	13,45 [11,68;15,31]	56,74 [49,83;58,77]
	Через 6 месяцев	66,53 [63,14;69,91]	5,63 [5,13;6,33]	24,91 [22,98;27,70]	53,10 [50,01;56,83]	1,88 [1,61;2,37]	1,14 [0,86;1,37]	14,17 [12,42;15,56]	57,10 [51,91;62,70]
2 группа (n=42)	До	69,16 [64,55;72,84]	5,46 [5,06;6,22]	25,37 [22,75;26,73]	55,32 [51,17;59,02]	1,86 [1,63;2,38]	1,19 [0,83;1,39]	14,71 [12,68;16,00]	57,17 [51,39;65,08]
	После	59,13*# [55,38;63,29]	7,25*# [6,84;7,59]	16,36*# [13,74;20,16]	64,57*# [50,64;56,12]	2,32* [1,65;2,72]	1,08* [0,74;1,30]	13,32* [11,49;15,51]	42,14* [35,39;49,36]
	Через 6 месяцев	64,85 [57,73;67,86]	6,59 [6,18;6,92]	18,67* [17,62;23,23]	47,68* [50,64;56,12]	1,95 [1,58;2,66]	1,10 [0,72;1,32]	12,21 [11,54;13,07]	46,79* [39,74;56,56]
3 группа (n=42)	До	68,31 [63,16;70,38]	5,48 [4,97;6,23]	25,24 [23,51;26,17]	54,85 [50,64;56,12]	1,88 [1,57;2,22]	1,21 [0,87; 1,43]	14,70 [12,56;15,74]	57,60 [51,17;64,81]
	После	56,17*# [53,26;60,18]	7,66*#° [7,17;8,21]	14,92*#° [13,05;19,48]	67,56*# [64,76;69,47]	2,37* [1,73;2,80]	1,01* [0,58;1,21]	12,68*° [11,76;14,48]	41,05* [35,26;49,12]
	Через 6 месяцев	62,91* [56,61;67,12]	6,65* [5,94;6,86]	18,40* [17,41;22,65]	49,53* [44,68;51,47]	2,06 [1,63;2,72]	1,15* [0,73;1,29]	12,10 [11,43;12,95]	42,48* [35,87;50,56]

*p <0,05 – достоверность различий по отношению к исходным данным; #p <0,05 – достоверность различий по отношению к 1 группе; °p <0,05 – достоверность различий по отношению к 2 группе

У обследованных пациентов с ОАКС 3 группы изучение гуморального звена иммунитета на фоне лечения показало максимальное увеличение IgA – на 26,1% ($p=0,008$), и снижение IgM на 16,5% ($p=0,011$), IgG – на 13,7% ($p=0,007$) и ЦИК - на 28,7% ($p=0,003$), по отношению к исходным данным. Уровни IgM, IgG, IgA и ЦИК сыворотки крови у пациентов с ОАКС 3 группы достигли показателей здоровых исследуемых, что указывает на восстановление гуморального звена иммунитета.

Через 6 месяцев анализ гуморального звена иммунитета пациентов с ОАКС 3 группы показал максимальное повышение IgA – на 9,6% ($p=0,005$) и снижение IgM на 5,0% ($p=0,003$), IgG – на 17,7% ($p=0,002$), ЦИК – на 26,3% ($p=0,009$), в сравнении с исходными данными. Уровни IgM, IgG, IgA и циркулирующих иммунных комплексов сыворотки крови у пациентов с ОАКС 3 группы достигли значений группы здоровых лиц, что указывает на нормализацию гуморального звена иммунитета.

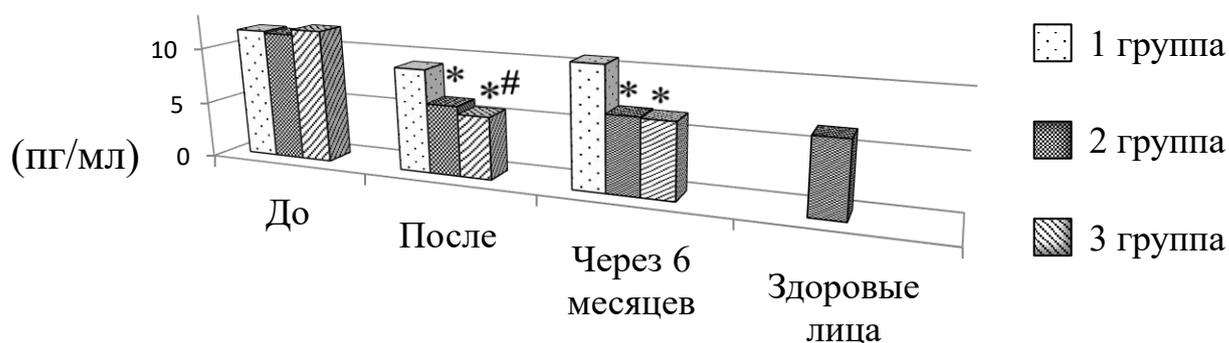
Значительная роль в развитии характерного для остеоартрита вялотекущего воспалительного процесса принадлежит цитокинам, в том числе провоспалительным цитокинам TNF α и IL-1 β , которые, наряду с тем, что оказывают тормозящее действие на синтез основных компонентов внеклеточного матрикса и снижают анаболическую активность хондроцитов, также активируют экспрессию матриксных металлопротеаз (Robinson W.H., 2016; Mehana E.E., 2019).

Исходя из современных представлений о роли иммунного ответа в формировании патогенетических механизмов при ОА, для контроля эффективности предложенного метода терапии нами проведён анализ уровня профиля цитокинов в сыворотке крови пациентов с ОАКС после курса терапии и через 6 месяцев.

Анализ динамики уровня провоспалительного цитокина TNF α у пациентов с ОАКС на фоне проводимого лечения показал снижение в 1 группе на 20,7% ($p=0,008$), во 2 группе на 46,5% ($p=0,018$) и в 3 группе на 51,4% ($p=0,002$), по отношению к исходным данным.

Через 6 месяцев динамика цитокинов у пациентов с ОАКС 1 группы показала снижение уровня $\text{TNF}\alpha$ на 6,9% ($p=0,05$), во 2 группе на 41,2% ($p=0,003$) и в 3 группе – на 44,3% ($p=0,011$), в сравнении с исходными данными.

Выявленные различия указывают, что более высокий эффект снижения уровня $\text{TNF}\alpha$ наблюдался у пациентов 2 и 3 группы, которым на фоне медикаментозного лечения дополнительно применяли фармакопунктуру биоматериалом Аллоплант (рисунок 14).



* $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к 1 группе

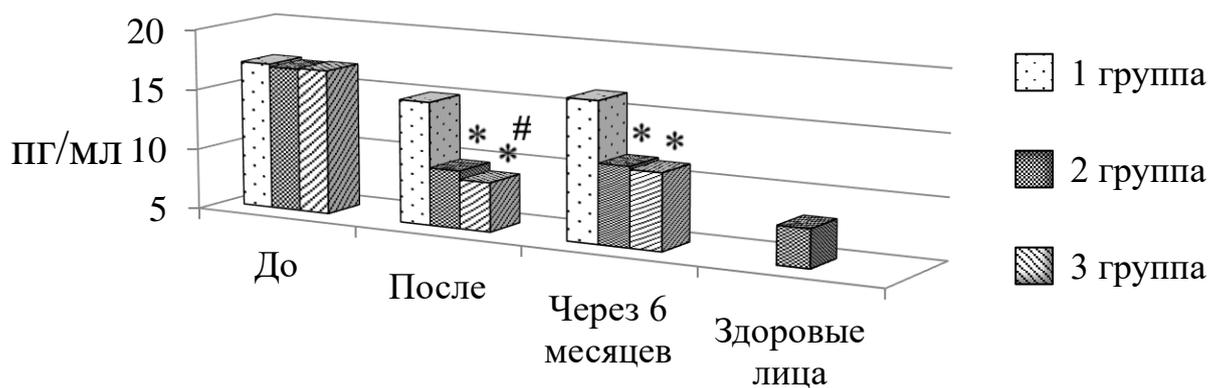
$p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к 2 группе

Рисунок 14. Динамика цитокина $\text{TNF}\alpha$ сыворотки крови пациентов с остеоартритом коленного сустава

Динамика уровня провоспалительного цитокина $\text{IL-1}\beta$ у пациентов с ОАКС после курса терапии характеризовалась снижением в 1 группе на 11,6% ($p=0,028$), во 2 группе на 41,9% ($p=0,006$) и в 3 группе на 45,6% ($p=0,015$), по отношению к исходным данным.

Через 6 месяцев уровень цитокина $\text{IL-1}\beta$ у пациентов с ОАКС значимо не изменился, во 2 группе снизился на 31,5% ($p=0,022$) и в 3 группе – на 33,7% ($p=0,016$), в сравнении с исходными данными.

Наиболее высокие результаты снижения уровня $\text{IL-1}\beta$ были отмечены во 2 и 3 группе, где пациентам с ОАКС дополнительно применяли фармакопунктуру биоматериалом Аллоплант (рисунок 15).



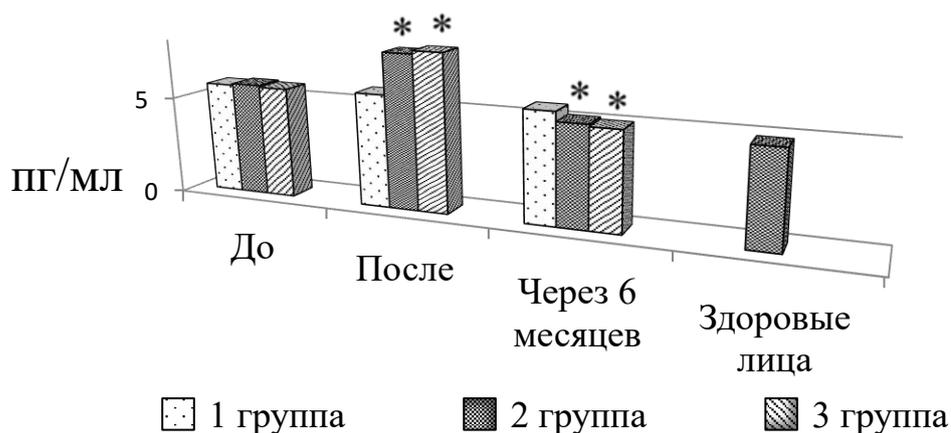
* $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к 1 группе

$p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к 2 группе

Рисунок 15. Динамика цитокина IL-1 β сыворотки крови пациентов с остеоартритом коленного сустава

Уровень противовоспалительного цитокина IL-4 у пациентов с ОАКС, в 1 группе значимо не изменился, во 2 и 3 группе показал повышение на 35,8% ($p=0,023$) и 45,9% ($p=0,017$) соответственно, в сравнении с исходными данными.

Через 6 месяцев динамика IL-4 у пациентов с ОАКС в 1 группе также была без существенных изменений, во 2 и 3 группе показала снижение на 10,6% ($p=0,02$) и на 11,2% ($p=0,035$), по сравнению с исходными данными (рисунок 16).



* $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к 1 группе

Рисунок 16. Динамика цитокина IL-4 сыворотки крови пациентов с остеоартритом коленного сустава

Результаты проведённого иммунологического исследования показали, что более выраженный и стабильный позитивный эффект на состояние клеточного и гуморального звена иммунитета достигается при фармакопунктуре биоматериалом Аллоплант в комплексе с магнитотерапией на фоне стандартной медикаментозной терапии (таблица 13).

Таблица 13

Динамика профиля цитокинов у пациентов с остеоартритом коленного сустава, Me [Q1; Q3]

Показатели		Клинические группы			
		Здоровые лица (n=25)	1 группа (n=40)	2 группа (n=42)	3 группа (n=42)
TNF α , пг/мл	До	6,50 [6,11;7,86]	11,53 [10,34;12,59]	11,37 [10,53;12,68]	11,84 [10,43;12,53]
	После		9,14* [8,61;9,75]	6,08*# [5,56;7,43]	5,76*#° [4,33;6,81]
	Через 6 месяцев		10,74 [9,12;12,20]	6,68*# [5,43;7,75]	6,62*# [5,76;7,56]
IL-1 β , пг/мл	До	8,12 [7,71;8,45]	17,06 [15,18;18,33]	16,84 [14,86;18,12]	16,91 [14,12;18,58]
	После		15,08 [13,34;16,72]	9,74*# [7,83;11,34]	9,03*#° [7,05;10,73]
	Через 6 месяцев		16,47 [14,94;17,88]	11,53*# [8,44;15,86]	11,28*# [9,24;15,09]
IL-4, пг/мл	До	4,83 [2,63;5,90]	5,65 [5,24;6,11]	5,73 [5,12;6,39]	5,64 [4,84;6,41]
	После		5,74 [5,36;6,81]	7,84*# [6,42; 9,31]	8,23*# [7,18;10,13]
	Через 6 месяцев		5,62 [5,22;6,41]	5,12# [2,83;6,03]	5,01# [2,57;6,12]

*p <0,05 – достоверность различий по отношению к исходным данным

#p <0,05 – достоверность различий по отношению к 1 группе

°p <0,05 – достоверность различий по отношению к 2 группе

4.4 Динамика микроциркуляции

Оценка изменений микроциркуляторного русла у пациентов с ОАКС на фоне проведённого нами лечения проводилась методом лазерной доплеровской флоуметрии по уровню базального кровотока и амплитудно-частотного спектра колебаний ЛДФ-граммы.

Как видно из представленных данных в таблице 14, исходные параметры микроциркуляции: базального кровотока и амплитудно-частотного спектра в группах исследуемых ОАКС, были сопоставимы.

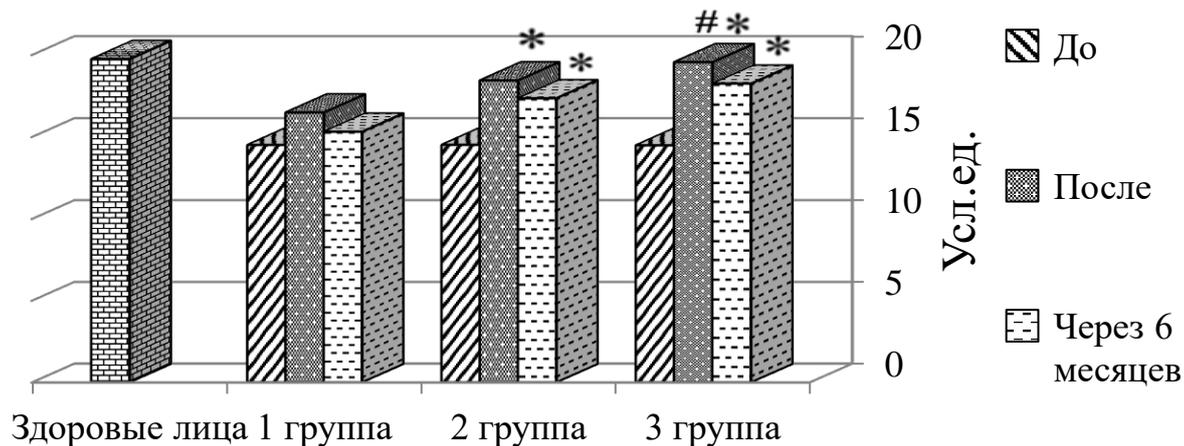
У пациентов с ОАКС 1 группы после лечения уровень средней тканевой перфузии (М) возрос на 13,7% ($p=0,028$), среднее квадратичное отклонение амплитуды кровотока (СКО) на 14,9% ($p=0,014$), коэффициент вариации (КВ) на 1,2% ($p=0,056$), в сравнении с исходным уровнем.

Анализ амплитудно-частотного спектра колебательных процессов в микроциркуляторном русле у пациентов с ОАКС в 1 группе показал увеличение низкочастотных ритмов (ALF) на 23,4% ($p=0,015$), сердечные ритмы (ACF) значимо не изменились, а дыхательные ритмы (AHF) показали снижение на 12,9% ($p=0,018$), в сравнении с исходными данными.

Индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) значимо увеличился на 27,5% ($p=0,009$), миогенный тонус артериол и прекапиллярных сфинктеров (МТ) на 12,9% ($p=0,022$), показатель шунтирования (ПШ) на 21,7% ($p=0,014$), а нейрогенный тонус (НТ) снизился на 7,4% ($p=0,05$).

По результатам исследования микроциркуляторного русла у пациентов с ОАКС 1 группы, после курса медикаментозной терапии отмечена тенденция к улучшению микроциркуляции в тканях коленного сустава (рисунок 17).

У пациентов с ОАКС 2 группы после проведённого лечения уровень средней тканевой перфузии (М) увеличился на 30,5% ($p=0,006$), среднее квадратичное отклонение (СКО) на 32,7% ($p=0,009$) и коэффициент вариации (КВ) на 1,2% ($p=0,057$), в сравнении с исходными значениями.



* $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к 1 группе
 # $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к 2 группе

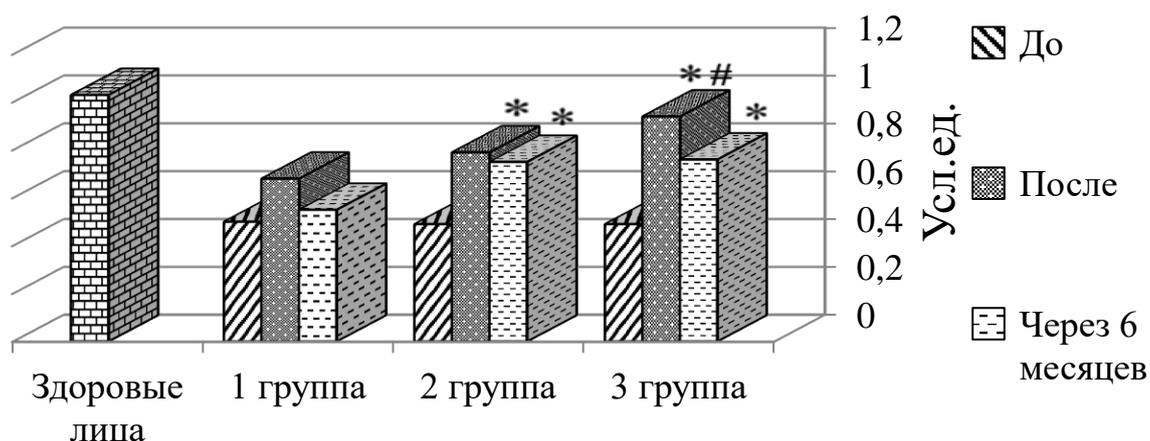
Рисунок 17. Динамика средней тканевой перфузии у пациентов с остеоартритом коленного сустава

Амплитуда ALF возросла на 55,6% ($p=0,014$), ACF на 33,9% ($p=0,013$), АНФ снизилась на 13,7% ($p=0,04$), МТ увеличился на 23,9% ($p=0,006$), а НТ снизился на 8,8% ($p=0,045$). ИЭМ увеличился на 61,2% ($p=0,001$), а ПШ на 35,7% ($p=0,002$).

Результаты исследования микроциркуляторного русла пациентов с ОАКС 2 группы, которым на фоне медикаментозного лечения дополнительно применяли фармакопунктуру биоматериалом Аллоплант, указывают на неполное восстановление микроциркуляции.

Исследование базального кровотока пациентов с ОАКС 3 группы выявило увеличение М на 32,9% ($p=0,005$) и СКО на 42,9% ($p=0,007$), в сравнении с исходными значениями. КВ повысился на 7,5% ($p=0,025$), что свидетельствовало о восстановлении активности функционирования регуляторных систем микрососудистого русла.

При оценке амплитудно-частотного спектра микроциркуляции у пациентов с ОАКС 3 группы выявлено повышение ALF на 75,6% ($p=0,002$), ACF на 39,4% ($p=0,009$) и снижение АНФ на 30,2% ($p=0,017$), в сравнении с исходными данными. МТ у пациентов с ОАКС 3 группы увеличился на 26,1% ($p=0,012$), ИЭМ на 91,8% ($p=0,001$) и ПШ на 51,8% ($p=0,002$), а НТ снизился на 17,3% ($p=0,003$), в сравнении с исходными данными (рисунок 18).



* $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к 1 группе

$p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к 2 группе

Рисунок 18. Динамика индекса эффективности микроциркуляции у пациентов с остеоартритом коленного сустава

Результаты исследования параметров микроциркуляции в 3 группе, которые после лечения соответствовали показателям ЛДФ-граммы здоровых лиц, свидетельствовали о полном восстановлении активных микроциркуляторных механизмов, которые обеспечивают адекватную модуляцию микроциркуляторного русла, направленную на улучшение артериолярного кровотока, снижение застойных явлений в капиллярном и венулярном звеньях микроциркуляторного русла.

Проведённый анализ состояния микроциркуляции у пациентов с ОАКС 1 группы по отдалённым результатам лечения через 6 месяцев показал, что показатель М превысил исходные значения на 5,6% ($p=0,055$), СКО на 6,8% ($p=0,052$), а КВ не изменился.

Исследование амплитудно-частотного спектра микроциркуляции выявило увеличение ALF на 5,1% ($p=0,045$), ACF на 4,9% ($p=0,045$) и снижение ANF на 6,0% ($p=0,06$), в сравнении с исходными данными. МТ был выше на 3,2% ($p=0,08$), а НТ ниже на 1,2% ($p=0,42$), ИЭМ превышал исходные значения на 10,0% ($p=0,043$), а ПШ на 6,9% ($p=0,03$).

Исследование параметров микроциркуляторного русла у пациентов с ОАКС 1 группы через 6 месяцев не показало достоверной разницы параметров микроциркуляции с исходными данными.

Отдалённые результаты лечения пациентов с ОАКС 2 группы показали положительную динамику состояния микроциркуляции после проведённого лечения и характеризовалась увеличением показателя М на 21,6% ($p=0,031$), СКО на 23,3% ($p=0,003$) и КВ на 1,4% ($p=0,03$), в сравнении с исходными значениями.

Анализ амплитудно-частотных характеристик активных механизмов регуляции по частотным диапазонам показал увеличение амплитуды ALF на 36,8% ($p=0,026$), ACF на 25,6% ($p=0,005$), снижение АНФ на 16,2% ($p=0,022$), уровень МТ увеличился на 19,6% ($p=0,01$), а НТ снизился на 7,5% ($p=0,044$), ИЭМ оставался выше исходных значений на 53,1% ($p=0,014$), а ПШ – на 29,6% ($p=0,003$).

Результаты исследования микроциркуляторного русла пациентов с ОАКС 2 группы через 6 месяцев характеризовались более стабильными результатами сохранения активных механизмов регуляции микроциркуляторного русла, что свидетельствует о пролонгированном эффекте фармакопунктурного воздействия диспергированным биоматериалом Аллоплант.

Исследование микроциркуляции через 6 месяцев у пациентов с ОАКС 3 группы показало увеличение М на 27,3% ($p=0,01$), СКО на 31,3% ($p=0,006$) и КВ на 3,7% ($p=0,06$), в сравнении с исходными значениями.

Динамика амплитудно-частотного спектра выявила повышение ALF на 36,3% ($p=0,009$), ACF – на 20,9% ($p=0,033$), и снижение АНФ – на 18,7% ($p=0,042$), соответственно. МТ повысился на 20,7% ($p=0,028$), ИЭМ - на 55,1% ($p=0,005$) и ПШ – на 33,3% ($p=0,037$), а НТ снизился на 9,9% ($p=0,025$), по отношению к исходным данным.

Результаты обследования пациентов с ОАКС 3 группы через 6 месяцев свидетельствовали о сохранении роли активных микроциркуляторных механизмов в обеспечении адекватной модуляции микроциркуляторного русла.

Динамика показателей микроциркуляции у пациентов с остеоартритом коленного сустава, (M±SD)

Клинические группы		М, пф.ед.	СКО, пф.ед.	КВ, %	ALF, пф.ед.	АНФ, пф.ед.	АСФ, пф.ед.	ИЭМ, усл.ед.	МТС, усл.ед.	НТС, усл.ед.	ПШ, усл.ед.
Здоровые лица (n=25)		19,74 ±4,72	2,35 ±0,46	11,90 ±2,51	2,41 ±0,42	1,59 ±0,33	0,75 ±0,16	1,03 ±0,25	1,19 ±0,24	0,63 ±0,13	1,88 ±0,35
1 группа (n=40)	До	14,50 ±3,51	1,61 ±0,42	11,10 ±2,26	1,37 ±0,34	2,33 ±0,52	0,41 ±0,13	0,50 ±0,13	0,93 ±0,26	0,81 ±0,19	1,15 ±0,27
	После	16,48 ±3,39*	1,85 ±0,33	11,23 ±3,64	1,69 ±0,40	2,03 ±0,28*	0,42 ±0,18	0,69 ±0,17*	1,05 ±0,27	0,75 ±0,13	1,40 ±0,25*
	Через 6 месяцев	15,31 ±3,41	1,72 ±0,48	11,10 ±3,31	1,44 ±0,38	2,19 ±0,51	0,43 ±0,13	0,55 ±0,16	0,96 ±0,25	0,80 ±0,15	1,23 ±0,25*
2 группа (n=42)	До	14,51 ±3,26	1,59 ±0,42	10,95 ±2,53	1,33 ±0,11	2,34 ±0,53	0,39 ±0,13	0,49 ±0,14	0,92 ±0,24	0,80 ±0,13	1,15 ±0,23
	После	18,94 ±3,17*#	2,11 ±0,41*#	11,08 ±3,51	2,07 ±0,39*#	2,02 ±0,34*	0,59 ±0,14*	0,79 ±0,35*	1,14 ±0,36*	0,73 ±0,24*	1,56 ±0,32*#
	Через 6 месяцев	17,65 ±3,57*	1,96 ±0,42*	11,10 ±2,44	2,01 ±0,38*	1,99 ±0,41*	0,68 ±0,13*	0,75 ±0,26*	1,10 ±0,28*	0,74 ±0,14	1,49 ±0,16*
3 группа (n=42)	До	14,48 ±3,39	1,63 ±0,39	11,26 ±3,32	1,35 ±0,42	2,35 ±0,51	0,43 ±0,14	0,49 ±0,18	0,92 ±0,25	0,81 ±0,14	1,14 ±0,25
	После	19,25 ±3,27*#°	2,33 ±0,36*#°	12,10 ±2,93*#°	2,37 ±0,33*#°	1,80 ±0,38*°	0,71 ±0,15*	0,94 ±0,36*°	1,16 ±0,42*	0,67 ±0,23*	1,73 ±0,45*#°
	Через 6 месяцев	18,44 ±3,66*	2,14 ±0,45*	11,68 ±3,56	2,15 ±0,28*#	1,91 ±0,42*	0,52 ±0,13*	0,76 ±0,37*	1,11 ±0,36*	0,73 ±0,24*	1,52 ±0,48*

*p < 0,05 – достоверность различий по отношению к исходным данным; #p < 0,05 – достоверность различий по отношению к 1 группе; °p < 0,05 – достоверность различий по отношению к 2 группе

Отдалённые результаты исследования микроциркуляции методом ЛДФ-метрии пациентов с ОАКС во 2 и в 3 группе, которые дополнительно к медикаментозной терапии получали фармакопунктуру биоматериалом Аллоплант, изолированно и в комплексе с магнитотерапией, свидетельствуют о сохранении высокой активности функционирования регуляторных систем микрососудистого русла через 6 месяцев после завершения курса лечения.

Таким образом, проведённый анализ результатов комплексного инструментального и клинико-лабораторного обследования у пациентов с остеоартритом коленного сустава показал более выраженную позитивную динамику у пациентов, получавших дополнительно к стандартной медикаментозной терапии НПВП фармакопунктуру биоматериалом Аллоплант, изолированно и в комплексе с магнитотерапией.

Включение в комплекс лечебных мероприятий биоматериала Аллоплант в сочетании с низкочастотной магнитотерапией позволяет воздействовать на такие звенья патогенеза ОА как нарушение свободно-радикального окисления, клеточного и гуморального звена иммунитета и расстройство микроциркуляции, тем самым статистически значимо повысить ближайшие и отдалённые результаты лечения.

4.5. Общая оценка эффективности лечения остеоартрита коленного сустава

Оценка клинической эффективности на фоне проведённого лечения пациентов с ОАКС выявила, что «значительное улучшение» отмечено в 1 группе у 17,5% пациентов, во 2 группе – 66,7% и в 3 группе – 71,4%; «улучшение» – у 35%, 19% и 21,4%; «незначительное улучшение» – у 47,5%, 14,3% и 7,2% соответственно. «Отсутствие эффекта» и «ухудшение» не отмечалось. Полученные результаты, представленные в таблице 15, показали, что наибольший лечебный эффект оказывает комплексное применение фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант и магнитотерапии.

Сравнительная эффективность лечения пациентов с остеоартритом
коленного сустава

Оценка эффективности лечения	Клинические группы					
	1 группа (n=40)		2 группа (n=42)		3 группа (n=42)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Значительное улучшение	7	17,5	28	66,7	30	71,4
Улучшение	14	35	8	19	9	21,4
Незначительное улучшение	19	47,5	6	14,3	3	7,2
Без эффекта	-	-	-	-	-	-
Ухудшение	-	-	-	-	-	-

Таким образом, процентное число пациентов ОАКС с оценкой «значительное улучшение», во 2 группе было в 3,8 раза, а во 3 группе – в 4,1 раза выше в сравнении с 1 группой, что свидетельствует о позитивном клиническом эффекте фармакопунктуры диспергированным биоматериалом Аллоплант.

Клиническая эффективность терапии в отдалённом периоде оценивалась по отсутствию или наличию рецидивов заболевания – усиления болевого синдрома, ограничения подвижности коленного сустава и скованности.

При оценке эффективности проведённого лечения были проанализированы результаты лечения 124 пациентов с ОАКС, рецидивы заболевания были выявлены у 15 пациентов (12,1%). Рецидивы характеризовались возвратом симптомов ОАКС после исчезновения основных проявлений болезни за весь период наблюдения.

Возникновение рецидива связано с неполным устранением факторов болезни в процессе ее лечения, что при неблагоприятных условиях может приводить к обострению заболевания. Распределение пациентов с ОАКС по частоте рецидивов и по группам представлено в таблице 16.

Частота рецидивов у пациентов с остеоартритом коленного сустава

Клинические группы					
1 группа (n=40)		2 группа (n=42)		3 группа (n=42)	
абс.	%	абс.	%	абс.	%
10	25	3	7,1	2	4,8

Как видно из представленных данных, число лиц с рецидивами во 2 группе было в 3,5 раза меньше и в 3 группе – в 5,2 раза в сравнении с 1 группой, что указывает на позитивный клинический эффект фармакопунктуры ДБМА в комплексе с МТ в лечении ОАКС. Наибольшее снижение числа лиц с рецидивами отмечалось в 3 группе – в 1,5 раза в сравнении с 2 группой, что указывает на стойкий положительный клинический эффект комплексного лечения у пациентов с остеоартритом коленного сустава.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни лиц зрелого, пожилого и старческого возраста позволяет считать остеоартрит (ОА) болезнью XXI века [56, 67, 71, 82]. Тенденция к росту заболеваемости и устойчивость к предлагаемым методам лечения характеризуют ОА как актуальную и значимую медицинскую проблему [54, 88, 161]. Причиной инвалидизации лиц с патологией опорно-двигательного аппарата чаще всего является остеоартрит коленного сустава, объект изучения данного исследования.

В лечении остеоартрита современная медицина достигла больших успехов, ведущие позиции в настоящее время занимает фармакотерапия [169; 263]. Вместе с тем, длительный приём НПВП способствует снижению устойчивости хряща к физическим нагрузкам, подавляя синтез гликозаминогликанов необходимых для регенерации хряща, поэтому их использование показано в острой стадии воспалительного процесса [10; 96; 144; 219]. Разработка новых методов лечения, направленных на увеличение компенсаторно-адаптационных возможностей организма и применение на амбулаторном этапе способствует более быстрому и успешному восстановлению двигательных функций опорно-двигательного аппарата, что и определило актуальность выбранной проблемы.

В связи с вышеизложенным, повышение эффективности комплексного подхода к лечению пациентов с остеоартритом коленного сустава I–II стадии с применением фармакопунктуры диспергированным биоматериалом Аллоплант, явилось целью нашего исследования.

Механизмом действия фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант является увеличение компенсаторно-адаптационных возможностей организма в результате восстановления нейрогуморальных механизмов. В доступных нам литературных источниках были немногочисленные исследования по фармакопунктуре лекарственными средствами у пациентов с ОАКС [1; 44; 56; 122] и по фармакопунктуре ДБМА [5; 71; 98]. Научных исследований об эффективности

фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант при лечении остеоартрита не выявлено. В представленном исследовании была показана эффективность фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант у пациентов с ОАКС I–II стадии на фоне базовой медикаментозной терапии.

Для решения поставленной цели и задач было проведено открытое проспективное рандомизированное исследование. На основании разработанных критериев включения и исключения нами была проведена выборка пациентов с ОАКС для углубленного изучения клинико-функциональных нарушений в коленном суставе, изменений свободно-радикального окисления с определением продуктов перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной защиты, состояния иммунной системы и микроциркуляторного русла, участвующих в развитии патологического процесса. В зависимости от проводимого лечения, все исследуемые были рандомизированы с использованием генератора случайных чисел на 3 клинические группы.

Пациенты с ОАКС 1 группы – контрольной (n=40), получали стандартную медикаментозную терапию (НПВП) соответственно Федеральным клиническим рекомендациям «Остеоартрит», утверждённым Ассоциацией ревматологов России (2016). Группа 2 – сравнения (n=42), пациенты с ОАКС, которым дополнительно к стандартной медикаментозной терапии применяли фармакопунктуру диспергированным биоматериалом Аллоплант в биологически активные точки (БАТ) общего (Т 14, GI 11, Е 36) и местного (РС 156, РС 160, VB 33, РС 145) рефлекторного действия. Группа 3 – основная (n=42), пациенты с ОАКС, которые на фоне стандартной медикаментозной терапии и фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант дополнительно получали низкочастотную магнитотерапию импульсным магнитным полем на область коленного сустава.

Все пациенты с ОАКС завершили курс лечения, случаев побочных эффектов, непереносимости лечения и отказов от участия в процессе исследования не было.

Впервые пациентам с ОАКС проводилось исследование с применением фармакопунктурного введения биоматериала Аллоплант изолированно и в комплексе с магнитотерапией по методике, предложенной диссертантом (патент

РФ на изобретение № 2717345, заявка № 2019137151, приоритет изобретения от 19.11.2019г., зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 23.03.2020г.).

В нашем исследовании пациентам с ОАКС была проведена клиническая оценка – при I стадии заболевания уровень боли в коленном суставе в покое по ВАШ составил $2,32 \pm 0,31$ балла, при ходьбе - $4,72 \pm 0,51$ балла, а при II стадии - $3,68 \pm 0,45$ балла и $5,13 \pm 0,47$ балла соответственно. Изучение уровня боли в покое по ВАШ у пациентов с ОАКС на фоне проводимого лечения показала уменьшение в 1 группе на 13,7% и через 6 месяцев на 3,2%, во 2 группе – на 39,7% и 32,5% и в 3 группе - на 67,4% и 33,2% соответственно, по отношению к исходному уровню. Как видно из представленных данных, значимый позитивный эффект по уровню боли наблюдался у исследуемых при дополнительном применении фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант на фоне медикаментозной терапии, а более выраженный эффект – при комплексном воздействии фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант и магнитотерапии.

Оценка уровня боли при ходьбе у пациентов с ОАКС в отдалённом периоде показала, что клинический эффект был более выражен у исследуемых 3 группы, при дополнительном воздействии фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант и низкочастотной магнитотерапии.

После курса лечения пациентов с ОАКС суммарный индекс Лекена в 1 группе снизился на 38,2 %, а через 6 месяцев – на 8,4%; во 2 группе – на 44,8 % и на 39,1% и в 3 группе – на 55,3 % и на 47,1% соответственно, в сравнении с исходными данными, что согласуется с другими исследованиями [38; 50; 82; 85; 190]. Дополнительное применение фармакопунктуры ДБМА обеспечивало более выраженный и долгосрочный эффект, что объясняется потенцированием местного и общего рефлексогенного воздействия и пролонгацией эффектов фармакопунктуры, что описано в ряде работ [1; 44; 71; 122].

Положительная динамика лечения у пациентов с ОАКС наблюдалась и по суммарному функциональному индексу WOMAC – в 1 группе снизился на 28,6% и через 6 месяцев – на 9,8%; во 2 группе – на 51,3% и на 33,8% и в 3 группе – на

58,7% и на 40,8% соответственно, по отношению к исходным данным. Представленные данные указывают, что после проведённого курса более выраженные позитивные изменения отмечались у пациентов с ОАКС 3 группы, которым на фоне медикаментозной терапии дополнительно применяли фармакопунктуру в комплексе с магнитотерапией. В отдалённом периоде наблюдения индекс WOMAC и Лекена у позитивная динамика отмечалась во 2 и 3 группе пациентов с ОАКС, что свидетельствует о долгосрочном эффекте потенцирования терапевтического действия фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант и магнитотерапии.

Позитивная динамика восстановительного лечения пациентов с ОАКС при применении фармакопунктуры ДБМА подтверждается и результатами гониометрии. Исходно умеренное ограничение сгибания (в диапазоне от 90° до 109°) было у 50 (40,3%); незначительное ограничение сгибания (в диапазоне от 60° до 89°) – у 45 (36,3%); отсутствие ограничения сгибания (в диапазоне от 30° до 59°) – у 29 (23,4%) исследуемых. Клиническая эффективность лечебных мероприятий по функциональному состоянию коленного сустава показала увеличение объёма движений: количество лиц с умеренным ограничением сгибания коленного сустава уменьшилось, с незначительным ограничением сгибания и без ограничения сгибания увеличилось. Выраженный позитивный эффект фармакопунктуры ДБМА объясняется суммацией рефлексогенного эффекта стимуляции БАТ – седативного, анальгезирующего и миорелаксирующего, и системных эффектов ДБМА, таких как мобилизация клеток макрофагального и фибробластического дифферона, активация ангиогенеза, клеточного и гуморального иммунитета и механизмов репаративной регенерации [72; 76; 78].

Одним из биологических компонентов поддержания гомеостаза является механизм обратных связей, при котором любое отклонение какого-либо параметра внутренней среды мобилизует все элементы функциональных систем к восстановлению [96; 124]. Многочисленные исследования показали, что при заболеваниях опорно-двигательного аппарата вовлекаются вторичные воспалительные механизмы, связанные с активизацией свободно-радикального

окисления и с увеличением продуктов перекисного окисления липидов [7; 35; 58; 89; 213; 235].

В нашем исследовании была доказана роль нарушений свободно-радикального окисления у пациентов с остеоартритом коленного сустава I - II стадии уже на ранних стадиях заболевания, что проявлялось увеличением уровня ППОЛ – диеновых конъюгатов на 21,4%, малонового диальдегида на 29,6% и шиффовых оснований на 25,8% и снижением ферментов антиоксидантной защиты – уровня каталазы на 13,9% и глутатионпероксидазы на 5,7%, по отношению к показателям группы здоровых лиц, сопоставимой по возрасту и без жалоб на боли в суставах.

Для уточнения патофизиологических механизмов ОА при фармакопунктурном введении ДБМА нами были изучены изменения свободно-радикального окисления у пациентов с ОАКС. Учитывая, что при остеоартрите коленного сустава основной клинической симптоматикой является боль, отёк и ограничение движения, и это взаимосвязано с нарушениями микроциркуляции, наличием мышечного спазма и метаболических изменений, нами был предложен лечебный комплекс фармакопунктуры ДБМА и магнитотерапии.

На фоне применения пациентам с ОАКС фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант было отмечено снижение интенсивности процессов СРО и повышение активности антиоксидантных ферментов. Максимальный эффект по динамике уровня ППОЛ и ферментов антиоксидантной защиты отмечался в 3 группе, при дополнительной фармакопунктуре Аллоплантом в комплексе с магнитотерапией низкочастотным импульсным магнитным полем. Результаты нашей работы согласуются с исследованиями, в которых отмечался эффект торможения процессов липопероксидации в виде снижения ППОЛ в сыворотке крови и увеличения активности ферментов АОЗ на фоне приёма сульфатированных гликозаминогликанов [7; 39; 103; 126; 167].

Известно использование ДБМА посредством фармакопунктуры в точки общего рефлекторного действия для повышения здоровья спортсменов за счет активации антиоксидантных систем и нормализации обменных процессов [101]. На

важность коррекции свободно-радикального окисления в предотвращении либо замедлении прогрессирования ОА обращается внимание во многих работах [33; 34; 43; 48; 256]

Исследователи отмечают, что в поддержании гомеостаза при хронических воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата большая роль принадлежит гликозаминогликанам соединительной ткани (ГАГ), которые участвуют в процессе транспорта питательных веществ, метаболитов и в водно-солевом обмене [10; 110]. В работах Mankin H.J. (1971), Серова В.В. и Шехтера А.Б. (1981) было показано, что гликозаминогликаны, особенно гиалуроновая кислота, помимо опорной функции противодействуют распространению инфекции и токсинов, а благодаря регулирующему влиянию гликозаминогликанов в соединительной ткани осуществляются пластические, репаративные процессы [118; 220].

Хроническое низкоинтенсивное воспаление приводит к развитию катаболических процессов и деструкции хрящевой ткани с потерей матрикса гликозаминогликанов [87; 88; 177; 243], углубление научных знаний об этиопатогенезе ОА побудило исследователей к разработке и назначению симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis) — SYSADOA [42, 176, 188, 189, 233]. Данная группа препаратов, более известная в России под названием хондропротекторы, включает в себя сульфатированные гликозаминогликаны, гиалуроновую кислоту и другие средства животного происхождения. Несмотря на то, что первоначальные надежды на применение хондропротекторов с целью возмещения эндогенного дефицита гликозаминогликанов хрящевого матрикса не оправдались, в ряде научных работ была отмечена эффективность инъекционных форм препаратов на основе гликозаминогликанов по снижению болевого синдрома и прогрессирования дистрофического процесса в хрящевой ткани [94; 125; 188; 256]. Одним из механизмов действия хондроитин сульфата и глюкозамин сульфата является способность снижать или подавлять активность лизосомальных

ферментов, экспрессию провоспалительных цитокинов и супероксидных радикалов [7; 10; 41; 59; 229; 236].

Высокий позитивный эффект фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант при лечении пациентов с ОАКС может объясняться тем, что помимо входящих в его состав гликозаминогликанов (гиалуроновая кислота, гепаран-сульфат, кератан-сульфат, хондроитин-сульфат) биоматериал обладает, в отличие от инъекционных форм препаратов на основе гликозаминогликанов, способностью привлечения, концентрации и активизации клеток макрофагального и фибробластического ряда, обеспечивая возможность коррекции фиброзных и дегенеративно-дистрофических изменений в тканях [73; 76; 99; 100].

В исследованиях С.А.Муслимова (2000) и Л.А.Мусиной (2007), было показано, что диспергированный биоматериал Аллоплант оказывает помимо прямого действия на пролиферативную активность хондробластов, также опосредованную – через клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы влияет на экспрессию цитокинов, что способствует восстановлению кооперативных взаимоотношений иммунокомпетентных клеток [72; 76]. У пациентов с ОАКС 3 группы фармакопунктура ДБМА в комплексе с магнитотерапией способствует более выраженному положительному эффекту, обусловленному синергическим влиянием на основные звенья патогенеза остеоартрита. Достигнутые результаты исследования позволяют отметить хондропротективное действие фармакопунктуры диспергированного биоматериала Аллоплант.

При разработке лечебных мероприятий при ОАКС мы учитывали состояние иммунной системы, что имеет существенное значение в патогенезе развития заболевания. Нами впервые у пациентов с остеоартритом коленного сустава I и II стадии была изучена динамика иммунологического состояния в качестве ответной реакции на фармакопунктуру биоматериалом Аллоплант. Анализ иммунного статуса пациентов с ОАКС выявил снижение Т-лимфоцитарного звена, цитотоксических лимфоцитов, натуральных килеров и повышение Т-хелперов и иммунно-регуляторного индекса, что указывало на субпопуляционный дисбаланс Т – лимфоцитов. Также у исследуемых отмечалось увеличение фагоцитарного

показателя, спонтанного и индуцированного НСТ-теста и уменьшение фагоцитарного числа, что указывало на снижение поглотительной активности фагоцитов. Исследование гуморального звена иммунитета пациентов с ОАКС показало повышение уровня субпопуляции В-лимфоцитов, уровня IgM, IgG и снижение уровня IgA в сравнении с группой здоровых лиц, но в пределах референтных значений. Такие же результаты были показаны в исследованиях Saito I., (2002), Robinson W.H., (2016), Zhu W., (2019), которые указывали на существенную роль Т- и В-лимфоцитарного звена в патогенезе остеоартритов [215; 236; 242].

Учитывая современные представления о роли иммунного ответа в формировании патогенетических механизмов при остеоартрите, в частности особой роли цитокинов [107; 184; 249; 267], нами была проведена оценка цитокинового профиля. У исследуемых ОАКС при I стадии заболевания уровень TNF- α был увеличен на 84,5%, при II стадии – на 113,8%, IL-1 β также был увеличен на 92,6% и 112,3% соответственно; уровень IL-4, который ингибирует синтез металлопротеаз, был увеличен в сравнении с группой здоровых лиц на 35,4% ($p=0,003$) и на 21,3% ($p < 0,01$) соответственно, что связано с активностью воспалительного процесса и указывает на ингибирующее влияние данного цитокина на продукцию TNF- α и IL-1 β у исследуемых ОАКС.

Согласно исследованиям J.C. Fernandes (2002), Патрухина А.П. (2014), Занина С.А. (2017), Балабановой Р.М. (2019) цитокины оказывают двоякое регулирующее влияние на иммунологическое состояние при ОА – подавление и активацию воспалительного процесса [12; 36; 141; 200]. Полученные нами данные у пациентов с ОАКС указывают на преобладание активности провоспалительных систем над противовоспалительными, такие же данные были указаны в работах M. Rahmati (2016), A.E. Litwic (2018), Чепелёвой М.В. (2019) [142; 182; 238].

Результаты нашего исследования указывают роль воспалительного механизма с изменением субпопуляций лимфоцитов и цитокинового профиля в развитии ОАКС и согласуются с работами Robinson N.H. (2017), Yue Chow Yoke (2020), Зоткина Е.Г. (2022) и др., отмечено, что «хроническое субклиническое

воспаление является и фактором риска, и патогенетическим механизмом развития многих хронических заболеваний и сопровождается увеличением в крови медиаторов воспаления при одновременном снижении способности к разрешению воспалительной реакции» [34; 107; 124; 141; 149; 215].

Оценка проведённого нами лечения пациентов с ОАКС с применением фармакопунктуры ДБМА в комбинации с МТ в основной группе наблюдалась более выраженная позитивная динамика по данным иммунной системы. У пациентов с ОАКС уровень CD4+ во 2 и 3 группе уменьшился на 15,1% и 14,5%, иммунно-регуляторный индекс снизился на 28,9% и 27,3%, уровень CD8+ увеличился на 26,1% и 27,3%, возросло количество NK-клеток на 20,6% и на 14,5% соответственно, в 1 группе значимых изменений не было. У пациентов с ОАКС на фоне применения фармакопунктуры Аллоплантом наблюдалось тенденция к увеличению иммуноглобулинов IgA, а уровень IgM и IgG уменьшился в 1 группе – на 4,5%, во 2 группе – на 18,5% и в 3 группе – на 19,6%, фагоцитарное число увеличилось на 6,9%, на 26,8% и на 28%, соответственно.

Анализ цитокинового профиля пациентов с ОАКС на фоне лечения показал значимое увеличение уровня цитокина IL-4 во 2 группе на 18,5% и в 3 группе на 55,1% и уменьшение IL-1 β на 7,1% и 53,3% соответственно, по отношению к исходным данным.

В работе Zhang H. (2020) и Y. Miyamoto (2021) отмечено, что средства или препараты различной функциональной направленности, обладающие иммуномодулирующим действием, могут влиять на перепрограммирование макрофагов и являются потенциальным терапевтическим средством для лечения остеоартрита [228; 270]. Полученные нами результаты иммунного ответа на фармакопунктуру ДБМА у пациентов с ОАКС показали снижение интенсивности антигеннаправленных реакций: оптимизацию иммунорегуляторного воздействия с нормализацией уровня Т-лимфоцитов, восстановление иммунно-регуляторного индекса, баланса цитокинов и повышение фагоцитарной активности, и данные нашего исследования свидетельствует об улучшении иммунологического состояния. В ряде работ было показано, что у исследуемых с ОАКС на фоне приёма

НПВП, хондропротекторов и антиагрегантов наблюдалось улучшение СРО и восстановление баланса цитокинов [33; 39; 41; 48].

В исследовании Лебедевой А.И. и др. (2019) было показано воздействие биоматериала Аллоплант на регенерацию мышечной ткани по миграции и дифференциацию макрофагов [55; 70]. В зарубежных работах отмечается роль синовиальных макрофагов, которые в ответ на стимулы микроокружения могут выполнять провоспалительные – макрофаги фенотипа М1, и противовоспалительные функции - макрофаги фенотипа М2, которые восстанавливают поврежденные ткани и гомеостаз за счет выработки противовоспалительных цитокинов и их антагонистов [179; 187; 236]. На возможность «перепрограммирования» макрофагов и изменения соотношения макрофагов М1/М2 указывалось в исследованиях [179; 187; 228]. Установлена роль цитокинов TNF α и IL-1 β в патогенезе ОА, заключающаяся в созревании и дифференцировке макрофагов провоспалительной направленности фенотипа М1 [75; 111; 162; 267; 270]. По данным нашего исследования восстановление Т-лимфоцитарного звена, фагоцитарной активности и баланса цитокинов при применении фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант у пациентов с ОАКС обеспечивает клинико-иммунологическое улучшение.

Анализ данных микроциркуляции у исследуемых исходно выявил достоверные различия показателей исследуемых с ОАКС по отношению к группе здоровых лиц и I стадии ОАКС в сравнении со II стадией. У исследуемых ОАКС при I стадии уровень средней тканевой перфузии был снижен на 19,9%, при II стадии – на 33,4%, среднее квадратичное отклонение на 17,0% и 26,8%, индекс эффективности микроциркуляции – на 19,4% и 64,1% соответственно, эти изменения указывают на ослабление активных механизмов регуляции капиллярного кровотока и подтверждают патогенетическую взаимосвязь состояния микроциркуляторного русла с прогрессированием остеоартрита коленного сустава [18; 40; 52; 61; 271].

Анализ результатов лазерной доплеровской флоуметрии после проведенной терапии выявил значимые изменения микроциркуляции у пациентов с ОАКС:

средняя тканевая перфузия возросла по отношению к исходным значениям в 1 группе на 13,7%, во 2 группе на 30,5% и в 3 группе на 32,9%; среднее квадратичное отклонение, которое отражает вариабельность микроциркуляции, увеличилось на 14,9%, 32,7% и 42,9% и индекс эффективности микроциркуляции повысился на 27,5%, 61,2% и 91,8% соответственно.

Полное восстановление активных механизмов, обеспечивающих адекватную модуляцию микроциркуляторного русла, наблюдалось на фоне лечения в 3 группе пациентов с ОАКС что объясняется воздействием низкочастотного магнитного поля, которое выражается в быстром улучшении реологических свойств крови и активной реакции нейрогенных и миогенных механизмов регуляции микроциркуляторного русла [18; 61; 85; 105; 190; 191].

Через 6 месяцев межгрупповой анализ не показал значимой разницы между показателями микроциркуляции во 2 и 3 группе, что, наряду со стабильностью достигнутых результатов в отдалённом периоде у пациентов с ОАКС, получавших ДБМА изолированно и в комплексе с магнитотерапией, объясняется пролонгированным эффектом фармакопунктуры Аллоплантом, который потенцирует действие рефлексотерапии. Резорбция тканевыми макрофагами частиц биоматериала в биологически активных точках мобилизует механизмы местных клеточных, сосудистых и системных нейрогуморальных реакций. В работах Мулдашева Э.Р. и соавт. (2007), Галимовой В.У. и соавт. (2009), Апрелева А.Е. (2011) было отмечено, что фармакопунктура ДБМА активизирует процессы неогенеза сосудистого русла в БПТ и приводит к достоверному увеличению суммарной площади просвета капилляров [46; 70; 71; 74]. Результаты лечения пациентов с ОАКС предложенным методом свидетельствовали о полном восстановлении активных микроциркуляторных механизмов и это является патогенетическим обоснованием для дополнительного применения биоматериала Аллоплант и низкочастотной магнитотерапии в целях восстановления микроциркуляции.

Таким образом, сравнительный анализ результатов комплексного обследования и лечения пациентов с ОАКС показал более выраженную

позитивную динамику на фоне стандартной медикаментозной терапии с дополнительной фармакопунктурой биоматериалом Аллоплант, изолированно и в комплексе с магнитотерапией. Оценка проведённого исследования подтверждает терапевтическую эффективность фармакопунктуры ДБМА у пациентов с ОАКС.

Преимуществами восстановительного лечения пациентов с ОАКС фармакопунктурой ДБМА изолированно и в комплексе с магнитотерапией перед альтернативными методами терапии является возможность активации эндогенных биорегуляторных механизмов, отсутствие риска аллергических реакций и увеличение компенсаторно-адаптационных возможностей организма, что обеспечивает хондропротективный эффект. Наряду с известными свойствами ДБМА, такими как стимуляция регенерации соединительных тканей за счет межтканевых индуктивных взаимодействий, результаты исследования позволили выявить его новые свойства при фармакопунктурном введении, которые проявляются в нормализации СРО, выраженном иммуностропном воздействии и улучшении микроциркуляции у пациентов с ОАКС.

Медицинская реабилитация пациентов с остеоартритом коленного сустава с применением фармакопунктуры диспергированным биоматериалом Аллоплант изолированно и в комплексе с магнитотерапией низкочастотным импульсным полем способствует долговременному клиническому улучшению, увеличению объёма движения в коленном суставе, снижению интенсивности боли, частоты рецидивов и нормализации компенсаторно-адаптационных механизмов, что положительно влияет на качество жизни.

Перспективным направлением, на наш взгляд, является дальнейшее изучение и разработка методов комплексного применения фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант и преформированных физических факторов в медицинской реабилитации пациентов при лечении различных заболеваний опорно-двигательного аппарата.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-функциональное состояние пациентов с остеоартритом коленного сустава I-II стадии характеризуется наличием болевого синдрома в покое и при ходьбе в $3,8 \pm 0,2$ и $5,6 \pm 0,4$ балла по ВАШ соответственно, суммарным индексом WOMAC в $54,7 \pm 2,6$ балла, ограничением сгибания в коленном суставе – у 76,6% лиц, снижением показателей средней тканевой перфузии на 26,6% и индекса эффективности микроциркуляции на 47,2%, существенным увеличением (в зависимости от стадии заболевания) уровня диеновых конъюгатов на 18,0% - 23,2% и малонового диальдегида на 19,5% - 34,5%, а также нарушением субпопуляционной структуры лимфоцитов и профиля цитокинов, что свидетельствует о снижении защитно-компенсаторных возможностей организма с формированием иммунного дисбаланса.

2. Применение фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант у пациентов с остеоартритом коленного сустава способствует существенному снижению уровня болевого синдрома в покое и при ходьбе на 39,6% и 24,1% соответственно, индекса Лекена – на 39,6%, суммарного индекса WOMAC – на 51,3%, увеличению числа лиц без ограничения сгибания коленного сустава на 3,01%, а также увеличению средней тканевой перфузии на 30,5% и индекса эффективности микроциркуляции на 61,2%.

3. Комплексное воздействие фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант и низкочастотной магнитотерапии у пациентов с остеоартритом коленного сустава достоверно значимо превосходит эффективность изолированного применения фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант по индексу Лекена – на 15,7%, суммарному индексу WOMAC – на 7,4% и индексу эффективности микроциркуляции – на 30,6%.

4. Комплексное применение фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант и низкочастотной магнитотерапии в восстановительном лечении пациентов с остеоартритом коленного сустава позволяет повысить активность ферментов

антиоксидантной защиты за счет достоверно значимого снижения уровня диеновых конъюгатов и малонового диальдегида на 18,2% и 16,0%, повысить фагоцитарное число на 39,9%, снизить уровень провоспалительных цитокинов в среднем от 45,6% до 51,4% и ЦИК на 23,5%, а также улучшить качественный состав субпопуляций лимфоцитов за счет повышения Т-лимфоцитарного звена, что приводит к восстановлению баланса Т- и В-лимфоцитов и гуморального звена иммунитета.

5. Изолированное применение фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант у пациентов с остеоартритом коленного сустава приводит к «значительному улучшению» у 66,7% пациентов, комплексное применение фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант и низкочастотной магнитотерапии – у 71,4% пациентов, что превышает клиническую эффективность стандартной медикаментозной терапии по данному показателю в 3,8 и в 4,1 раза соответственно.

6. В отдалённом периоде применение фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант позволяет сохранить достигнутый эффект как при изолированном, так и при его комплексном применении с низкочастотной магнитотерапией, что выражается в статистически значимом снижении показателей болевого синдрома в покое на 32,4% и 33,2% и при ходьбе на 38,7% и 42,1%; суммарного индекса WOMAC – на 33,8% и 40,8%; уровня ЦИК – на 18,4% и 26,3%, статистически значимом повышении фагоцитарного числа – на 20,3% и 21,4% и индекса эффективности микроциркуляции – на 53,1% и 55,1% соответственно по сравнению с исходными показателями, а также снизить количество рецидивов по сравнению со стандартной медикаментозной терапией в 3,5 и 5,8 раза соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с остеоартритом коленного сустава I-II стадии на фоне медикаментозной терапии рекомендуется проведение фармакопунктуры диспергированным биоматериалом Аллоплант. На одну процедуру используют 1 флакон (50 мг) сухого ДБМА, который разводят 10 мл физиологического раствора *ex tempore* и вводится с использованием инъекционных игл 25G-27G подкожно по 1,0 мл в биологически активные точки общего и местного рефлекторного действия: одинарная точка – Т 14, симметричные точки на руках – GI 11 и ногах – E 36, локальные одинарные точки в проекции коленного сустава – PC 156, PC 160 и VB 33, симметричные точки в проекции коленного сустава – PC 145. Курс лечения – 10 процедур, через сутки в течение 3 недель, для достижения стабильных результатов лечения в отдалённом периоде за счёт кумуляции и пролонгации действия фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант.

2. Для улучшения местной гемодинамики пациентов с остеоартритом коленного сустава рекомендуется комплексное воздействие фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант и низкочастотной магнитотерапии импульсным магнитным полем на область коленного сустава с частотой 100 Гц, магнитной индукцией 5 мТл, экспозицией 15 минут, на курс 15 процедур в течение 3 недель, для более быстрого снижения болевого синдрома и восстановления местной микроциркуляции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСФ – сердечные ритмы

АНФ – дыхательные ритмы

ALF – низкочастотные (эндотелиальные) ритмы

АОЗ – антиоксидантная защита

БАТ – биологически активные точки

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГП – глутатионпероксидаза

ДБМА – диспергированный биоматериал Аллоплант

ДК – диеновые конъюгаты

ИЛ, IL – интерлейкин

ИРИ – иммунно-регуляторный индекс

ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции

КВ – коэффициент вариации

КТ – каталаза

ЛДФ – лазерная доплеровская флуометрия

М – средняя тканевая перфузия

МД – малоновый диальдегид

МТ – магнитотерапия

МТС – миогенный тонус

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НТС – нейрогенный тонус

ОА – остеоартрит

ОАКС – остеоартрит коленного сустава

ППОЛ – продукты перекисного окисления липидов

ПШ – показатель шунтирования

СКО – среднее квадратичное отклонение

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ШО – шиффы основания

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агасаров, Л.Г. Механизмы и эффективность фармакопунктуры. Пятнадцатилетний опыт исследования / Л.Г. Агасаров // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2015. – № 26. – С.1752-1755.
2. Агасаров, Л.Г. Фармакопунктурная рефлексотерапия / Л.Г. Агасаров. – М.: Арнебия, 2015. – 192 с.
3. Адаптивные механизмы кардио- и сосудопротекторного действия рефлексотерапии / С.А. Радзиевский, И.П. Бобровницкий, Т.С. Солодовникова [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2013. – Т. 90, № 1. – С. 55–59.
4. Актуальные вопросы терапии остеоартроза в реальной клинической практике / Л.К. Пешехонова, Д.В. Пешехонов, П.А. Красюков // М С. – 2017. – № 0. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-terapii-osteartroza-v-realnoy-klinicheskoy-praktike> (дата обращения: 10.04.2022).
5. Акупунктурная терапия биоматериалом «Аллоплант» / В.П. Тен, Э.Р. Мулдашев, Л.С. Ким [и др.] // Современные наукоёмкие технологии. – 2005. – № 8. – С.104-105.
6. Алексеева, Л.И. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение / Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова // Современная ревматология. – 2019. – Т.13, № 2. – С.9–21.
7. Алексеенко, Е.Ю. Изменение показателей антиоксидантной защиты больных остеоартрозом на фоне лечения комбинированным хондропротективным препаратом / Е.Ю. Алексеенко, Ю.Ф. Гатиятов // Медицинский совет. – 2018. – № 12. – С. 92–96.
8. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции / О.О. Портянникова, С.М. Цвингер, А.В. Говорин, Е.Н. Романова // Современная ревматология. – 2019. – Т.13, № 2. – С.105–111.

9. Ахмеров, Р.Р. Регенеративная медицина на основе аутологической плазмы. Технология Plasmolifting™ / Р.Р. Ахмеров. – М.: ГЭОТАР-Медиа: Litterra, 2014. – 154 с.
10. Бадочкин, В.В. Остеоартрит: от патогенеза к рациональной терапии / В.В. Бадочкин. – М., 2020. – 248 с.
11. Бадтиева, В.А. Комплексное применение кинезиотейпирования и магнитотерапии у спортсменов с посттравматическим отеком коленного сустава / В.А. Бадтиева, Н.В. Трухачева, Э.А. Савин // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2021. – Т. 98, № 3. – С.48.
12. Балабанова, Р.М. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и её лечение / Р.М. Балабанова // Современная ревматология. – 2013. – № 3. – С.67-69.
13. Бекетова, Т.В. Обзор рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR), рассмотренных в 2018 г. / Т.В. Бекетова // Современная ревматология. – 2019. – Т.13, № 2. – С.22-24.
14. Беляева, И.Б. Современные возможности патогенетической терапии остеоартрита на молекулярно-клеточном уровне / И.Б. Беляева, В.И. Мазуров // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 26–30.
15. Букуп, К. Клиническое исследование костей, суставов и мышц / К. Букуп. – М.: Медлит, 2018. – 384 с.
16. Вакуленко, О.Ю. Обоснованность применения криотерапии и радонотерапии у пациентов с остеоартритом / О.Ю. Вакуленко, М.А. Рассулова, А.Н. Разумов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2017. – Т. 94, № 5. – С. 58-66.
17. Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине / А.И. Мартынов, А.В. Наумов, А.Л. Вёрткин [и др.] // Лечащий врач. – 2015. – № 4. – С. 39.

18. Влияние импульсной магнитотерапии на показатели капиллярного кровотока в комплексном лечении больных гонартрозом / Ю.Ю. Бяловский, А.В. Иванов, Т.Н. Зайцева, И.С. Евстигнеева // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 160-170.
19. Вовченко, В.И. Современные возможности лечения остеоартроза коленного сустава в условиях поликлинического звена / В.И. Вовченко // Инновации в науке. – 2017. – № 6 (67). – С. 29-32.
20. Гафаров, И.Р. Среднесрочные результаты эффективности комбинированной терапии глюкозамина и хондроитина сульфата при остеоартрозе коленных суставов / И.Р. Гафаров, Ф.С. Мусина, С.Ю. Глазунов // Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 51-57.
21. Головач, И.Ю. Метаболический фенотип остеоартрита. Современные взгляды на патогенез, механизмы прогрессирования и подходы к лечению / И.Ю. Головач // Украинский ревматологический журнал [Электронный журнал]. – 2018. – № 71 (1). – С. 3-8.
22. Горбунова, Н.И. Криотерапия в лечении больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника / Н.И. Горбунова, Л.М. Тибеккина // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 58–71.
23. Гречко, В.Н. / Применение озона в комплексном лечении больных с остеоартрозом крупных суставов / В.Н. Гречко, А.А. Диденко, Л.А. Фомина // Озон в биологии и медицине. – Н.-Новгород. – 2003. – С.232–233.
24. Гриднева, Г.И. Нимесулид: разнообразие терапевтических перспектив / Г.И. Гриднева // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 8. – С. 18–22.
25. Динамика взаимосвязей показателей иммунного и гормонального статусов и эффективности оптимизации восстановительного лечения больных остеоартрозом в результате локальной терапии аппликациями эфирных масел / Т.А. Дашина, Н.А. Деревнина, А.С. Бобкова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – № 1. – С.6.

26. Динамика уровня цитокинов при экспериментальном посттравматическом артрите / А.Н. Захватов, С.А. Козлов, Н.А. Аткина, И.И. Дудоров // Медицинская иммунология. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 91-96.
27. Дисплазия соединительной ткани у женщин с первичным остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов / Н.В. Изможерова, Н.А. Гетманова, А.А. Попов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С.194–200.
28. Дыдыкина, И.С. Эффективность и безопасность терапии НПВП: фокус на нимесулид / И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, Л.В. Меньшикова // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 6. – С. 44–49.
29. Ефимов, Е.В. Пролонгированная терапия НПВС в лечении больных остеоартритами / Е.В. Ефимов // II Международный конгресс ассоциации ревмоортопедов: тезисы докладов конгресса, Москва, 21–22 сентября 2018 года / Ассоциация ревмоортопедов. – Москва: Издательско-полиграфический центр "Научная книга", 2018. – С. 57-59.
30. Жигалова, О.В. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности крови у пациентов с остеоартрозом / О.В. Жигалова, Н.М. Балабина // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 4. – С. 41–43.
31. Забелло, Т.В. Генетические аспекты развития остеоартроза / Т.В. Забелло, А.М. Мироманов, Н.А. Мироманова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-9. – С. 1970–1976.
32. Заболевания, связанные с физическими перегрузками и функциональным перенапряжением отдельных органов и систем: учеб. пособие / сост.: А.Р. Кудашева, З.С. Терегулова, Б.Ф. Терегулов. – Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2018. – 55 с.
33. Захватов, А.Н. Коррекция нарушений процессов свободнорадикального окисления и метаболизма коллагена суставного хряща при экспериментальной травме коленного сустава / А.Н. Захватов, А.Н. Беляев, Н.А. Аткина // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2016. – №3 (19). – С. 45-49.

34. Зоткин, Е.Г. Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит / Е.Г. Зоткин, И.С. Дыдыкина, А.М. Лиля // Русский Медицинский Журнал. – 2020. – № 7. – С. 33-38.
35. Зоткин, Е.Г. Комплексные биорегуляционные препараты в терапии остеоартрита / Е.Г. Зоткин, И.С. Дыдыкина // Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 4-1. – С. 12-16.
36. Изменения в цитокиновой системе сыворотки крови пожилых пациентов, страдающих остеоартрозом / А.П. Патрухин, В.В. Кирьянова, К.И. Прощаев, В.И. Бессарабов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-5. – С. 951-954.
37. Инфламэйджинг: воспаление и оксидативный стресс как причина старения и развития когнитивных нарушений / А.П. Переверзев, Р.Р. Романовский, Н.А. Шаталова, О.Д. Остроумова // Медицинский Совет. – 2021. – № 4. – С. 48-58.
38. Использование физиотерапевтических методов в лечении заболеваний с суставным синдромом (обзор литературы) / О.Г. Радайкина, А.П. Власов, Э.И. Полозова [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 4 (52). – С. 15–29.
39. Исследование антиоксидантного статуса у больных остеоартрозом коленных суставов до и после специфической фармакотерапии / Я.Г. Трилис, М.Г. Мещерякова, Н.В. Кириллова [и др.] // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. Всероссийский форум «Пироговская хирургическая неделя» к 200-летию Н.И. Пирогова. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 377.
40. Кабалык, М.А. Роль сосудистых факторов в патогенезе остеоартрита / М.А. Кабалык // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 50.
41. Казюлин, А.Н. Воздействие современных хондропротекторов на различные звенья патогенеза остеоартроза / А.Н. Казюлин // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 32. – С. 32-39.
42. Каплунов, О.А. Клинические случаи применения SYSADOA в комплексной терапии пациента с остеоартритом коленного сустава / О.А. Каплунов, К.О. Каплунов // Лечащий врач. – 2021. – № 7. – С. 49-52.

43. Каратеев, А.Е. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы / А.Е. Каратеев, А.М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 1. – С. 70-81.
44. Кершот, Я. Клиническое руководство по биопунктуре. Использование инъекций биопрепаратов в ежедневной практике / Я. Кершот; пер. с англ. – М.: Арнебия, 2013. – 272 с.
45. Клементьева, В.И. Оценка состояния хряща и субхондральной кости у больных на ранних стадиях гонартроза / В.И. Клементьева, Т.В. Чернышева, Ю.А. Сарычева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – С. 36.
46. Клеточные и сосудистые реакции при подкожном введении биоматериала / В.У. Галимова, Р.Ф. Галияхметов, Н.И. Валиева [и др.] // Морфологические ведомости. – 2009. – № 3. – С. 278-279.
47. Клиническая эффективность применения обогащённой тромбоцитами плазмы в лечении остеоартроза коленного сустава / Г.Д. Лазишвили, К.А. Егиазарян, А.А. Ахпашев [и др.] // Клиническая практика. – 2016. – № 3. – С. 54-60.
48. Комарова, С.А. Изучение активности ферментов антиоксидантной защиты и уровня цитокинов у больных остеоартрозом в процессе лечения препаратом вобэнзим / С.А. Комарова, Л.А. Ибрагимова, Ф.Х. Камилов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 37-40.
49. Компенсаторные механизмы нервно-мышечного дисбаланса у спортсменов высокой квалификации / М.Н. Алфимов, Т.Ф. Абрамова, В.В. Арьков, Т.М. Никитина // Биомедицина. – 2011. – № 2. – С. 58-65.
50. Кончугова, Т.В. Эффективность методов магнитотерапии в лечении и реабилитации пациентов с заболеваниями суставов с позиции доказательной медицины / Т.В. Кончугова, Д.Б. Кульчицкая, А.В. Иванов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2019. – Т. 96, № 4. – С. 63-68.
51. Корнилов, Н.Н. Парадигма раннего гонартроза: обзор современных возможностей диагностики и лечения (Часть 1) / Н.Н. Корнилов, А.А. Денисов // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 12-2. – С. 238-243.

52. Коррекция микроциркуляторных нарушений в стратегиях менеджмента остеоартрита и остеохондропатий / А.Н. Иванов, А.С. Федонников, И.А. Норкин, Д.М. Пучиньян // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 18-23.
53. Крупаткин, А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Руководство для врачей / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – М.: Либроком, 2013. – 496 с.
54. Латышева, В.Я. Физиологические основы рефлексотерапии и возможности её применения при алиментарном ожирении (обзор литературы) / В.Я. Латышева, В.А. Дробышевская // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – № 2 (24). – С. 58 – 62.
55. Лебедева, А.И. Динамика экспрессии цитокинов TGF-1 и TNF после введения алло - и ксеногенных биоматериалов / А.И. Лебедева, С.А. Муслимов, Л.А. Мусина // Морфология. – 2004. – Т. 4, № 126. – С. 70.
56. Левин, А.В. Сочетанное применение трансдермальной электрофармстимуляции и иглоукалывания в лечении пациентов с гонартрозом / А.В. Левин, П.В. Тырнов // Фундаментальные аспекты психического здоровья. – 2019. – № 2. – С. 17-20.
57. Левковец, И.Л. Системно-патогенетический подход: новый взгляд на традиционную китайскую медицину / И.Л. Левковец, В.В. Кирьянова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2022. – № 99 (1). – С. 80-88.
58. Лечение остеоартроза в зависимости от уровня окисленных липопротеинов и антител к ним / А.Б. Зборовский, Б.В. Заводовский, Н.В. Никитина [и др.] // Доктор Ру. – 2010. – Т.3, № 54. – С.49-52.
59. Лиля, А.М. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита / А.М. Лиля, Л.И. Алексеева, К.А. Тельшев // Современная ревматология. – 2019. – № 2. – С. 4-8.

60. Лисицына, Е.М. Современный подход к патогенезу, диагностике и лечению остеоартроза коленного сустава / Е.М. Лисицына, М.П. Лисицын, А.М. Заремук // Эндоскопическая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 6. – С. 57-67.
61. Любарский, М.С. Изменения гемодинамики нижних конечностей под влиянием физиотерапевтических методов в лечении остеоартроза коленных суставов / М.С. Любарский, Н.Р. Мустафаев // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 1. – С. 23-26.
62. Магнитотерапия в комплексном лечении пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией / Л.Т. Гильмутдинова, Э.М. Назарова, Д.Р. [и др.] Исева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т.11, № 2. –С. 18-20.
63. Маркова, Т.Н. Адипоцитокينات: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме / Т.Н. Маркова, Н.К. Мищенко, Д.В. Петина // Проблемы эндокринологии. – 2022. – № 1. – С. 73-80.
64. Матвеев, Р.П. Изменение биопотенциалов в биологически активных точках у больных с гонартрозом под влиянием консервативного лечения / Р.П. Матвеев, С.В. Брагина // Гений ортопедии. – 2014. – № 3. – С. 46-48.
65. Мельник, А.А. Иммунобиологические препараты в терапии ревматических заболеваний // Почка. – 2019. – № 3. – С. 174-187.
66. Меньшикова, И.В. Комплексное использование современных физиотерапевтических методов в реабилитации больных остеоартрозом и ревматоидным артритом после артроскопических операций на коленном суставе / И.В. Меньшикова // Вопросы курортологии физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2008. – № 4. – С. 15–19.
67. Механизмы и факторы ангиогенеза / Е.Н. Шамитова, И.С. Сымулова, М.М. Леванова, Э.А. Кашеварова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 9. – С. 30-34.
68. Мойсов, А. Взаимосвязь патологии стопы и остеоартроза коленного сустава / А. Мойсов, А. Середина // Врач. – 2018. – № 1. – С.66–68.

69. Молекулярный дисбаланс при остеоартрите / А.П. Щёктова, М.С. Невзорова, Н.С. Боталов, Н.И. Чепкасова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 59.
70. Морфологические аспекты регенерации скелетной мышечной ткани, индуцированной аллогенным биоматериалом / А.И. Лебедева, С.А. Муслимов, В.Ш. Вагапова, Д.А. Щербаков // Практическая медицина. – 2019. – № 1. – С. 98 – 101.
71. Морфологические аспекты фармакопунктуры с использованием биоматериалов / Э.Р. Мулдашев, В.У. Галимова, Р.Ф. Галиахметов [и др.] // Морфологические ведомости. – 2007. – № 3-4. – С. 128 -130.
72. Морфологические основы применения биоматериалов Аллоплант для регенерации тканей / С.А. Муслимов, Л.А. Мусина, А.И. Лебедева, О.Р. Шангина // Морфология. – 2008. – Т. 133, № 2. – С. 92-93.
73. Мулдашев, Э.Р. Технологии «Аллоплант» как инновационная модель регенеративной хирургии // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 1. – С.12-16.
74. Мулдашев, Э.Р. Технология трансплантации тканей в рефлексотерапии и реабилитологии / Э.Р. Мулдашев // Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии: Материалы V Всероссийского симпозиума с международным участием, Уфа, 17–18 мая 2012 года. – Уфа: Издательство "Башкортостан", 2012. – С. 279-280.
75. Мусина, Л.А. Функциональная морфология макрофагов при регенерации тканей, индуцированной аллогенными биоматериалами: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.25 / Мусина Ляля Ахияровна. – Саранск, 2007. – 49 с.
76. Муслимов, С.А. Морфологические аспекты регенеративной хирургии / С.А. Муслимов. – Уфа: Башкортостан, 2000. – 168 с.
77. Некоторые аспекты ремоделирования соединительнотканых компонентов коленного сустава при первичном остеоартрозе / С.В. Белова, Е.В. Гладкова, Персова, Е.А. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3. – С. 52-59.

78. Нигматуллин, Р.Т. Очерки трансплантации тканей / Р.Т. Нигматуллин. – Уфа, 2003. – 160 с.
79. Николаева, Т.И. Гидролизаты коллагена в профилактике и лечении заболеваний суставов / Т.И. Николаева, П.В. Шеховцов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 12-3. – С. 524-528.
80. Новые возможности терапии остеоартроза препаратами гиалуроновой кислоты (результаты открытого проспективного многоцентрового исследования внутрисуставного применения трех курсов хондрорепарат® гиалрипайер®) / В.В. Бадочкин, М.А. Страхов, И.Ф. Ахтямов [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 19. – С.6–17.
81. Обогащённая тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава II стадии / Д.А. Маланин, С.А. Демкин, М.В. Демещенко, К.В. Байдова // Гений ортопедии. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 44-51.
82. Обоснование возможности применения магнитофореза при патологии суставов / Н.В. Алексеева, И.П. Основина, Е.Л. Владимирцева [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и физической культуры. – 2018. – Т. 95, № 3. – С. 49-56.
83. Обоснование использования низкочастотного ультразвука для ультрафонофореза хондроитина сульфата при артрите / И.Л. Морозова, Н.В. Войченко, Е.Л. Рыжковская [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2014. – № 6. – С.13–18.
84. Опыт применения ударно-волновой терапии в лечении гонартроза у пациентов центра реабилитации «Тинаки» / И.А. Брынцева, С.А. Тимошин, Т.В. Трубникова [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 5-1. – С. 134-135.
85. Основина, И.П. Сравнительная оценка эффективности разных режимов магнитотерапии у пациентов с остеоартритом / И.П. Основина, Н.В. Алексеева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2020. – Т.97, № 3. – С. 43-52.

86. Особенности клинической картины и качества жизни пациентов с разными фенотипами остеоартрита коленного сустава / К.В. Корочина, И.Э. Корочина, Т.В. Чернышева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 5. – С. 96-101.
87. Особенности метаболизма межклеточного вещества у пациенток с остеоартритом и дисплазией соединительной ткани / А.В. Тюрин, Р.А. Давлетшин, Р.Р. Фархутдинов [и др.] // Клиницист. – 2014. – № 8 (2). – С. 33-38.
88. Особенности метаболизма хрящевой ткани у пациентов с начальными проявлениями первичного ОА коленных суставов / Е.В. Гладкова, Н.А. Ромакина, Т.Д. Максюшина [и др.] // II Международный конгресс ассоциации ревмоортопедов: тезисы докладов конгресса, Москва, 21–22 сентября 2018 года. Ассоциация ревмоортопедов. – Москва: Издательско-полиграфический центр "Научная книга", 2018. – С. 44-45.
89. Особенности окислительного стресса в крови и синовиальной жидкости при гонартрозе / В.В. Внуков, С.Б. Панина, И.В. Кролевец [и др.] // Успехи геронтологии. – 2015. – Т. 28, № 2. – С. 284 – 289.
90. Остеоартрит и ассоциированная патология - клинико-патогенетические взаимосвязи / Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, А.А. Клименко [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2019. – № 11. – С. 44 – 47.
91. Остеоартрит и возраст. Роль старения в этиологии и патогенезе заболевания / Л.В. Лучихина, О.И. Мендель, В. Мендель, Т.Н. Голухов // Современная ревматология. – 2017. – № 1. – С. 4-11.
92. Остеоартроз: возрастные особенности первичной инвалидности / И.Л. Петрунько, Л.В. Меньшикова, Н.В. Сергеева, А.А. Черкасова // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 2. – С. 41–47.
93. Остеоартроз крупных суставов нижних конечностей: Руководство для врачей первичного звена / О.М. Лесняк, А.А. Попов, Д.М. Максимов, П.С. Пухтинская. – Москва: Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2016. – 144 с.

94. От знания механизма действия — к принятию решения о выборе подхода к профилактике и лечению остеоартрита / И.С. Дыдыкина, К.С. Нурбаева, П.С. Коваленко [и др.] // Русский Медицинский Журнал. – 2020. – № 7. – С. 14-18.
95. Оценка эффективности и безопасности инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом: многоцентровое наблюдательное исследование ГЛАДИОЛУС (ГПК при Лечении остеоАртрита: Динамическое Исследование Обезболивания и Локального Уменьшения Симптомов) / Л.И. Алексеева, А.Е. Каратеев, Е.Ю. Погожева и [др.] // Современная ревматология. – 2020. – Т.14, № 2. – С. 76-83.
96. Парахонский, А.П. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в регуляции гомеостаза / А.П. Парахонский // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 8. – С. 55-57.
97. Пат. RU 2 177 301 Российская Федерация, МПК51 А61Н 39/00, А61Н 39/06, А61Н 5/067. Способ лечения остеоартроза крупных суставов / Кораблёва Н.Н.; заявитель Российская медицинская академия последипломного образования; авторы и патентообладатели Кораблева Наталия Николаевна (RU), Длинных Надежда Ивановна (RU) – № 2000128942/14; заявл. 22.11.00; опубл. 27.12.01, Бюл. № 36. – 5 с.
98. Пат. RU 2 238 076 С1 Российская Федерация, МПК51 А61Н 39/08, А61К 35/12. Способ лечения и профилактики воздействием на биологически активные точки и зоны / авторы Э.Р.Мулдашев, Р.Ш. Мирхайдаров, Р.К. Уразбахтин, Р.А. Хасанов, В.Г. Яковлева; патентообладатель ГУ Всероссийский центр глазной и пластической хирургии (RU) – № 2003113987/14; заявл. 2003.12.05; опубл. 2004.20.10, Бюл. № 29. – 6 с.
99. Пат. RU 2 347 559 С1 Российская Федерация, МПК51 А61К 31/00. Способ регенерации хряща / Р.Ш. Мирхайдаров, Р.К. Уразбахтин, А.Ю. Ручко, С.В. Гришанина; заявители и патентообладатели Мирхайдаров Равиль Шамилович (RU) Уразбахтин Руслан Камилович (RU), Ручко Алексей Юрьевич (RU), Гришанина Светлана Витальевна (RU) – № 2007137447/14; заявл. 2007.09.10; опубл. 2009.27.02, Бюл. № 6. – 7 с.

100. Пат. RU 2 574 973 C1 Российская Федерация, МПК51 А61Н 39/00, А61Н /02. Способ лечения дегенеративных и воспалительно-дегенеративных заболеваний суставов биоматериалом «Аллоплант» / Р.Ш. Мирхайдаров, Р.К. Уразбахтин, А.Ю. Ручко, З.М. Мирхайдарова; заявители и патентообладатели Уразбахтин Руслан Камилович (RU), Ручко Алексей Юрьевич (RU), Мирхайдарова Зубейда Маратовна (RU) – № 2015101013/15; заявл. 2015.01.12; опубл. 2016.02.10, Бюл. № 4. – 6 с.
101. Пат. RU 2 649 135 C1 Российская Федерация, МПК51 А61Н 39/08, А61К 35/12. Способ повышения адаптации к физическим нагрузкам и восстановления организма биоматериалом «Аллоплант» / Р.Ш. Мирхайдаров, Р.К. Уразбахтин, З.М. Мирхайдарова, А.Ю. Ручко; заявители и патентообладатели Уразбахтин Руслан Камилович (RU), Мирхайдарова Зубейда Маратовна (RU), Ручко Алексей Юрьевич (RU), – № 2017104101; заявл. 2017.07.02; опубл. 2018.29.03, Бюл. № 10. – 6 с.
102. Пат. RU 2 717 345 C1 Российская Федерация, МПК51 А61К 35/32, А61Н 39/08. Способ лечения остеоартрита коленного сустава / В.Т.Кайбышев, Р.Н.Кильдебекова, Р.К. Уразбахтин, Р.Ш. Мирхайдаров, А.Ю. Ручко, З.М. Мирхайдарова, В.М.Плакун; патентообладатель ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (RU) – № 2019137151; заявл. 2019.09.11; опубл. 2020.23.03, Бюл. № 2. – 6 с.
103. Показатели активности ферментов антиоксидантной защиты и их динамика у больных остеоартрозом в процессе лечения препаратами, улучшающими микроциркуляцию, и системной энзимотерапией / Л.А. Ибрагимова, Г.Х. Мирсаева, О.Л. Андрианова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5 – С. 128-129.
104. Полякова, А.Г. Механизмы влияния низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокочастотного и терагерцового диапазонов на процессы репаративной регенерации соединительной ткани / А.Г. Полякова // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 4. – С. 32-36.

105. Применение низкочастотного бегущего поля в лечении остеоартроза коленных суставов / Р. Бодрова, Ю. Бяловский, А. Иванов [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2012. – № 3. – С. 16-18.
106. Разработка имплантируемых клеточно-и тканеинженерных конструкций вспомогательной печени для лечения печёночной недостаточности / Н.А. Онищенко, Ю.С. Гулай, М.Ю. Шагидулин [и др.] // Гены и Клетки. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 6-17.
107. Раймуев, К.В. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины в патогенезе остеоартрита / К.В. Раймуев // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 19-27.
108. Раскачкин, В.А. Применение биологически активного препарата «Остеомед» в комплексном лечении артрозов крупных суставов / В.А. Раскачкин, А.В. Токарев, И.В. Панов // Врач. – 2018. – № 1. – С. 60-65.
109. Рогова, Л.Н. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе остеоартроза (обзор литературы) / Л.Н. Рогова, Д.С. Липов // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С.12–16.
110. Родичкин, П.В. Клиническая фармакология хондропротекторов / П.В. Родичкин, Н.С. Шаламанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – № 3. – С.18–27.
111. Роль макрофагов в регенерации соединительной ткани при имплантации биоматериалов / Л.А. Мусина, С.А. Муслимов, А.И. Лебедева, О.В. Зыков // Здоровоохранение Башкортостана. – 2004. – № 4. – С. 146-149.
112. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза / Г.А. Игнатенко, И.Г. Немсадзе, Е.Д. Мирович [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т.11, № 2. – С. 6-18.
113. Саварина, В.А. Нейропатическая боль при остеоартрозе / В.А. Саварина // Научные стремления. – 2018. – № 23. – С. 57-58.

114. Самойлов, В.В. Значение цитокинов в патогенезе остеоартроза / В.В. Самойлов, А.М. Мироманов, С.И. Самойлова // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 2. – С. 119–125.
115. Самосюк, И.З. Акупунктура. Серия Медицинская энциклопедия / И.З. Самосюк, В.П. Лысенюк. – М.: АСТ-ПРЕСС КНИГА. – 2004. – 528 с.
116. Санеева, Г.А. Особенности гормональной регуляции костно-хрящевого ремоделирования у пациентов с гипермобильным синдромом / Г.А. Санеева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 405.
117. Сарбаева, Н.Н. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами / Н.Н. Сарбаева, Ю.В. Пономарёва, М.Н. Милякова // Гены и Клетки. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 9-17.
118. Серов, В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. – М.: Медицина, 1981. – 312 с.
119. Сидоров, В.Д. Криотерапия при остеоартрите / В.Д. Сидоров, С.Б. Першин // Вестник восстановительной медицины. – 2015. – № 3. – С. 33-39.
120. Смирнов, А.В. Рентгенологическая диагностика первичного идиопатического остеоартроза / А.В. Смирнов // Российский медицинский журнал. – 2011. – Т. 9, № 7–8. – С. 294–298.
121. Современная концепция лечения остеоартрита // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 16. – С. 48-56.
122. Современное состояние вопроса об инъекционной терапии повреждений коленного сустава / Г.А. Айрапетов, А.А. Воротников, Е.А. Коновалов, Л.В. Айрапетова // Якутский медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 114–116.
123. Современные возможности терапии тендинопатий с использованием комплексного гомеопатического препарата Траумель С / Г.А. Батищева, О.А. Мубаракшина, М.Н. Сомова, Е.Н. Копылов // Фарматека. – 2016. – № 19 (332). – С. 78 – 82.
124. Современные знания о воспалительных заболеваниях различной локализации и этиологии: новые возможности фармакотерапии / Г.В. Порядин, Ж.М. Салмаси, И.В. Кукес [и др.] // Фарматека. – 2020. – № 14. – С. 37-46.

125. Современный взгляд на механизм действия рефлексотерапии / Л.А. Лепилина, А.А. Ахунов, Т.П. Тырнова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 1. – С. 113-118.
126. Сравнение терапевтической эффективности пероральной и парентеральной форм лекарственного препарата Мукосат на основе гликозаминогликана при лечении остеоартрита / Л.К. Пешехонова, Д.В. Пешехонов, А.О. Пятибрат, Н.Г. Венгерович // Формулы Фармации. – 2021. – Т. 3, № 1. – С. 66-75.
127. Термографические показатели эффективности магнитотерапии аппаратом АЛМАГ+ у больных с остеоартрозом коленных суставов / С. Кузьманин, Ю. Бяловский, С. Булатецкий, Е. Глушкова // Врач. – 2018. – Т. 29, № 10. – С. 78-83.
128. Третьяков, В.Б. Применение препарата алфлутоп в комплексе лечения посттравматического остеоартроза коленного сустава / В.Б. Третьяков // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2017. – № 3 (29). – С. 11-13.
129. Тырнов, П.В. Отдалённые результаты применения рефлексотерапии в комплексном лечении пациентов с остеоартрозом коленных суставов / П.В. Тырнов, А.В. Левин // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. – 2018. – № 3. – С. 136-139.
130. Улащик, В.С. Сочетанная физиотерапия: общие сведения, взаимодействие физических факторов / В.С. Улащик // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – Т. 93, № 6. – С. 4-11.
131. Урясьев, О.М. Остеоартрит: патогенез, диагностика, лечение / О.М. Урясьев, Н.К. Заигрова // Земский врач. – 2016. – № 1-2. – С. 27-35.
132. Факторы риска развития остеоартроза коленного сустава / Г. Кавалерский, С. Сметанин, А. Лычагин, А. Мойсов // Врач. – 2017. – № 3. – С. 22-24.
133. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза // [Электронный ресурс] / Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». - 2013. - URL: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii> (дата обращения 29.07.2019).

134. Федотченко, А.А. Социологическая оценка качества физиотерапевтического лечения // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – № 4. – С.172-174.
135. Физиотерапия и курортология / под ред. В.М. Боголюбова. Книга 1. – М.: Издательский дом БИНОМ, 2018. – 408 с.
136. Хасанов, Р.А. Диспергированные формы аллотрансплантатов «Аллоплант» / Р.А. Хасанов, О.Р. Шангина // Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии: сборник тезисов V Всероссийского симпозиума с международным участием. – Уфа, 2012. – С.115-116.
137. Хитров, Н.А. Параартикулярные ткани: варианты поражения и их лечение / Н.А. Хитров // Медицинский совет. – 2017. – № 5. – С.120-130.
138. Хронический болевой синдром при заболеваниях периартикулярных тканей / О.А. Шавловская, И.Е. Гордеева, Х.Ш. Ансаров, Ю.С. Прокофьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 3. – С. 109-118.
139. Цвингер, С.М. Маркеры эндотелиальной дисфункции при остеоартрозе / С.М. Цвингер, А.В. Говорин, Е.Ю. Алексенко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/markery-endotelialnoy-disfunktsii-pri-osteoartroze> (дата обращения: 08.03.2022).
140. Цзичжоу, Я. Основы акупунктуры. Большие достижения Чжэнь Цзю (Чжэнь Цзю Да Чэн) / Я. Цзичжоу. – М.: Профит Стайл, 2017. – 520 с.
141. «Цитокиновый шторм» в патогенезе ревматоидного артрита и деформирующего остеоартроза крупных суставов» / С.А. Занин, В.В. Онищук, А.Х. Каде [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. – С. 9.
142. Чепелева, М.В. Влияние консервативного лечения на фагоцитарную активность нейтрофилов и уровень остеотропных цитокинов у пациентов с остеоартрозом I-II стадии / М.В. Чепелева, Е.И. Кузнецова, Н.В. Сазонова // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 9-2. – С. 256-259.

143. Черноусов, А.Ф. Регенерация печеночной ткани под воздействием криопреципитата и аллопланта / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, Р.В. Карпова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 7. – С. 27-33.
144. Чичасова, Н.В. Современные подходы к терапии остеоартрита / Н.В. Чичасова // Медицинский совет. – 2020. – № 4. – С. 126–135.
145. Шавловская, О.А. Биорегуляционные препараты в терапии остеоартроза О.А. Шавловская // Медицинский Совет. – 2019. – № 1. – С. 76-83.
146. Шалина, М.А. Влияние гормональной терапии на костную ткань: мифы и реальность / М.А. Шалина, М.И. Ярмолинская, Е.И. Абашова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 3. – С. 83-94.
147. Шевелева, Н.И. Ударно-волновая терапия в программах реабилитации / Н.И. Шевелева, Л. С. Минбаева // Успехи современного естествознания. –2014. – Т. 4, № 12. – С. 352–356.
148. Шевченко, Ю.Л. Стимуляция ангиогенеза эндогенными факторами роста / Ю.Л. Шевченко, Г.Г. Борщев // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 6-93.
149. Ширинский, В.С. Воспаление и иммунитет: роль в патогенезе остеоартрита / В.С. Ширинский, Е.В. Казыгашева, И.В. Ширинский // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 39-48.
150. Шишкова, В. Современный взгляд на выбор безопасной терапии при болях в суставах и спине у пациента с коморбидной патологией / В. Шишкова // Врач. – 2018. – № 5. – С.72–80.
151. Шнорренбергер, Клаус К. Терапия акупунктурой (в двух томах) / Клаус К. Шнорренбергер. – М.: «Valbe», 2012. – 528 с.
152. Шостак, Н.А. Костно-мышечные нарушения в практике интерниста - диагностика, подходы к лечению / Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк // Лечащий врач. – 2017. – № 12. – С. 68.
153. Щербаков, Д.А. Реакция системы лимфоцитов на введение биоматериалов Аллоплант (предварительные данные) / Д.А. Щербаков // Вестник ОГУ. – 2010. – № 12. – С. 241-244.

154. Эпидемиологическая характеристика болезней костно-мышечной системы / Л.В. Титова, М.В. Макарова, А.А. Смирнова [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. – 2018. – № 1. – С.13–17.
155. Эффективность квч-ик-терапии в сочетании с азотно-кремнистыми слаборадоновыми водами в лечении остеоартроза коленных суставов на санаторном этапе / Р.В. Викторова, А.Н. Каркавина, Т.В. Кулишова [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 20–24.
156. Эффективность клеточных технологий в лечении гонартроза / М.А. Герасименко, Е.В. Жук, А.С. Ленковец [и др.] // Медицинский журнал. – 2018. – № 3 (65). – С. 13-16.
157. Эффективность красноусольских пелоидов в реабилитации пациентов с остеоартрозом / Л.Т. Гильмутдинова, Ф.Х. Мазитов, Б.Р. Гильмутдинов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т.11, № 2. – С.16–18.
158. Эффективность лечения остеоартроза мовалисом и фармакопунктурой по данным клинических проявлений и влиянию на содержание тиреоидных гормонов в крови / А.А. Ахунов, Л.А. Лепилина, Т.П. Тырнова, Л.Р. Габитова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 3. – С.68-71.
159. Эффективность структурно-модифицирующей терапии у пациентов с гонартрозом в подостром периоде / Т.Б. Минасов, Н.Н. Аслямов, А.А. Гинойн [и др.] // II Международный конгресс ассоциации ревмоортопедов: тезисы докладов конгресса, Москва, 21–22 сентября 2018 года / Ассоциация ревмоортопедов. – Москва: Издательско-полиграфический центр "Научная книга", 2018. – С. 101-103.
160. Яргин, С.В. К вопросу об эффективности хондропротекторов / С.В. Яргин // Украинский медицинский часопис. – 2019. – № 9. – С. 1-2. – URL: <https://www.umj.com.ua/article/160831/k-voprosu-ob-effektivnosti-hondroprotektorov>.
161. Ярёмченко, О.Б. Сустав. Хрящ. Коллаген / О.Б. Ярёмченко, Г.А. Анохина, А.А. Бурьянов // Травма. – 2020. – Т. 21, № 4. – С.6-12.

162. Ярилин, Д.А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов / Д.А. Ярилин // Иммунология. – 2014. – № 4. – С. 95-100.
163. “Acupuncture: review and analysis of reports on controlled clinical trials” The World Health Organisation. – Электронный ресурс: <http://digicollection.org/hss/en/d/Js4926e>
164. Additive Interaction of Work-Related Stress and Sleep Duration on Arthritis Among Middle-Aged Civil Servants / P.C. Tseng, P.Y. Lin, W.M. Liang // Psychol Res Behav Manag. – 2021. – Vol. 16, № 14. – P. 2093-2101.
165. Allogenic platelet concentrates from umbilical cord blood for knee osteoarthritis: preliminary results / V. Caiaffa, F. Ippolito, A. Abate [et al.] // Med Glas (Zenica). – 2021. – Vol. 1, № 18 (1). – P. 260-266.
166. Alternatives to Biologics in Management of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review / F. Hassan, W.D. Murrell, A. Refalo, N. Maffulli // Sports Med Arthrosc Rev. – 2018. – № 26 (2). – P. 79-85.
167. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee / M.C. Hochberg, R.D. Altman, K.T. April [et al.] // Arthritis Care Res. – 2012. – № 64. – P. 455–74.
168. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / O. Bruyère, C. Cooper, J.P. Pelletier [et al.] // Semin. Arthritis Rheum. – 2014. – Vol. 44, № 3. – P. 253–263.
169. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) / O. Bruyère, G. Honvo, N. Veronese [et al.] // Semin. Arthritis Rheum. – 2019. – Vol. 49, № 3. – P. 337–350.

170. Andia, I. Knee osteoarthritis: hyaluronic acid, platelet-rich plasma or both in association? *Expert / I. Andia, M. Abate // Opin Biol Ther.* – 2014. – Vol. 14, № 5. – P. 635-649.
171. Andia, I. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis / I. Andia, N. Maffulli // *Nat Rev Rheumatol.* – 2013. – Vol. 9, № 12. – P. 721-730.
172. Articular Cartilage Regeneration in Osteoarthritis / L. Roseti, G. Desando, C. Cavallo [et al.] // *Cells.* – 2019. – Vol. 23, № 8 (11). – P. 1305.
173. Assessment of safety and efficacy of intra-articular injection of stromal vascular fraction for the treatment of knee osteoarthritis-a systematic review / S. Shanmugasundaram, A. Vaish, V. Chavada [et al.] // *Int Orthop.* – 2021. – Vol. 45, № 3. – P. 615-625.
174. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / D. Gregori, G. Giacobelli, C. Minto [et al.] // *JAMA.* – 2018. – Vol. 320, № 24. – P. 2564–2579.
175. Bauer, T.W. Stem Cell Therapy for Knee Pain-What Exactly Are We Injecting, and Why? / T.W. Bauer // *J Bone Joint Surg Am.* – 2016. – Vol. 21, № 98 (18). – P. 1509-10.
176. Bruyere, O. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials / O. Bruyere, K. Pavelka, L.C. Rovati // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2008. – Vol. 16, № 2. – P. 254–260.
177. Cartilage repair in the degenerative ageing knee / M. Brittberg, A.H. Gomoll, J.A. Canseco [et al.] // *Acta Orthop.* – 2016. – Vol. 87, № S. 363. – P. 26-38.
178. Cell-free stem cell-derived extract formulation for treatment of knee osteoarthritis: study protocol for a preliminary non-randomized, open-label, multi-center feasibility and safety study / A. Gupta, N. Maffulli, H.C. Rodriguez [et al.] // *J Orthop Surg Res.* – 2021. – Vol. 20, № 16 (1). – P. 514.
179. Cellular metabolism and macrophage functional polarization / L. Zhu, Q. Zhao, T. Yang [et al.] // *Int Rev Immunol.* – 2015. – Vol. 34, № 1. – P. 82-100.

180. Chondroitin for osteoarthritis (Review) / J.A. Singh, S. Noorbaloochi, R. MacDonald, L.J. Maxwell // The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library. – 2015. – Vol. 1. – CD005614.
181. Cicuttini, F.M. Genetics of osteoarthritis / F.M. Cicuttini, T.D. Spector // *Ann Rheum Dis.* – 1996. – Vol. 9, № 55 (9). – P. 665-7.
182. Comment on: Inflammatory mediators in osteoarthritis: A critical review of the state-of-the art, prospects, and future challenges / A.E. Litwic, C. Parsons, M.H. Edwards [et al.] // *Bone.* – 2018. – Vol. 106. – P. 28-29.
183. Comorbidities in Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies / S. Swain, A. Sarmanova, C. Coupland [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2020. – Vol.72, № 7. – P. 991-1000.
184. Concentration of Selected Metalloproteinases and Osteocalcin in the Serum and Synovial Fluid of Obese Women with Advanced Knee Osteoarthritis / J. Jarecki, T. Małecka-Masalska, E. Kosior-Jarecka [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. – Vol. 16, № 19 (6). – P. 3530.
185. Cost-effectiveness of adjunct non-pharmacological interventions for osteoarthritis of the knee / B. Woods, A. Manca, H. Weatherly [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 7, № 12 (3). – e0172749.
186. Cross-Communication Between Knee Osteoarthritis and Fibrosis: Molecular Pathways and Key Molecules. / I.K. Bolia, K. Mertz, E. Faye [et al.] // *Open Access J Sports Med.* – 2022. – Vol. 1. – № 13. – P. 1-15.
187. Dey, A. Ontogeny and polarization of macrophages in inflammation: blood monocytes versus tissue macrophages / A. Dey, J. Allen, P.A. Hankey-Giblin // *Frontiers in Immunology.* – 2014. – № 5. – P. 683.
188. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis / W. Kriegei, K.J. Korff, Jc. Ehrlich [et al.] // *Int. J.Clin. Pract.* – 2001. – Vol. 55, № 8. – P. 510-14.
189. Effectiveness of low-level laser therapy in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / Z. Huang, J. Chen, J. Ma [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2015. – Vol. 23, № 9. – P. 1437-1444.

190. Effects of pulsed electromagnetic field on knee osteoarthritis: a systematic review / We S. Ryang, Y.H. Koog, K.I. Jeong, H. Wi // *Rheumatology (Oxford)*. – 2013. – Vol. 52, № 5. – P. 815-24.
191. Effects of Pulsed Electromagnetic Field Therapy on Pain, Stiffness, Physical Function, and Quality of Life in Patients With Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials / X. Yang, H. He, W. Ye [et al.] // *Phys Ther.* – 2020. – Vol. 19, № 100 (7). – P. 1118-1131.
192. Efficacy of Intensive Acupuncture Versus Sham Acupuncture in Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial / J.F. Tu, J.W. Yang, G.X. Shi [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2021. – Vol. 73, № 3. – P. 448 -458.
193. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. A systematic review / W. Zhang, M. Doherty, G. Peat [et al.] // *Ann.Reum.Dis.* – 2010. – Vol. 69, № 3. – P. 483-9.
194. Evaluation of efficiency and safety of muscular region's acupuncture treatments for knee osteoarthritis: A protocol for systematic review and network meta-analysis / X. Deng, B. Li, X. Hou [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Vol. 6, № 100 (31). – P. e26810.
195. Evaluation of Selected Parameters of Lipid Peroxidation and Paraoxonase Activity in Blood of Patients with Joint Osteoarthritis / D.M. Olszewska-Slonina, S. Jung, K.J. Olszewski [et al.] // *Protein Pept Lett.* – 2018. – Vol. 25, (9). – P. 853-861.
196. Extracellular matrix composition of connective tissues: a systematic review and meta-analysis / T.J. McKee, G. Perlman, M. Morris, S.V. Komarova // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 22, 9 (1). – P.10542.
197. Extracorporeal Shock Wave Therapy for the Treatment of Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Chen, L. Ye, H. Liu [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2020. – Vol. 18. – P. 1907821.
198. Extracorporeal shockwave therapy improves pain and function in subjects with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / J. Avendaño-Coy, N. Comino-Suárez, J. Grande-Muñoz [et al.] // *Int J Surg.* – 2020. – № 82. – P. 64-75.

199. Fan, Y. Exosomes in the Pathogenesis, Progression, and Treatment of Osteoarthritis / Y. Fan, Z. Li, Y. He // *Bioengineering (Basel)*. – 2022. – Vol. 27. – № 9 (3). – P. 99.
200. Fernandes, J.C. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology / J.C. Fernandes, J. Martel-Pelletier, J.P. Pelletier // *Biorheology*. – 2002. – № 39 (1-2). – P. 237-46. – PMID: 12082286.
201. Ferrucci, L. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty / L. Ferrucci, E. Fabbri // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2018. – Vol. 15, № 9. – P. 505–522.
202. Fu Y. Obesity, Osteoarthritis and Aging: The Biomechanical Links / Y. Fu, T.M. Griffin // *The Mechanobiology of Obesity and Related Diseases. Studies in Mechanobiology. Tissue Engineering and Biomaterials*. Springer. Cham. – 2014. – Vol. 16. – P.181-201.
203. Gender and Sex Are Key Determinants in Osteoarthritis Not Only Confounding Variables / M. Tschon, D. Contartese, S. Pagani [et al.] // *A Systematic Review of Clinical Data. J Clin Med*. – 2021. – Vol. 19, № 10 (14). – P. 3178.
204. Hunter, D.J. Acupuncture and Knee Osteoarthritis: Does Dose Matter? / D.J. Hunter, R.E. Harris // *Arthritis Rheumatol.* – 2021. – Vol. 73, № 3. – P. 371-373.
205. Iannone, F. Obesity and inflammation targets for OA therapy / F. Iannone, G. Lapadula // *Current Drug Targets*. — 2010. — N 11. — P. 586–598.
206. Increased cellular infiltrate in inflammatory synovia of osteoarthritic knees. Osteoarth / I. Saito, T. Koshino, K. Nakashima [et al.] // *Cartilage*. – 2002. – Vol. 10, № 2. – P. 156-162.
207. Innovative regenerative medicine in the management of knee OA: The role of Autologous Protein Solution / N.D. Vitale, F. Vandenbulcke, E. Chisari [et al.] // *J Clin Orthop Trauma*. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 49-52.
208. Intra-Articular Cellular Therapy for Osteoarthritis and Focal Cartilage Defects of the Knee: A Systematic Review of the Literature and Study Quality Analysis / J. Chahla, N.S. Piuze, J.J. Mitchell [et al.] // *J Bone Joint Surg Am*. – 2016. – Vol. 21, № 98 (18). – P. 1511-21.

209. Intra-articular effects of combined xenogenous serum rich in growth factors (SRGF) and vitamin C on histopathology grading and staging of osteoarthritis in rat model / S. Azizi, A. Farsinejad, R. Kheirandish, H. Fatemi // *Transfus Clin Biol.* – 2019. – Vol. 26, № 1. – P. 3-9.
210. Kenihan, L. Patients' expectations and experiences of stem cell therapy for the treatment of knee osteoarthritis / L. Kenihan, L. McTier, N.M. Phillips // *Health Expect.* – 2020. – Vol. 23, № 5. – P. 1300-1309.
211. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century / I.J. Wallace, S. Worthington, D.T. Felson [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2017. – Vol. 114. – P. 9332–9336.
212. Laser Acupuncture: Two Acupoints (Baihui, Neiguan) and Two Modalities of Laser (658nm, 405 nm) Induce Different Effects in Neurovegetative Parameters / G. Litscher, L. Wang, X. Wang, I. Gaischek // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 432764.
213. Lepetsos, P. ROS/oxidative stress signaling in osteoarthritis / P. Lepetsos, A.G. Papavassiliou // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2016. – Vol. 1862. – P. 576-591.
214. Limb ischemia-reperfusion differentially affects the periosteal and synovial microcirculation / P. Hartmann, G. Erős, R. Varga [et al.] // *J Surg Res.* – 2012. – Vol. 178, № 1. – P. 216-22.
215. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis / W.H. Robinson, C.M. Lopus, Q. Wang [et al.] // *Nat Rev Rheumatol.* – 2016. – Vol. 12, № 10. – P. 580-92.
216. Low Level Laser Therapy for chronic knee joint pain patients / T. Nakamura, S. Ebihara, I. Ohkuni [et al.] // *Laser Ther.* – 2014. – Vol. 27, № 23 (4). – P. 273-7.– Vol. 233. – P. 6425-6440.
217. Madry, H. Advances and challenges in gene-based approaches for osteoarthritis / H. Madry, M. Cucchiaroni // *The Journal of Gene Medicine.* – 2013. – Vol. 15, № 10. – P. 343–355.

218. Maheu, E. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys / E. Maheu, F. Rannou // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2016. – Vol. 45. – P. 28–33.
219. Management of Osteoarthritis: Expert Opinion on NSAIDs / A. Magni, P. Agostoni, C. Bonezzi [et al.] // *Pain Ther.* – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 783-808.
220. Mankin, H.J. The glycosaminoglycans of normal and arthritic cartilage / H.J. Mankin, L. Lippiello // *J Clin Invest.* – 1971. – Vol. 50, № 8. – P. 1712-9.
221. Mathiessen, A. Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications / A. Mathiessen, P.G. Conaghan // *Arthritis Res Ther.* – 2017. – Vol. 2, № 19 (1). – P. 18.
222. Maximum lifetime body mass index is the appropriate predictor of knee and hip osteoarthritis / S.P. Singer, D. Dammerer, M. Krismer, M.C. Liebensteiner // *Arch Orthop Trauma Surg.* – 2018. – Vol. 138, № 1. – P. 99-103.
223. Mehana, E.E. The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: An updated review / E.E. Mehana, A.F. Khafaga, S.S. El-Blehi // *Life Sci.* – 2019. – Vol. 1. – P. 234:116786.
224. Metabolic syndrome and the incidence of knee osteoarthritis: A meta-analysis of prospective cohort studies / D. Nie, G. Yan, W. Zhou [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 23, № 15 (12). – e0243576.
225. Metabolic Syndrome Increases the Risk for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis / H. Wang, Y. Cheng, D. Shao [et al.] // *Evidence-Based Complement Altern Med.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 1-7.
226. Miller, L.E. US-Approved Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections are Safe and Effective in Patients with Knee Osteoarthritis: Systematic Review and MetaAnalysis of Randomized, Saline-Controlled Trials / L.E. Miller, J.E. Block // *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* – 2013. – Vol. 6. – P. 57-63.
227. Minimally Manipulated Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Clinical Evidence / B. Di Matteo, F. Vandebulcke, N.D. Vitale [et al.] // *Stem Cells Int.* – 2019. – Vol. 14. – P. 1735242.

228. M1-like macrophage contributes to chondrogenesis in vitro / Y. Miyamoto, K. Kubota, Y. Asawa [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 29, № 11 (1). – P. 21307.
229. Moskowitz, R.W. Specific gene defects leading to osteoarthritis / R.W. Moskowitz // *J Rheumatol Suppl.* – 2004. – Vol. 70. – P. 16-21.
230. MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib / M.C. Hochberg, J. Martel-Pelletier, J. Monfort [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75, № 1. – P. 37-44.
231. Nassif, J.M. Clinical Outcomes in Men and Women following Total Knee Arthroplasty with a High-Flex Knee: No Clinical Effect of Gender / J.M. Nassif, W.S. Pietrzak // *Scientific World Journal.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 285919.
232. Navratil, L. Contraindications in noninvasive laser therapy: truth and fiction / L.Navratil, J. Kymplova // *J Clin Laser Med Surg.* – 2002. – Vol. 20, № 6. – P. 341-3.
233. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations / C.C. Szeto, K. Sugano, J.G. Wang [et al.] // *Gut.* – 2020. – Vol. 69, № 4. – P. 617–29.
234. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis / R.R. Bannuru, M.C. Osani, E.E. Vaysbrot [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2019. – Vol. 27, № 11. – P. 1578–1589.
235. Oxidative stress and chronic inflammation in osteoarthritis: can NRF2 counteract these partners in crime? / A.S. Marchev, P.A. Dimitrova, A.J. Burns [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 2017. – Vol. 1401, № 1. – P. 114-135.
236. Pal, S. Sulforaphane regulates phenotypic and functional switching of both induced and spontaneously differentiating human monocytes / S. Pal, V.B. Konkimalla // *Int Immunopharm.* – 2016. – Vol. 35. – P. 85-98.
237. Quadriceps muscle weakness influences the gait pattern in women with knee osteoarthritis / D.H. Spinoso, N.C. Bellei, N.R. Marques, T.M. Navega // *Adv. Rheumatol.* – 2018. – Vol. 58.

238. Rahmati, M. Inflammatory mediators in osteoarthritis: A critical review of the state-of-the-art, current prospects, and future challenges / M. Rahmati, A. Mobasheri, M. Mozafari // *Bone*. – 2016. – Vol. 85. – P. 81-90.
239. Randomized controlled clinical trial of acupuncture treatment for knee osteoarthritis in the early stage / X. Luo, X.S. Hou, Z.Y. Tian [et al.] // *Zhen Ci Yan Jiu*. – 2019. – Vol. 25, № 44 (3). – P. 211-5.
240. Randomized Controlled Clinical Trials of Treatment of Knee Osteoarthritis of Yang-deficiency Pattern by Acupuncture Plus Moxibustion / J.J. Lü, X.C. Yang, T.T. Ji, M.X. Xue // *Zhen Ci Yan Jiu*. – 2018. – Vol. 25. – № 43 (10). – P. 661-5.
241. Regenerative approaches for cartilage repair in the treatment of osteoarthritis / M.H. Li, R. Xiao, J.B. Li, Q. Zhu // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2017. – Vol. 25, № 10. – P. 1577-1587.
242. Rhein inhibits interleukin-1 beta-induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis / G. Martin, P. Bogdanowicz, F. Domagala [et al.] // *Inflammation*. – 2003. – Vol. 27, № 4. – P. 233–246.
243. Risk Factors for Osteoarthritis and Contributing Factors to Current Arthritic Pain in South Korean Older Adults. / K.M. Lee, C.Y. Chung, K.H. Sung [et al.] // *Yonsei Med J*. – 2015. – Vol. 56, № 1. – P. 124.
244. Rodriguez-Merchan, E.C. Intraarticular Injections of Platelet-rich Plasma (PRP) in the Management of Knee Osteoarthritis / E.C. Rodriguez Merchan // *Arch Bone Jt Surg*. – 2013. – Vol. 1. – P. 5-8.
245. Rossi, M. Spectral analysis of skin laser Doppler blood perfusion signal during cutaneous hyperemia in response to acetylcholine iontophoresis and ischemia in normal subjects / M. Rossi, A. Carpi, R. Ricco // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2004. – Vol. 31, № 4. – P. 303–310.
246. Roughley, P.J. The role of aggrecan in normal and osteoarthritic cartilage / P.J. Roughley, J.S. John // *Mort J Exp Orthop*. – 2014. – № 1 (1). – P. 8.

247. Sakata, R. Regeneration of Articular Cartilage Surface: Morphogens, Cells, and Extracellular Matrix Scaffolds / R. Sakata, T. Iwakura, A.H. Reddi // *Tissue Eng Part B Rev.* – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 461-73.
248. Secretome and Extracellular Vesicles as New Biological Therapies for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review / D. D'Arrigo, A. Roffi, M. Cucchiaroni [et al.] // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 4, № 8 (11). – P. 1867.
249. Sokolove, J. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations / J. Sokolove, C.M. Lepus // *Therapeutic advances in musculoskeletal disease.* – 2013. – Vol. 5, № 2. – P. 77–94.
250. Synovial cell cross-talk with cartilage plays a major role in the pathogenesis of osteoarthritis / C.H. Chou, V. Jain, J. Gibson [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 2, № 10 (1). – P. 10868.
251. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis: results of a 1year longitudinal arthroscopic study in 422 patients / X. Ayral, E.H. Pickering, T.G. Woodworth [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2005. – Vol. 13. – P. 361-367.
252. Tang, Q. Is acupuncture effective for knee osteoarthritis? Comment on a recent trial / Q. Tang, K. Zhang // *Clin Rehabil.* – 2019. – Vol. 33, № 10. – P. 1697-1698.
253. The comparison effects of intra-articular injection of Platelet Rich Plasma (PRP), Plasma Rich in Growth Factor (PRGF), Hyaluronic Acid (HA), and ozone in knee osteoarthritis; a one year randomized clinical trial / S.A. Raeissadat, P. Ghazi Hosseini, M.H. Bahrami [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2021. – Vol.3, № 22 (1). – P. 134.
254. The contribution of the synovium, synovial derived inflammatory cytokines and neuropeptides to the pathogenesis of osteoarthritis / S. Sutton, A. Clutterbuck, P. Harris [et al.] // *Vet J.* – 2009. – Vol. 179, № 1. – P. 10-24.
255. The effect of occupational exposure to ergonomic risk factors on osteoarthritis of hip or knee and selected other musculoskeletal diseases: A systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of

- Disease and Injury / C.T.J. Hulshof, F. Pega, S. Neupane [et al.] // *Environ Int.* – 2021. – Vol. 150. – P. 106349.
256. The Implication of Reactive Oxygen Species and Antioxidants in Knee Osteoarthritis / N.B. Tudorachi, E.E. Totu, A. Fifere [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2021. – Vol. 21, № 10 (6). – P. 985.
257. The „in vitro” effect of Alflutop product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarthicular pathology inflammation / L. Olariu, B. Dumitriu, E. Buse [et al.] // *Analele AOSR*. – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 7–18.
258. The role of cartilage glycosaminoglycan structure in gagCEST / E. Einarsson, P. Peterson, P. Önnarfjord [et al.] // *NMR Biomed.* – 2020. – Vol. 33, № 35. – e4259.
259. The role of macrophages in the resolution of inflammation / S. Watanabe, M. Alexander, A.V. Misharin, G.R.S. Budinger // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2019. – Vol. 129, № 7. – P. 2619-2628.
260. Therapeutic antioxidant and anti-inflammatory effects of laser acupuncture on patients with rheumatoid arthritis / A.M. Attia, F.A. Ibrahim, N.A. Abd El-Latif [et al.] // *Lasers Surg Med.* – 2016. – Vol. 48, № 5. – P. 490-7.
261. Treatment of Knee Osteoarthritis with Acupuncture plus Intra-articular Injection of Sodium Hyaluronate / S.Q. Zhuang, K.Z. Zhuang, L.M. Zhang, X.L. Zhang // *Zhen Ci Yan Jiu*. – 2018. – Vol. 25, № 43 (5). – P. 326-9.
262. Treatment of osteoarthritis with autologous, micro-fragmented adipose tissue: a study protocol for a randomized controlled trial / R.K. Mikkelsen, L. Blønd, L.R. Hölmich [et al.] // *Trials*. – 2021. – Vol. 27, № 22 (1). – P. 748.
263. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis / M. Kloppenburg, F.P. Kroon, F.J. Blanco [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. – Vol. 78, № 1. – P. 16–24.
264. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee / S.L. Kolasinski, T. Neogi, M.C. Hochberg [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2020. – Vol. 72, № 2. – P. 149-162.

265. Using patients' and rheumatologists' opinions to specify a short form of the WOMAC function subscale / F. Tubach, G. Baron, B. Falissard [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2005. – Vol. 64. – P. 75-79.
266. Van, Hal M. Acupuncture / Hal M. Van, A.M. Dydyk, M.S. Green // *Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing*. – 2022. – PMID: 30335320.
267. Wang, T. TNF- α and IL-6: The Link between Immune and Bone System / T. Wang, C. He // *Curr Drug Targets*. – 2020. – Vol. 21, № 3. – P. 213-227.
268. Wei, Z. Association Between Gut Microbiota and Osteoarthritis: A Review of Evidence for Potential Mechanisms and Therapeutics / Z. Wei, F. Li, G. Pi // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2022. – Vol. 16, № 12. – P. 812596.
269. Yoke, Yue Chow. "The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis" / Yue Chow Yoke, Chin Kok-Yong // *Mediators of Inflammation*. – 2020. – Vol. 2020. – ID 8293921. – 19 pp.
270. Zhang, H. Macrophages regulate the progression of osteoarthritis / H. Zhang, D. Cai, X. Bai // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2020. – Vol. 28, № 5. – P. 555-561.
271. Zhang, X. Inhibition of vascular endothelial growth factor with shRNA in chondrocytes ameliorates osteoarthritis / X. Zhang, R. Crawford, Y. Xiao // *J Mol Med (Berl)*. – 2016. – Vol. 94, № 7. – P. 787-98.
272. Zhao, L. Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Review / L. Zhao, A.D. Kaye, A. Abd-Elseyed // *Pain Physician*. – 2018. – Vol. 21, № 3. – P. 229-242.
273. Zheng, H. Body mass index and risk of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of prospective studies / H. Zheng, C. Chen // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5, № 12. – P. e007568.
274. Zheng, J. Different acupuncture and moxibustion methods at Hedong (EX-LE 2) for knee osteoarthritis with yang-deficiency and cold-stagnation syndrome / J. Zheng, H. Zhang, J. Liu // *Zhongguo Zhen Jiu*. – 2017. – Vol. 12, № 37 (6). – P. 594-598.
275. Zein, R. Effect of Low-Level Laser Therapy on Bone Regeneration During Osseointegration and Bone Graft. / R. Zein, W. Selting, S. Benedicenti // *Photomed Laser Surg*. – 2017. – Vol. 35, № 12. – P. 649-658.