

*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

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Уфа – 2022

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ООО «Научно-исследовательский лечебно-оздоровительный центр «Здоровье и Долголетие» г. Уфа

**Научный руководитель:**

**Кильдебекова Раушания Насгутдиновна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

**Официальные оппоненты:**

**Герасименко Марина Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор, ведущая кафедрой физической терапии, спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

**Бердюгин Кирилл Александрович** – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной работе ГАУЗ СО «Центр специализированных видов медицинской помощи «Уральский институт травматологии и ортопедии имени В. Д. Чаклина»

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна"

Защита диссертации состоится 27 декабря 2022 г. в 12 часов на заседании Диссертационного совета 21.1.037.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России по адресу: 121069, г. Москва, Борисоглебский пер., д.9, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России по адресу: 121069, г. Москва, Борисоглебский пер., д.9, стр.1 и на сайте: [www.nmicrk.ru/nauka/dissertatsionnyy-sovet/](http://www.nmicrk.ru/nauka/dissertatsionnyy-sovet/)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета:  
доктор медицинских наук

Марченкова Лариса Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 C. 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» (Лила 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; Бадокин 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; Krieger 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 значимо 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 значимо 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 Т – 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.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытом проспективном рандомизированном исследовании участвовали 149 лиц, из них 124 пациента с остеоартритом коленного сустава I-II рентгенологической стадии по J.H.Kellgren-J.S.Lawrens (1957). Обследование и лечение проводили в научно-исследовательском лечебно-оздоровительном центре «Здоровье и Долголетие» г. Уфа в период с 2017 по 2021 гг. Среди исследуемых с ОАКС мужчин было 34 (27,4%), женщин – 90 (72,6%), средний возраст  $57,6 \pm 3,4$  лет, индекс массы тела  $29,8 \pm 1,7$ ; длительность заболевания  $8,8 \pm 2,5$  лет. Для определения референтных значений результатов обследований были исследованы 25 практически здоровых лиц, сопоставимые по полу и возрасту, из них мужчин 9 (36%), женщин 16 (64%), средний возраст  $56,6 \pm 4,9$  лет, индекс массы тела  $26,6 \pm 3,4$ .

Критерии включения в исследование: пациенты обоего пола в возрасте 40 – 65 лет; верифицированный диагноз односторонний остеоартрит коленного сустава I-II рентгенологической стадии по J.H.Kellgren-J.S.Lawrens; болевой синдром  $\geq 4$  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: односторонний остеоартрит коленного сустава III-IV рентгенологической стадии; двусторонний остеоартрит коленного сустава; болевой синдром  $< 4$  баллов при ходьбе по ВАШ; индекс массы тела ИМТ  $\geq 35$ ; 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.

Диагностика и лечение пациентов с ОАКС проводились в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями «Остеоартрит» Ассоциации ревматологов России (2013).

Для решения поставленной цели исследуемые были рандомизированы методом случайных чисел на три группы: 1 группа – контрольная ( $n=40$ ), пациенты с ОАКС получали селективный ингибитор ЦОГ-2 – нимесулид 100 мг/сутки в течение 3 недель, после еды; 2 группа – сравнения ( $n=42$ ), дополнительно применяли

фармакопунктуру диспергированным биоматериалом Аллоплант, курс 10 процедур через день, инъекции проводили в процедурном кабинете; 3 группа – основная (n=42), на фоне медикаментозной терапии применяли фармакопунктуру ДБМА и магнитотерапию по методике, предложенной диссертантом (патент на изобретение RU2717345C1, зарегистр. в Госреестре изобретений РФ 23.03.2020).

Методика фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант: на одну процедуру использовали 1 флакон (50 мг) лиофилизированного ДБМА, который разводили 10 мл физиологического раствора *ex tempore* и вводили с помощью инъекционных игл 25G-27G по 1,0 мл в БАТ, начиная с точек общего рефлекторного действия иммуномодулирующей направленности, сверху вниз последовательно – одинарная точка заднего срединного меридиана Т 14; симметричные точки на обеих руках GI 11; симметричные точки на обеих ногах E 36, затем в БАТ местного рефлекторного действия – локальные точки коленного сустава: одинарные точки PC 156, PC 160, VB33 и в симметричные точки PC 145.

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

Все исследования проводились до, после лечения и в отдалённом периоде (через 6 мес.).

### **Методы исследования**

У пациентов с ОАКС интенсивность и динамику болевого синдрома оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ); степень функциональных нарушений – по индексу WOMAC и индексу Лекена; объём движений коленного сустава – ортопедическим гониометром; состояние СРО – продукты перекисного окисления липидов при помощи набора реактивов «ТБК-АГАТ» (ООО «АГАТ – МЕД», Россия) и ферменты антиоксидантной защиты – активность каталазы и глутатионпероксидазы – набор RANSEL (Randox Laboratories Ltd., США); клеточный иммунитет: уровень Т-лимфоцитов и их субпопуляций с помощью моноклональных антител производства

ТОО «МедБиоСпектр» (Россия, Москва); гуморальный иммунитет – уровень иммуноглобулинов класса IgA, IgM, IgG – биохимический анализатор SYNHRON CX5 PRO (Весман Coulter, США, 2014); цитокины TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4 – методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов ЗАО «Вектор-Бест»; состояние микроциркуляции в области поражённого сустава изучали по данным лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-02 (ООО НПО «ЛАЗМА», Москва, 2003).

Для статистической обработки использовали пакет прикладных программ Statistica for Windows 10.0, русская версия (StatSoft, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

У пациентов с ОАКС I-II стадии исходно болевой синдром по ВАШ в покое был  $3,8 \pm 0,2$  балла, при ходьбе  $5,6 \pm 0,4$  балла; ограничение физической активности по суммарному индексу WOMAC составило  $54,7 \pm 2,6$  балла, по индексу Лекена –  $5,81 \pm 0,43$  балла. Исследование СРО исходно показало увеличение ДК на 21,2%, МД – на 29,4%, ШО – на 24,3% и снижение уровня каталазы на 14,2% и глутатионпероксидазы – на 5,8%, в сравнении с группой здоровых лиц, что указывало на ослабление АОЗ.

Результаты иммунологических данных показали снижение уровня цитотоксических лимфоцитов (CD8+) на 8,3%, натуральных килеров (NK) – на 18,9%, фагоцитарного числа – на 13,8% и повышение Т-хелперов (CD4+) на 11,2%, иммунно-регуляторного индекса – на 18,5% и циркулирующих иммунных комплексов – на 68,8%, и свидетельствовали о субпопуляционном дисбалансе Т-лимфоцитарного звена.

Корреляционный анализ у исследованных с ОАКС показал среднюю взаимосвязь рентгенологических изменений с возрастом ( $r=0,541$ ,  $p=0,001$ ); с длительностью заболевания ( $r=0,323$ ,  $p=0,003$ ); высокую – уровня боли со степенью ограничения движений коленного сустава ( $r=0,738$ ,  $p=0,001$ ), что объясняется рефлекторным спазмом и хроническим воспалительным процессом периартикулярных тканей.

Нами было выявлено значимое повышение цитокинов про- и противовоспалительной направленности: TNF- $\alpha$  на 102,7%, IL-1 $\beta$  на 104,6% и IL-4 на 26,6%, в сравнении с группой здоровых, что

указывало о вовлечении гуморального звена иммунитета в воспалительном процессе.

Корреляционный анализ у пациентов с ОАКС выявил среднюю положительную взаимосвязь между диеновыми конъюгатами и IL - 1 $\beta$   $r=0,584$  ( $p=0,005$ ) и высокую – между ДК и TNF $\alpha$   $r=0,707$  ( $p=0,002$ ). Положительная корреляция между ДК и цитокинами IL - 1 $\beta$  и TNF $\alpha$  у пациентов с ОАКС свидетельствовала о наличии системного воспаления и подтверждает роль воспалительных механизмов в патогенезе ОА.

Исходный уровень микроциркуляции коленного сустава характеризовался снижением тканевой перфузии на 28,3%, среднего квадратичного отклонения – на 24,2%, индекса эффективности микроциркуляции – на 47,2%, что указывало на нарушение микроциркуляторного русла.

После лечения у пациентов с ОАКС отмечалось клиническое улучшение, в 1 группе уровень боли в покое снизился на 13,7%, в отдалённом периоде снижение составило 3,2%, во 2 группе на 39,7% и на 32,5%, в 3 группе на 67,4% и на 33,2% соответственно, в сравнении с исходными данными.

Уровень боли при ходьбе в 1 группе снизился на 9,7%, а через 6 месяцев на 5,2%, во 2 группе – на 24,1% и на 38,7% и в 3 группе – на 60,9% и на 42,1% соответственно, что доказывает выраженный позитивный эффект при фармакопунктуре ДБМА в комплексе с МТ.

На фоне лечения также наблюдалась позитивная динамика по уровню индекса Лекена: в 1 группе снизился на 31,2 %, во 2 группе – на 39,6 % и в 3 группе – 55,3 % и через 6 месяцев положительный эффект сохранялся и снижение было на 8,4%, на 33,3% и на 38,3% соответственно, в сравнении с исходными данными.

На фоне лечения суммарный индекс WOMAC снизился на 28,6%, на 51,3% и на 58,7%, соответственно, в сравнении с исходным уровнем. В отдалённом периоде эффект сохранялся и был ниже на 9,8%, 33,8% и 40,8% соответственно, в сравнении с исходными данными и более выраженный эффект наблюдался в 3 группе.

Динамика объёма движений на фоне лечения у пациентов с ОАКС характеризовалась увеличением числа лиц без ограничения движений в коленном суставе в 1 группе – на 4 (10%); во 2 группе – на 13 (31%) и в 3 группе – на 14 (33,3%); через 6 месяцев – на 2 (5%), на 9 (21,4%) и на 10 (23,8%) соответственно.

На фоне лечения динамика подвижности коленного сустава по критерию  $\chi^2$  Пирсона показала значимое увеличение объёма движений в 3 группе, которые получали дополнительно комплекс фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант и МТ (табл. 1).

Таблица 1 – Динамика подвижности в коленном суставе у пациентов с ОАКС

Клинические группы		Амплитуда сгибания в коленном суставе, абс. (% в группе)			$\chi^2$ Пирсона
		Без ограничения	60° - 89°	90° - 109°	
1 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 мес.	12 (30%)	16 (40%)	12 (30%)	1,067, p=0,586
2 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 мес.	18 (42,9%)	17 (40,4%)	7 (16,7%)	14,945, p=0,0006
3 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 мес.	20 (47,6%)	16 (38,1%)	6 (14,3%)	18,286, p=0,0001

Как видно из представленных данных на фоне лечения выраженный позитивный эффект наблюдался в 3 группе, что объясняется рефлекторным воздействием фармакопунктуры ДБМА

и МТ на уровень болевого синдрома, иммунного ответа и состояние микроциркуляции тканей коленного сустава.

Проведённая оценка СРО у пациентов ОАКС исходно показала увеличение ППОЛ, после лечения в 1 группе значимой динамики по уровню ДК не отмечалось ( $p>0,05$ ), во 2 и 3 группах снизился на 13,8% и 16,4% соответственно; через 6 месяцев положительная динамика сохранялась и был ниже на 7,9% и 10,5% соответственно, в сравнении с исходным уровнем; такая же динамика была и по уровню МД и ШО.

На фоне фармакопунктуры активность ферментов АОЗ увеличилась во 2 и 3 группе, так уровень КТ в 1 группе не изменился ( $p>0,05$ ), а во 2 и в 3 группе увеличился на 13,7% и 19,6%; через 6 месяцев – на 8,4% и 8,7% соответственно, в сравнении с исходными данными, такая же динамика отмечалась по активности ГП.

Впервые нами был изучен эффект воздействия ДБМА на иммунную систему пациентов с ОАКС (табл. 2). Результаты лечения показали значимую позитивную динамику: уровень CD4+ в 1 группе снизился на 7,2%, во 2 группе – на 8,8% и в 3 группе – на 11,1%; ИРИ – на 8,1%, 13,7% и 18,5% соответственно; увеличились CD8+ на 5,8%, 6,5% и 9,9%, и CD16+ на 5,3%, 16,0% и 21,8% соответственно, отмечалась тенденция к увеличению CD3+ и снижению CD19+, что указывает на восстановление баланса Т- и В-лимфоцитов и более значимое улучшение наблюдалось в 3 группе исследуемых.

В отдалённом периоде наблюдения уровень CD4+ был ниже исходных значений в 1 группе на 2,7%, во 2 группе – на 7,1% и в 3 группе – на 10,3%; ИРИ – на 1,4%, 11,4% и 14% соответственно, а CD8+ выше на 2,2%, 3,9% и 4,3%; и CD16+ на 1,8%, 15,7% и 17,2% соответственно. Высокий клинический эффект фармакопунктуры ДБМА при ОАКС объясняется входящими в его состав гликозаминогликанами, которые обеспечивают привлечение и активацию клеток макрофагального и фибробластического ряда.

Динамика цитокинов при ОАКС показала снижение IL-1 $\beta$  в 1 группе на 11,6%, во 2 группе – на 41,9% и в 3 группе – на 45,6% и повышение IL-4 на 1,6%, 36,8% и 45,9% соответственно, в сравнении с исходными данными. Через 6 месяцев в 1 группе уровень цитокинов значимо не изменился ( $p>0,05$ ), во 2 группе – уровень IL-1 $\beta$  был снижен на 31,5%, IL-4 – на 10,6%; в 3 группе – на 33,3% и 11,2% соответственно, в сравнении с исходными данными ( $p<0,05$ ).

Таблица 2 – Динамика иммунологических данных пациентов с ОАКС, Me [Q1; Q3]

Клинические группы		CD4+, %	CD8+, %	ИРИ, ед.	Фагоц. число	TNF $\alpha$ , пг/мл	IL-1 $\beta$ , пг/мл	IL-4, пг/мл
Здоровые n=25		43,22 [36,27;47,50]	23,63 [15,87;27,35]	1,86 [1,51;2,18]	6,40 [5,98;6,72]	6,50 [6,11;7,86]	8,12 [7,71;8,45]	4,83 [2,63;5,90]
1 n=40	До	47,67 [42,89;51,25]	21,54 [17,84;28,64]	2,21 [1,88;2,40]	5,51 [5,11;6,26]	11,53 [10,34;12,59]	17,06 [15,18;18,33]	5,65 [5,24;6,11]
	После	44,26 [40,89;49,75]	22,79 [16,87;27,84]	2,03 [1,75;2,35]	5,65 [5,31;6,35]	9,14* [8,61;9,75]	15,08 [13,34;16,72]	5,74 [5,36;6,81]
	Через 6 мес.	46,36 [41,74;50,83]	22,01 [16,77;28,14]	2,18 [1,81;2,37]	5,63 [5,13;6,33]	10,74 [9,12;12,20]	16,47 [14,94;17,88]	5,62 [5,22;6,41]
2 n=42	До	48,06 [43,52;51,20]	21,98 [18,14;28,75]	2,19 [1,85;2,38]	5,46 [5,06;6,22]	11,37 [10,53;12,68]	16,84 [14,86;18,12]	5,73 [5,12;6,39]
	После	43,83* [41,52;49,16]	23,41# [15,78;28,29]	1,89*# [1,42;2,26]	7,25*# [6,84;7,59]	6,08*# [5,56;7,43]	9,74*# [7,83;11,34]	7,84*# [6,42; 9,31]
	Через 6 мес.	44,67 [38,79;49,98]	22,83 [15,64;27,83]	1,94* [1,64;2,33]	6,59 [6,18;6,92]	6,68*# [5,43;7,75]	11,53*# [8,44;15,86]	5,12# [2,83;6,03]
3 n=42	До	47,69 [43,36;51,31]	21,48 [17,38;28,27]	2,22 [1,91;2,41]	5,48 [4,97;6,23]	11,84 [10,43;12,53]	16,91 [14,12;18,58]	5,64 [4,84;6,41]
	После	42,41*# [35,86;48,48]	23,61*# [15,59;28,19]	1,81*# [1,46;2,21]	7,66*#° [7,17;8,21]	5,76*#° [4,33;6,81]	9,03*#° [7,05;10,73]	8,23*# [7,18;10,13]
	Через 6 мес.	42,80* [36,27;48,61]	22,41# [15,87;27,56]	1,91* [1,57;2,34]	6,65* [5,94;6,86]	6,62*# [5,76;7,56]	11,28*# [9,24;15,09]	5,01# [2,57;6,12]

\*p<0,05 – достоверность различий по отношению к исходным данным (критерий Вилкоксона); #p<0,05 – по отношению к 1 группе (критерий Манна-Уитни); °p<0,05 – по отношению к 2 группе (критерий Манна-Уитни)

Восстановление баланса Т- звена иммунитета и значимое снижение уровня про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ОАКС во 2 и 3 группах свидетельствовало об эффективности фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант.

Результаты исследования показали снижение интенсивности антиген направленных реакций: оптимизацию иммунорегуляторного воздействия с нормализацией уровня Т-лимфоцитов, что указывало на клиничко-иммунологическое улучшение.

Оценка иммунологических данных в 1 группе исследуемых не выявила значимых изменений, во 2 группе – уменьшился дисбаланс Т- и В-лимфоцитов и в 3 группе наблюдалась стабильность достигнутых результатов.

Изучение данных микроциркуляции коленного сустава у исследуемых по данным ЛДФ-метрии показало увеличение средней перфузии (М) в 1 группе на 13,7%, во 2 группе – на 30,5% и в 3 группе – на 32,9%; СКО – на 14,9%, 32,7% и 42,9%; ИЭМ – на 27,5%, 61,2% и 91,8%; ПШ – на 21,7%, 35,7% и 51,8% соответственно. После лечения наиболее значимое улучшение отмечалось в 3 группе по динамике СКО и ПШ (табл.3).

Выявленные различия по данным микроциркуляции у пациентов с ОАКС свидетельствовали о позитивном воздействии МТ на нейрогенные и миогенные механизмы регуляции микроциркуляторного русла и согласуются с данными Кончуговой Т.В. и др. (2019), Основиной И.П. и др. (2020).

В отдалённом периоде наблюдения у исследуемых 2 и 3 группы наблюдалось сохранение позитивной динамики: значения М, ИЭМ и ПШ были выше в 1 группе – на 5,6% ( $p>0,05$ ), 10,0% и 6,9%; во 2 группе – на 21,6%, 53,1% и 29,6% и в 3 группе – на 27,3%, 55,1% и 33,3% соответственно, в сравнении с исходным уровнем.

Динамика микроциркуляции у пациентов с ОАКС 2 и 3 группы свидетельствовала о сохранении высокой активности регуляторных систем микроциркуляторного русла, что объясняется клеточными реакциями на биоматериал Аллоплант, которые потенцируют и пролонгируют действие фармакопунктуры. Межгрупповой статистический анализ у пациентов с ОАКС выявил значимые различия показателей микроциркуляции в 3 группе в сравнении с 1 и 2 группой исследуемых.

Таблица 3 - Динамика данных микроциркуляции у пациентов с ОАКС

Клинические группы		М, пф.ед.	СКО, пф.ед.	ИЭМ, %	ПШ, усл.ед.
Здоровые, n=25		19,74±4,72	2,35±0,46	1,03±0,25	1,88±0,35
1 n=30	До	14,50±3,51	1,61±0,42	0,50±0,13	1,15±0,27
	После	16,48±3,39*	1,85±0,33	0,69±0,17	1,40±0,25*
	Через 6 мес.	15,31±3,41	1,72±0,48	0,55±0,16	1,23±0,25*
2 n=32	До	14,51±3,26	1,59±0,42	0,49±0,14	1,15±0,23
	После	18,94±3,17*#	2,11±0,41*#	0,79±0,35*°	1,56±0,32*#
	Через 6 мес.	17,65±3,57*	1,96±0,42*	0,75±0,26*	1,49±0,16*#
3 n=32	До	14,48±3,39	1,63±0,39	0,49±0,18	1,14±0,25
	После	19,25±3,27*#°	2,33±0,36*#°	0,94±0,36*°	1,73±0,45*#°
	Через 6 мес.	18,44±3,66*	2,14±0,45*	0,76±0,37*	1,52±0,48*

\*p<0,05 – достоверность различий по отношению к исходным данным (критерий Вилкоксона); #p<0,05 – по отношению к 1 группе (критерий Манна-Уитни); °p<0,05 – по отношению к 2 группе (критерий Манна-Уитни)

По результатам лечения выявленные различия у пациентов ОАКС доказывают целесообразность назначения низкочастотной импульсной магнитотерапии для улучшения микроциркуляции.

Оценивая в целом клиническую эффективность предложенного способа непосредственно после лечения пациентов с ОАКС, нами было отмечено, что:

«Значительное улучшение» – отсутствие или минимизация жалоб, отказ от НПВП или уменьшение дозы более чем на 1/2 от стартовой, наблюдалось у 7 (17,5%) пациентов 1 группы, у 28 (66,7%) 2 группы и у 30 (71,4%) 3 группы.

«Улучшение» – уменьшение клинических проявлений: снижение болевого синдрома на 50% и более и дозы НПВП до 1/2 от

стартовой, отмечалось в 1 группе у 14 (35%), во 2 группе у 8 (19%) и в 3 группе – у 9 (21,4%) пациентов.

«Незначительное улучшение» – снижение интенсивности болевого синдрома менее 50% от исходного, было отмечено у 19 (47,5%), 6 (14,3%) и у 3 (7,2%) пациентов соответственно.

В отдалённом периоде эффективность терапии оценивали по наличию или отсутствию рецидивов заболевания – возврата симптомов после исчезновения основных проявлений болезни за весь период наблюдения. В 1 группе рецидивы отмечались у 10 (25%), во 2 группе – у 3 (7,1%) и в 3 группе – у 2 (4,8%) пациентов с ОАКС.

Как видно из представленных данных, наименьшее число рецидивов наблюдалось в 3 (основной) группе, что отражает стойкий положительный эффект применения фармакопунктуры ДБМА в комплексе с низкочастотной МТ в восстановительном лечении пациентов с ОАКС.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, полученные результаты обследования пациентов с ОАКС на фоне проведённого комплексного лечения и по отдалённым результатам показали выраженную позитивную динамику. Лечебные мероприятия с применением фармакопунктуры ДБМА нормализуют процессы свободно-радикального окисления, восстанавливают клеточное и гуморальное звено иммунитета, а в комплексе с магнитотерапией улучшают микроциркуляцию колленного сустава.

Преимуществами восстановительного лечения при фармакопунктуре ДБМА изолировано и в комплексе с магнитотерапией при лечении пациентов с ОАКС является возможность активации эндогенных биорегуляторных механизмов, отсутствие риска аллергических реакций и увеличение компенсаторно-адаптационных возможностей организма.

Медицинская реабилитация пациентов с ОАКС с изолированным применением фармакопунктуры ДБМА и в комплексе с магнитотерапией низкочастотным полем способствует более длительному клиническому улучшению: снижается интенсивность боли, увеличивается объём движений колленного сустава.

Результаты исследования позволили выявить новое свойство ДБМА при лечении пациентов с ОАКС – восстановление процессов СРО с уменьшением ППОЛ и увеличением активности ферментов АОЗ; выраженное иммуностропное воздействие и улучшение микроциркуляции с увеличением перфузионного кровотока.

Фармакопунктура ДБМА у пациентов ОАКС восстанавливает нейрогуморальные и иммунные механизмы гомеостаза, обеспечивает межтканевые индуктивные взаимодействия и кооперацию клеток макрофагального и фибробластического ряда, что позволяет купировать низкоинтенсивное хроническое воспаление (*low-grade inflammation*), являющееся основой патогенеза остеоартрита и активизировать процессы репаративной регенерации хрящевой ткани.

Разработанный нами способ лечения остеоартрита может быть рекомендован и при других заболеваниях опорно-двигательной систем.

## 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Акупунктурная терапия биоматериалом "Аллоплант" / В.П. Тен, Э.Р. Мулдашев, Л.С. Ким, А. Мунхтайван, Ж.Г. Соктоева, Р.Ш. Мирхайдаров, Р.К. Уразбахтин // Современные наукоемкие технологии. – 2005. – № 8. – С. 104-105.

2. Оценка клинической эффективности диспергированного биоматериала «Аллоплант» в лечении больных остеоартритом коленного сустава / Уразбахтин Р.К. // «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины»: Материалы 81-го Международного медицинского конгресса молодых ученых. - Донецк, 2019. - С. 434-435.

3. Результаты лечения больных остеоартритом коленного сустава на поликлиническом этапе / Р.Н. Кильдебекова, Р.К.

Уразбахтин, В.Т. Кайбышев [и др.] // «Врач-аспирант». – 2019. - № 3 (94). – С. 4-10.

4. Эффективность диспергированного биоматериала «Аллоплант» у больных остеоартритом коленного сустава / Р.Н. Кильдебекова, Р.К. Уразбахтин, В.Т. Кайбышев, Р.Ш. Мирхайдаров // «Клиническая геронтология». – 2019. – № 7-8. – С. 48-53.

5. Применение диспергированного биоматериала «Аллоплант» в терапии остеоартрита коленного сустава / Р.Н. Кильдебекова, Р.К. Уразбахтин, В.Т. Кайбышев, Р.Ш. Мирхайдаров // Комплексная реабилитация и абилитация инвалидов: материалы научно-практической конференции. - Санкт-Петербург, 2020. – С. 94-95.

6. Эффективность фармакопунктуры биоматериалом «Аллоплант» в комплексной терапии остеоартрита коленного сустава / Р.К. Уразбахтин, Р.Н. Кильдебекова, Л.Т. Гильмутдинова [и др.] // «Физиотерапия, бальнеология и реабилитация». – 2020. – № 1. – С. 45-50.

7. Применение фармакопунктуры биоматериалом Аллоплант при восстановительном лечении больных остеоартритом коленного сустава / Р.К. Уразбахтин, Р.Н. Кильдебекова, Л.Т. Гильмутдинова [и др.] // Физиотерапевт. – 2022. – № 2. – С. 60-65.

8. Уразбахтин, Р.К. Влияние фармакопунктуры Аллоплантом на цитокиновый профиль больных остеоартритом коленного сустава I-II стадии / Р.К. Уразбахтин, Р.Н. Кильдебекова // Наука. Образование. Инновации: Сборник научных трудов по материалам XXXIX Международной научно-практической конференции (г.-к. Анапа, 12 февраля 2022 г.). – Анапа: Изд-во «НИЦ ЭСП» в ЮФО, 2022 – С. 19-23.

9. Пат. RU № 2238076 С1 Российская Федерация, МПК А61Н 39/08, А61К 35/12, А61К 35/32. Способ лечения и профилактики заболеваний воздействием на биологически активные точки и зоны / Э.Р. Мулдашев, Р.Ш. Мирхайдаров, Р.К. Уразбахтин [и др.]; заявители и патентообладатели Государственное учреждение Всероссийский центр глазной и пластической хирургии - № 2003113987/14; заявл. 12.05.2003; опубл. 20.10.2004. – 7 с.

10. Пат. RU № 2347559 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/00. Способ регенерации хряща / Р.Ш. Мирхайдаров, Р.К. Уразбахтин, А.Ю. Ручко, С.В. Гришанина; (RU) - № 2007137447/14; заявл. 09.10.2007; опубл. 27.02.2009, Бюл. № 6. – 9 с.

11. Пат. RU № 2717345 С1 Российская Федерация, МПК А61К 35/32, А61Н 39/08, А61Р 19/02. Способ лечения остеоартрита коленного сустава / В. Т. Кайбышев, Р. Н. Кильдебекова, Р. К. Уразбахтин [и др.]; заявители и патентообладатели ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации № 2019137151: заявл. 19.11.2019; опубл. 23.03.2020, Бюл. № 9. – 10 с.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АОЗ – антиоксидантная защита

ДБМА – диспергированный биоматериал Аллоплант

ДК – диеновые конъюгаты

IL – интерлейкин

ИРИ – иммунно-регуляторный индекс

ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции

М – средняя тканевая перфузия

МД – малоновый диальдегид

МТ – магнитотерапия

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

ОАКС – остеоартрит коленного сустава

ППОЛ – продукты перекисного окисления липидов

СКО – среднее квадратичное отклонение

СРО – свободно-радикальное окисление

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ШО – шиффовы основания