

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
"Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова"  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**ПАТРУХИН**  
**Александр Петрович**

**Применение баролазеротерапии в комплексном лечении остеоартроза коленных суставов  
у пациентов пожилого возраста**

14.03.11 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и  
физиотерапия.

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

В.В. Кирьянова

Санкт-Петербург  
2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....                                                                                                                                                                                                               | 4  |
| ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ.....                                                                                                                                                                                              | 12 |
| Глава 1. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ФАКТОРОВ РИСКА И<br>ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА.....                                                                                                                                        | 7  |
| 1.2 Этиология и патогенез остеоартроза .....                                                                                                                                                                                | 14 |
| 1.3 Клиника и диагностика остеоартроза .....                                                                                                                                                                                | 18 |
| 1.4 Современные терапевтические стратегии лечения остеоартроза.....                                                                                                                                                         | 23 |
| 1.5 Основные направления<br>немедикаментозного лечения остеоартроза .....                                                                                                                                                   | 29 |
| Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И<br>ЛЕЧЕНИЯ.....                                                                                                                                                                  | 35 |
| 2.1. Клиническая характеристика исследуемых групп .....                                                                                                                                                                     | 35 |
| 2.2. Методы лечения.....                                                                                                                                                                                                    | 36 |
| 2.3. Определение в сыворотке крови уровня цитокинов.....                                                                                                                                                                    | 39 |
| 2.4. Определение в сыворотке крови уровня микроэлементов.....                                                                                                                                                               | 40 |
| 2.5. Статистическая обработка результатов.....                                                                                                                                                                              | 40 |
| Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....                                                                                                                                                                           | 42 |
| 3.1. Клинико-патофизиологическая характеристика исследуемых<br>групп.....                                                                                                                                                   | 42 |
| 3.2. Динамика клинико-патофизиологических характеристик больных,<br>получавших комплексную медикаментозную терапию.....                                                                                                     | 49 |
| 3.3 Динамика клинико-патофизиологических характеристик с<br>одновременным применением медикаментозной терапии и<br>баролазеротерапии на область коленного сустава.....                                                      | 63 |
| 3.4 Динамика клинико-патофизиологических характеристик больных,<br>получавших медикаментозную терапию с одновременным<br>применением баролазеротерапии на пояснично-крестцовую бласть.....                                  | 78 |
| 3.5 Динамика клинико-патофизиологических характеристик больных с<br>одновременным сочетанным применением медикаментозной терапии и<br>баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую<br>область..... | 91 |

|                                                  |     |
|--------------------------------------------------|-----|
| Глава IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ..... | 107 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....                                  | 124 |
| ВЫВОДЫ.....                                      | 124 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....                   | 125 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....    | 127 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....                           | 130 |

## Введение

**Актуальность темы.** Актуальность исследования остеоартроза коленных суставов (ОАКС) определяется высокой частотой данного заболевания в популяции и, несомненно, на сегодняшний день является наиболее частой причиной ограничения повседневной активности и третьей по частоте по инвалидизации пожилого населения [182, 23].

Литературные данные указывают на возрастание частоты выявления ОАКС среди пожилых в последние 30 лет. В настоящее время около 75% взрослого населения в возрасте старше 70 страдают от ОАКС коленного сустава, из них 80 % страдают от ограничений в движении и 25% ограничены в своей повседневной деятельности [WHO, 2014].

Социальная значимость ОАКС определяется связанным с ним высоким уровнем потери трудоспособности, особенно в пожилом возрасте, и существенным снижением качества жизни пациентов за счёт ограничения подвижности и выраженности сопутствующего болевого синдрома [41, 21].

Этиопатогенез ОАКС является предметом глубокого изучения. В последнее десятилетие появились данные о существенной роли регуляции через систему цитокинов в поддержании баланса процессов катаболизма и анаболизма в тканях сустава. В то же время, все ещё небольшое количество работ затрагивает такую важную проблему, как нейроиммунная клеточная регуляция при ОАКС в пожилом возрасте [101, 23]. В патогенезе ОАКС важное значение играет состояние соединительной ткани. Существенными факторами в формировании и поддержании структуры соединительной ткани являются микроэлементы, содержание которых в пожилом возрасте может значительно меняться. Дефицит ионов меди ведёт к нарушению созревания коллагена, который играет ведущую роль в гибкости и упругости тканей. Кроме того, дефицит меди приводит к ослаблению трёхмерной «решётки» коллагена даже в костях. Было установлено, что медь и цинк служат кофакторами фермента энзима лизил оксидазы и являются существенными элементами для формирования коллагена [143]. Даже умеренный дефицит меди и цинка может приводить к сосудистым поражениям,

которые, как известно, служат одним из ведущих факторов в патогенезе ОАКС [199, 179, 226]. По данным ряда авторов [34, 13] повышенное содержание микроэлементов крови может свидетельствовать о нарушении функции транспортных белков, связанных с развитием воспалительной реакции. Вероятно, повышение концентрации микроэлементов в плазме крови направлено на компенсацию дефицита ионов, связанных с транспортными белками, и возникает за счёт сдвига равновесия в сторону связывания катионов белками крови.

В настоящее время в иммунопатогенезе различных заболеваний суставов большая роль отводится хемокинам [94, 232]. Хемокины представляют собой подсемейство небольших белков, названных так за их главную функцию – хемотаксическую миграцию лейкоцитов, эндотелиоцитов, клеток эпителия. Хемокины играют ключевую роль как в нормальных, так и в патологических процессах в организме: иммунных и воспалительных реакциях, вирусных инфекциях, ангиогенезе, клеточной дифференцировке, продукции коллагена, пролиферации гемопоэтических предшественников, опухолевом росте и метастазировании, онтогенезе центральной нервной системы [151, 203, 169].

Основным принципом лечения больных ОАКС является сочетание медикаментозных препаратов и физических методов. Наиболее часто применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и хондропротекторы. По сравнению с другими ревматическими заболеваниями, фармакологическое лечение ОАКС остаётся наименее удовлетворительным в связи с проблемой полипрагмазии и побочных эффектов нестероидных препаратов [8, 23]. Среди физических факторов лечения ОАКС выделяются микроволны, лазерное излучение, магниты, фонофорез с различными противовоспалительными препаратами. Широко используются курортные факторы - грязелечение, бальнеотерапия, которые в совокупности позволяют купировать болевой синдром и улучшить трофику тканей [21, 39, 66]. Лазерное излучение часто является методом выбора вследствие мягкости воздействия, в то же время выраженности обезболивающего эффекта, а также хорошей переносимости людьми пожилого возраста [26].

В то же время в некоторых работах отмечают неэффективность терапевтических инструментов, которые доступны в современной практике, особенно у пожилых пациентов. Одной из причин такого положения дел является отсутствие глобальной стратегии лечения ОАКС [144, 249]. Её основная задача – предотвратить прогрессирование дегенеративного процесса в суставной хрящевой ткани, что возможно при I и II стадиях заболевания.

**Степень разработанности темы.** Степень разработанности темы применения медикаментозных препаратов и физиотерапевтических методик представляется недостаточно разработанной, особенно сочетание низкоинтенсивного лазерного излучения и локальной декомпрессии (вакуума), которые взаимно усиливают положительный эффект влияния каждого из них на ткани организма при практическом отсутствии побочных эффектов. Работ, посвящённых изучению зависимости воспалительных и дистрофических изменений в суставе от уровня цитокинов сыворотки крови и экспрессии хемокинов синовиальной оболочки, крайне мало. Следует надеяться, что открытие новых подходов как в лечении, так и в диагностике заболеваний суставов особенно у пожилых пациентов позволит существенно повысить эффективность проводимых лечебных мероприятий.

**Цель исследования.** Изучить влияние баролазеротерапии на клиническое течение и функциональные возможности у пациентов пожилого возраста страдающих ОАКС.

**Задачи исследования:**

1. Оценить влияние комплексной фармакотерапии на клиническое течение заболевания, функциональные возможности, динамику про- и противовоспалительных цитокинов и изменение концентрации микроэлементов (Cu и Zn) у пациентов пожилого возраста с диагнозом ОАКС.
2. Оценить влияние воздействия баролазеротерапии на сустав (в составе комплексного лечения) на клиническое течение заболевания,

функциональные возможности, динамику концентрации микроэлементов (Cu и Zn), про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов пожилого возраста с диагнозом ОАКС.

3. Оценить влияние воздействия баролазеротерапии на поясничную область (в составе комплексного лечения) на клиническое течение заболевания, динамику концентрации микроэлементов (Cu и Zn), про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов пожилого возраста с диагнозом ОАКС.
4. Оценить влияние воздействия баролазеротерапии на две зоны (в составе комплексного лечения) на клиническое течение заболевания, динамику концентрации микроэлементов (Cu и Zn), про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов пожилого возраста с диагнозом ОАКС.
5. Установить влияние уровня экспрессии провоспалительных и ангиогенных хемокинов синовиальной оболочки на развитие и клинические особенности течения ОАКС у пациентов пожилого возраста.

**Научная новизна работы.** Впервые проведено комплексное изучение нейроиммунного статуса пожилых людей с диагнозом ОАКС при использовании в восстановительном лечении стандартной противовоспалительной и хондропротекторной терапии и низкоинтенсивной лазерной терапии в сочетании с локальной баротерапией.

Впервые показано, что оптимальной схемой использования баролазеротерапии является воздействие на область коленного сустава и поясничную область, что сопровождается максимальным снижением уровня провоспалительных цитокинов в крови и приводит к достоверному улучшению функциональных возможностей и состоянию коленного сустава.

Показано, что применение фармакотерапии и баролазеротерапии на проекцию суставов и пояснично-крестцовый отдел значительно снижает интенсивность болевого синдрома, купирует проявления суставного синдрома, повышает подвижность коленного сустава, уменьшает тяжесть гонартроза по

индексу KSS, расширяет двигательный режим пациентов с ОАКС коленных суставов.

Впервые установлено, что высокий уровень экспрессии провоспалительных и ангиогенных хемокинов, таких как CXCL6/GCP-2 и CXCL9/MIG, может служить маркером неблагоприятного течения ОАКС.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Баролазеротерапия на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область (в составе комплексного лечения) у пациентов пожилого возраста с гонартрозом приводит к достоверному улучшению качества жизни, оказывает биорегулирующее влияние на провоспалительную цитокиновую систему (при I-III ст.) и концентрацию микроэлементов (при I-II ст.).
2. Применение баролазеротерапии на одну зону (коленный сустав или пояснично-крестцовая область) приводит, по сравнению с медикаментозной терапией, к более значимым улучшениям качества жизни, снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, нормализует концентрацию микроэлементов (при I-II ст.) по сравнению с фармакотерапией у пациентов пожилого возраста с диагнозом ОАКС.
3. Изолированное использование медикаментозной терапии (группа контроля) у пациентов пожилого возраста с диагнозом ОАКС приводит к снижению концентрации провоспалительных цитокинов преимущественно при I-II ст. заболевания, но в значительно меньшей степени улучшает функциональные возможности пациентов с ОАКС. Не влияет на концентрацию микроэлементов в сыворотке крови.
4. Высокий уровень экспрессии провоспалительных и ангиогенных хемокинов, таких как CXCL6/GCP-2 и CXCL9/MIG, может служить маркером неблагоприятного течения ОАКС у пациентов пожилого возраста.

#### **Практическая значимость работы:**



1. Разработана методика применения баролазеротерапии для лечения ОАКС коленных суставов у пациентов пожилого возраста.

2. Определение цитокинового статуса у пациентов пожилого возраста с диагнозом ОАКС позволяет оценить эффективность проводимых терапевтических и реабилитационных мероприятий.

3. Одновременное применение баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область и коленные суставы позволяет добиться достоверных результатов в улучшении качества жизни пациентов (объём движений в суставе, длительность безболевого ходьбы) и значительно снизить активность воспалительных процессов в суставе.

#### **Внедрение в практику:**

1. Представленные в диссертации методики внедрены в учебный процесс СПб СЗГМУ им. И.И. Мечникова кафедры «Физиотерапии и медицинской реабилитации».

2. Представленные в работе материалы внедрены в клиническую практику в Городского гериатрического медико-социального центра.

3. По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК, и 5 тезисов к научно-практическим конференциям.

**Личный вклад автора.** Автор лично провёл сбор анамнеза, заполнение формализованных шкал и опросников, ортопедическое обследование; выполнил артроскопические вмешательства, динамическое наблюдение больных; произвёл анализ данных, полученных при клинико-рентгенологических обследованиях; сформулировал выводы и практические рекомендации. Автором проведены исследования функциональных показателей в динамике, сформированы базы данных и проведён статистический анализ полученных данных.

#### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, описания материалов и методов исследования, полученных результатов. Обсуждения полученных результатов, выводов, заключения и списка литературы.

Общий объём диссертации – 148 страниц, из которых основного текста – 129 страниц. Библиографический список содержит 159 наименований. Основной текст включает 41 таблицу и 28 рисунков.

## **ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ**

**Остеоартроз коленных суставов** - терминология, общие сведения о распространённости и медико-социальной значимости заболевания

В настоящее время большинство исследователей под термином Остеоартроз коленных суставов (ОАКС) подразумевают группу хронических прогрессирующих дегенеративных заболеваний суставов, которые характеризуются разрушением суставного хряща с последующими изменениями в субхондральной кости, приводящими к потере хрящевой ткани [56, 203]. Одной из наиболее значимых и инвалидизирующих форм ОАКС является гонартроз, поскольку в этом случае в первую очередь поражаются суставы, на которые приходится наибольшая нагрузка. Чаще всего поражается коленный сустав, особенно у пожилых людей [39, 176].

Клинически заболевание проявляется болевым синдромом, ограничением подвижности и мышечной слабостью, приводя к значительному ухудшению качества жизни [58]. Несмотря на различия в этиологии ОАКС варианты заболевания в значительной степени сходны по своим патоморфологическим и клиническим признакам, а также прогнозу. В зарубежных источниках этот патологический процесс обозначается термином «остеартрит» [42].

Следует отметить, что деформирующий артроз коленного сустава рассматривают в качестве самого распространенного заболевания среди дегенеративно-дистрофических поражений суставов [28, 41]. В настоящее время около 40% взрослого населения в возрасте старше 70 страдают ОАКС коленного сустава, из них у 80% больных отмечаются ограничения движений в суставах, до 25% пациентов ограничены в своей повседневной деятельности [72]. Заболевание чаще встречается у женщин, а также у лиц старше 55 лет [85, 86].

По сообщениям ВОЗ умеренной и тяжёлой инвалидностью в результате ОАКС страдает 10 млн. человек в развитых странах и 33,5 млн. человек в развивающихся странах. В целом, в популяции количество случаев

инвалидизации в результате ОАКС составляет 43,4 млн. Ожидается, что ОАКС станет четвёртой ведущей причиной инвалидности в мировой популяции к 2020 году, всё это свидетельствует о высокой медицинской и социальной значимости проблемы ОАКС [158, 207].

По данным разных авторов распространённость ОАКС в популяции колеблется от 5 до 18% [148]. В Российской Федерации этот показатель составляет 13,3% [12]. При этом зарегистрировано 3,7 млн. больных ОАКС, а первичная заболеваемость в нашей стране составляет 745 тыс. [4].

ОАКС является причиной частых обращений за медицинской помощью, а также основным показанием к назначению лекарственных средств (ЛС), стоимость лечения составляет примерно 3000 долларов в год на 1 больного [240]. В настоящее время затраты на лечение ОАКС в США составляют 15,5-26,6 млрд.\$/год, по прогнозу эта цифра в ближайшем будущем возрастет в несколько раз в связи с увеличением заболеваемости ОАКС [41, 126].

В настоящее время ОАКС рассматривают в качестве мультифакториального заболевания, так как эта патология нередко является результатом одновременного влияния нескольких неблагоприятных факторов, в частности травм, дисплазии, изменений физико-химических характеристик хряща, нарушений статики, наследственной предрасположенности, эндокринных и метаболических заболеваний [29, 10, 39].

Большое значение имеют и синергетические эффекты других коморбидных с ОАКС патологий, в частности, ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний [81, 71]. Избыточный вес, травмы в анамнезе, женский пол и пожилой возраст считаются основными факторами риска развития ОАКС коленного сустава [45, 229].

В определенной мере ОАКС соответствует полигенная модель наследования, что подтверждает полиэтиологичность данной патологии, поскольку установлено, что в семьях с больными ОАКС заболевание выявляется в 2 раза чаще, чем во всей популяции в целом. Вероятность развития ОАКС у лиц с

врождёнными дефектами опорно-двигательного аппарата увеличена более чем в 7 раз.

## 1.2 Этиология и патогенез ОАКС

В настоящее время считают, что развитие ОАКС обусловлено действием механических и биологических факторов, вызывающих нарушения взаимосвязи между деградацией и синтезом хондроцитами компонентов матрикса в суставном хряще и субхондральной кости. В основе этих патологических процессов - влияние как эндогенных (генетических и эндокринных и сосудистых), так и экзогенных факторов, преимущественно механических. К последним относят избыточную массу тела, варусное и вальгусное искривления сустава, нарушения статики, врождённые и приобретённые (сколиоз, кифоз, плоскостопие, гиперлордоз, генерализованная гипермобильность связочного аппарата); аномалии развития скелета, предшествующие травмы коленного сустава, действие профессиональных факторов (избыточные нагрузки), эндокринные заболевания, внутрисуставные переломы, вывихи, хронический гемартроз (гемофилия), механическую микротравматизацию (повреждения, контузии хряща), развитие метаболических изменений, обусловленных рядом заболеваний, например подагрой, пирофосфатной артропатией.

В настоящее время общепризнано, что разрушению хряща способствуют в первую очередь нарушения обмена протеогликанов. При этом развиваются изменения физико-химических характеристик матрикса и нарушения субхондрального кровоснабжения кости. Механические и биологические факторы нарушают нормальный цикл синтеза и деградации хондроцитов суставного хряща, компонентов внутриклеточного матрикса (ВМ) и субхондральной кости [188, 235].

Известно, что в нормальных условиях в хрящевой ткани обеспечивается баланс процессов синтеза и деградации составляющих ВМ, в то время как при развитии заболевания нарушается динамическое равновесие вследствие значительной потери коллагена II типа [168]. Кроме нарушений метаболизма,

способствующих изменениям субхондральной ткани кости, в патогенезе ОАКС значительную роль играет воспаление, затрагивающее все суставные структуры. Формируются хондрит, синовит и остеоит.

Характеристики синовиальной жидкости, в первую очередь её вязкость, значительно изменяются при ОАКС. При этом в качестве причин нарушений её реологических свойств рассматривают увеличение относительного количества гликозаминогликанов (ГА) с низкой молекулярной массой и снижение уровня содержания ГА в синовии. В результате нарушаются защитная, смазывающая и амортизирующая функции этих веществ, повреждается межклеточный матрикс. При ослаблении смазывающей и защитной функций матрикса чрезмерные силы сдвига при движении сустава могут вызвать фибрилляцию и стать причиной разрывов коллагеновой сетки на поверхности хряща и синовиальной ткани. В свою очередь деформация синовиальной оболочки сустава во время движения приводит к повреждению гиалоцитов – клеток, продуцирующих ГА. Всё это способствует раздражению болевых рецепторов.

Концепция вязкоэластической защиты сустава доказана в экспериментальных и клинических исследованиях. В рамках гипотезы полагают, что содержание в синовиальной жидкости и плазме таких необходимых микроэлементов как Селен (Se), цинк (Zn), медь (Cu), железо (Fe) варьирует при развитии инфекционных и воспалительных процессов [24]. В то же время причины вышеуказанных нарушений изучены недостаточно. Считают, что они могут являться результатом нарушений питания, дисбаланса вследствие воспалительных изменений или выступать в качестве проявлений воспалительных реакций организма, регулируемых рядом цитокинов.

К настоящему времени изучен ряд аспектов иммунопатогенеза ОАКС, показана важнейшая роль изменений баланса цитокинов и хемокинов. Показано, что важнейшим патологическим процессом является гипертрофия синовиальной оболочки и её инфильтрация клетками воспаления, что сопровождается развитием процессов ангиогенеза [214]. Установлено, что в индукции и поддержании воспаления в суставе ведущую роль играют семейство интерлейкинов (ИЛ) (ИЛ-

1, -4, -6, -17, -18), фактор некроза опухоли - альфа (TNF- $\alpha$ ), а также такие биологически активные вещества (БАВ), как циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), простагландины. Показано, что ИЛ-1 активирует экспрессию матричных ферментов деградации хряща (металлопротеиназ MMP-1, 3, 13), ингибирует синтез ВМ за счёт снижения экспрессии гена SOX-9 [91]. В свою очередь последний является первым фактором транскрипции, необходимым для нормального течения процессов дифференцировки хондроцитов. Снижение выраженности экспрессии коллагена II типа и агрекана в хряще сустава вызывает снижение продукции ВМ [171].

Действие цитокинов, ферментов, а также продуктов распада матрикса способствует снижению уровня протеогликанов в хряще, изменениям архитектоники матрикса, появлению микротрещин и надрывов в хряще. Данные процессы усиливаются при активации ангиогенеза - прорастании в ткань хряща элементов микроциркуляторного русла. При этом синовиальная оболочка и субхондральная кость вовлекаются в воспалительный процесс. На этом этапе могут появляться болевые ощущения, а поскольку хрящ не иннервируется, боль в данном случае обусловлена вовлечением в патологический процесс периартикулярных тканей [62, 157].

В качестве причин болевых ощущений при ОАКС могут выступать синовит, трабекулярные микропереломы, формирование остеофитов, давление на обнажённую субхондральную кость, увеличение внутрикостного давления вследствие венозного застоя. Также боль обусловлена нередко дегенеративными изменениями связок, а также мышечным спазмом [138, 152].

Дегенерация хряща является результатом интенсивного механического воздействия и лизиса с участием медиаторов (в частности, металлопротеиназ), синтезируемых хондроцитами: интерлейкина-1, простагландина E2 и протеиназ 1, 3 и 13. Предпосылкой к развитию ОАКС является превалирование процесса деградации [113, 161]. При ОАКС хондроциты синтезируют основные компоненты внеклеточного матрикса и коллагеновые фибриллы, обеспечивающие необходимую гидрофильность, эластичность и сжимаемость гиалинового хряща.

Патологический процесс затрагивает не только хрящ и подлежащую костную и синовиальную ткани, но и все внутрисуставные и периартикулярные структуры [113, 136].

В силу важной роли ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в патогенезе ОАКС эти цитокины стали рассматриваться в качестве мишеней при разработке методов терапии заболевания. Однако, в отличие от ревматоидного артрита, в котором усиление экспрессии ИЛ-1 $\beta$  опосредовано TNF- $\alpha$ , при ОА блокада TNF- $\alpha$  или ИЛ-1 $\beta$  неэффективна в силу их независимого действия. Полагают, что подавление активности обоих цитокинов может быть достигнуто с помощью аутологичных продуктов крови (например, аутологичной кондиционированной сыворотки крови при так называемой «ортокин-терапии») [60].

Ангиогенез является ещё одним важнейшим механизмом патогенеза ОАКС. В норме хондроциты вырабатывают тропонин I, хондромодулин и тканевой ингибитор ММП – факторы, подавляющие процессы ангиогенеза [62]. При ОАКС на первый план выходят активаторы ангиогенеза, при этом проявляется связь ангиогенеза с развитием воспалительного процесса, которая в значительной мере опосредована сосудистым фактором роста эндотелия (VEGF) [25, 235]. Экспрессия VEGF активируется как напрямую за счёт действия TNF- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , так и вследствие вызванной гипоксией активации фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ) [191, 194].

Разрушение целостности хряща также обусловлено процессами клеточного старения, которые активируются за счёт избыточного механического стресса и цитокинового каскада. В свою очередь клеточное старение может быть обусловлено укорочением теломерных участков за счёт повреждения ДНК активными формами кислорода. Помимо прекращения клеточного цикла ОАКС сопровождается усилением секреторной активности хондроцитов [30]. При этом в первую очередь усиливается активность разрушающих матрикс ферментов, ММП-13 (которая обладает наибольшей протеолитической активностью по отношению к коллагену II-го типа). Старение хондроцитов также характеризуется снижением их чувствительности к факторам роста (например, к ИФР-1) [236].



### 1.3 Клиника и диагностика ОАКС

Клиника ОАКС в значительной мере определяется суставом, вовлечённым в патологический процесс. Нередко, несмотря на проводимое лечение, заболевание прогрессирует, способствуя формированию функциональной недостаточности, вызывая необходимость тотального эндопротезирования сустава [163]. ОАКС обычно характеризуется полиартикулярным поражением суставов, однако, как было указано, типичной локализацией является коленный сустав [111]. По данным Галушко Е.А. и др. (2012) [12]. поражение коленных суставов встречается в 92% случаев, тазобедренных — в 42%, суставов кистей – в 38%.

Основным проявлением гонартроза является боль механического типа, возникающая при ходьбе, в особенности при спуске или подъёме по лестнице. Боли локализуются в передней или внутренней частях сустава и могут иррадиировать в голень. В качестве диагностических критериев ОА коленного сустава используются критерии М. Lequene:

- ограничение и/или болезненность при пассивном сгибании сустава (сгибание в норме не менее 135°, разгибание – 0°);
- сужение щели бедренно-большеберцового или бедренно-надколенникового суставов;
- остеофиты и/или субхондральный склероз, субхондральные кисты.

Диагноз устанавливают при наличии трёх признаков, при этом исключают ишемический некроз кости, костная болезнь Педжета, хондрокальциноз (пирофосфатная артропатия), гемохроматоз, охроноз, гемофилия, артриты, инфекции, в том числе туберкулёз сустава, сустав Шарко (нейроартропатия), пигментный виллезонодулярный синовит, хондроматоз.

Увеличение интенсивности боли наряду с уменьшением амплитуды движений, снижением мышечной силы, увеличением продолжительности заболевания - всё это предикторы неблагоприятного прогноза заболевания, развития функциональных ограничений. К маркерам прогрессирования ОАКС относят: возраст более 65 лет, развитие упорного болевого синдрома, ночные

суставные боли; утренняя скованность более 30 мин, снижение качества жизни в течение 6 месяцев, МРТ-признаки отёка костного мозга и изменений в субхондральной кости.

Решающая роль в развитии симптомов и структурных изменений при ОАКС принадлежит синовиту. Клинически наличие боли в суставах в состоянии покоя, особенно ночью, и тугоподвижность указывают на наличие синовита. На ранних стадиях ОАКС воспалительный процесс локализуется в участках хрящевых дефектов, этот процесс становится диффузным, приобретая в дальнейшем хроническое течение [52]. В исследовании Loeuille D. et al. (2005) показано, что при симптоматическом ОАКС коленного сустава при МРТ отмечается утолщение синовиальной оболочки, выпот в полость сустава, наличие остеофитов и отёк субхондральной кости. Эти признаки выявляются соответственно у 73, 60, 67 и 65% больных, тогда как в бессимптомной когорте пациентов с ОАКС эти признаки были отмечены со следующей частотой: 0 и 7%, 12 и 7% [67]

По мере прогрессирования заболевания рецидивы синовита учащаются. Постепенно развиваются деформация и тугоподвижность суставов за счёт фиброзно-склеротических и гипотрофических изменений периартикулярных тканей. При прогрессировании заболевания на уменьшение объёма движений влияют сухожильно-мышечные контрактуры, остеофиты и нарушение конгруэнтности суставных поверхностей.

Синовит ассоциируется с болью и потерей хряща. Ассоциация боли и синовита была продемонстрирована в ряде исследований [92]. Синовит/синовиальный выпот, отёк субхондральной кости, повреждение мениска ассоциировались с тяжестью болевого синдрома. Подобная взаимосвязь боли и выпота в полость сустава продемонстрирована у больных с ОАКС коленного сустава с рентгенологическими изменениями и без таковых [165].

Установлено, что фактором риска развития и обострения боли при гонартрозе является также низкая концентрация витамина D в сыворотке крови. Пациенты с избыточным весом и дефицитом витамина D подвержены большему риску появления болевых ощущений [159]. Существует корреляция дефицита

витамина D и оссалгий, боли в спине, артралгий. Показано, что ликвидация дефицита этого витамина снижает интенсивность боли у больных с гонартрозом[131].

Определённый вклад в развитие и прогрессирование ОАКС носит мышечная слабость [126]. Так, слабость четырёхглавой мышцы бедра ассоциирована с болевыми ощущениями у пациентов с гонартрозом [178]. В перекрёстном исследовании с включением больных ОАКС ожирение было связано с повышенным риском развития боли в тазобедренных, коленных, голеностопных суставах [165].

Доля женщин с симптоматическим ОАКС значительно выше, чем доля мужчин, рентгенографические признаки ОАКС чаще обнаруживаются у женщин [82]. При ОАКС бедренно-надколенникового сочленения женщины, как правило, сообщают о более выраженных болевых ощущениях в коленном суставе, чем мужчины, независимо от рентгенологической стадии заболевания [116, 119].

Физическая активность способствует появлению болевого синдрома в суставе, в то время как регулярные физические упражнения, плавание уменьшают боль, улучшают мышечную силу и функциональную способность сустава [45]. Результаты систематического обзора показали, что благодаря физической активности увеличивается число остеоцитов, в то же время снижается степень повреждения хряща [228]. Интенсивная физическая активность у женщин в возрасте младше 45 лет увеличивает риск эндопротезирования коленного сустава [165, 164].

Психологические и социально-демографические факторы способствуют развитию и прогрессированию скелетно-мышечной боли и инвалидности. Показано, что депрессия связана с болью у пациентов с тяжёлым ОАКС, в развитие болевых ощущений у этих пациентов вносят вклад также когнитивные факторы.

Почти у половины пациентов с ОАКС отмечаются признаки умеренной гипотрофии мышц бедра и голени. Нередко при хондромалиции возникает крепитация при активных и пассивных движениях в коленном суставе. При этом

наличие артралгического синдрома при ОАКС коленного сустава подтверждает факты развития синовита, микропереломов и венозного застоя в субхондральной кости, растяжения капсулы сустава, повреждения связок и сухожилий, мышц, отслойки периоста при разрастании остеофитов с ущемлением нервных окончаний.

В качестве рентгенологических критериев заболевания рассматривают:

- практически полное отсутствие суставной щели из-за обширного или даже полного разрушения суставного хряща, менисков и дегенерации внутрисуставных связок;
- ярко выраженная деформация суставной поверхности из-за обширных краевых разрастаний и уплотнения суставных поверхностей эпифизов;
- значительный склероз сочленяющихся костей в местах наибольшей нагрузки; часто обнаруживаются кистевидные полости.

Для определения рентгенологической стадии ОАКС применяются в том числе принятые за рубежом классификации.

Таблица 1

Стадийные критерии Kellgren и Lawrence для оценки рентгенологической тяжести ОАКС коленного сустава [Brandt К., 2000]

| Стадия | Тяжесть         | Рентгенологический признак                                  |
|--------|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| 0      | Не определяется | Не выявляется                                               |
| I      | Сомнительная    | Мелкие остеофиты, сомнительная значимость                   |
| II     | Минимальная     | Очевидные остеофиты, суставная щель не изменена             |
| III    | Умеренная       | Умеренное уменьшение суставной щели                         |
| IV     | Тяжёлая         | Суставная щель заметно сужена, склероз субхондральной кости |

Наиболее распространёнными в клинической практике классификациями являются системы, разработанные Outerbridge (1961) и Bauer и Jackson (1988). Outerbridge (1961) предложил разделить повреждение хряща на 4 степени:

- I степень — местный отёк и размягчение;
- II степень — поверхностное разволокнение, фрагментация и растрескивание на участке диаметром не более 1,25 см;
- III степень — неполнослойная фибрилляция, фрагментация и растрескивание диаметром более 1,25 см;
- IV степень — дефект хряща с обнажением субхондральной кости.

Bauer и Jackson (1988) также выделили шесть типов повреждения хряща:

- I тип — линейная трещина хряща;
- II тип — растрескивание хряща неправильной звездчатой формы;
- III тип — лоскутное повреждение;
- IV тип — повреждение по типу кратера, проникающее до субхондральной кости;
- V тип — разволокнение хряща;
- VI тип — дегенеративный (обнажение субхондральной кости с фибрилляцией хряща у краёв дефекта).

Полагают, что основной причиной повреждений I-IV типа становятся травматические факторы, а V и VI тип выявляются в основном при дегенеративно-дистрофических заболеваниях коленного сустава. В процессе описания состояния суставного хряща принято отмечать не только вид и глубину повреждения, но также размеры, анатомическую и функциональную локализацию (зоны, на которые приходится максимальная механическая нагрузка, ненагружаемые области). Наиболее всеобъемлющей можно считать систему оценки повреждений хряща, предложенную International Cartilage Repair Society (2000).

Чувствительным методом визуализации хряща, костного мозга, синовия, мениска и связочного аппарата суставов является МРТ. В исследовании Yusuf E. et al. (2011) по принципу «случай – контроль» было продемонстрировано, что

только наличие отёка кости позволяет отличить симптоматический гонартроз от бессимптомного ОАКС. Результаты систематического обзора 22 клинических исследований выявили наличие значимых связей между признаками поражения костного мозга, синовита/выпота и выраженностью болевых ощущений [245].

Однако связь между болью и рентгенологическими изменениями при ОАКС противоречива. Клинические и рентгенологические признаки ОАКС нередко не коррелируют между собой. По данным Muraki S. et al. (2009) сужение суставной щели коррелирует с болью, особенно у пациентов мужского пола [178].

#### **1.4 Современные терапевтические стратегии лечения ОАКС**

Универсальной схемы терапии ОАКС нет. Лечение направлено на профилактику развития заболевания, в том числе деформации суставов, снижение болевого синдрома и уменьшение признаков реактивного синовита сустава, улучшение функции суставов и качества жизни пациента. В процессе терапии необходимо учитывать сложный этиопатогенез ОАКС, проводить дифференциацию в зависимости от формы и локализации артроза [33].

Терапия условно подразделяется на:

- этиотропную
- симптоматическую
- патогенетическую.

Этиотропная терапия применяется при вторичном ОАКС, который вызывается тем или иным заболеванием, способствующим его развитию. Этиологическим фактором артроза может стать, например, травма или псориаз. В этом случае терапию следует направить в первую очередь на лечение провоцирующего заболевания. При этом лечение собственно артроза является симптоматическим и включает лишь ортопедическую коррекцию статики, освобождение повреждённого сустава от нагрузки и санаторно-курортное

лечение. Основная цель терапии в данном случае – купировать болевой синдром и признаки синовита [35, 32].

Главная задача патогенетической терапии – профилактика развития дегенеративного процесса в хрящевой ткани сустава [33, 22].

Безусловно, одной из эффективных мер профилактики и лечения заболевания является борьба с лишним весом. Так, по данным Christensen R. et al. (2007), снижение массы тела на 5% в течение полугода способствует значительному уменьшению проявлений функциональной недостаточности и снижению риска развития клинических проявлений ОАКС почти в 2 раза [78].

В лечении ОАКС используются следующие группы лекарственных средств:

- симптоматические средства быстрого действия (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетаминофен, опиоидные анальгетики, кортикостероиды и другие), снижающие клинические проявления болезни, в первую очередь боль и воспаление;

- модифицирующие средства замедленного действия (глюкозамин, хондроитин, диацереин, гиалуроновая кислота), эффект которых проявляется более медленно по сравнению с симптоматическими средствами и длится после окончания их применения [2].

В 2014 г. Европейским обществом изучения клинических и экономических аспектов остеопороза и ОАКС (ESCEO) на основе данных клинических исследований был предложен алгоритм лечения ОАКС коленного сустава для практикующих специалистов [65]. На первом этапе лечения ОАКС коленного сустава рабочая группа ESCEO рекомендует проводить базисную терапию SYSADOA, которая по необходимости дополняется краткосрочным применением парацетамола для обезболивания. Парацетамол широко используется в качестве обезболивающего лекарственного средства, несмотря на наличие доказательств высокого риска осложнений в верхних отделах ЖКТ и возможности поражения печени при применении этих препаратов [198]. Известно, что на фоне приёма высоких доз парацетамола (более 3 г/сут) происходит нарушение почечной функции, что проявляется снижением скорости клубочковой фильтрации.

Глюкозамина сульфат (ГС) и хондроитина сульфат (ХС) - сульфатированные гликозаминогликаны, расположенные в экстрацеллюлярном матриксе хряща. Доказано структурно-модифицирующее (хондропротективное) свойство этих ЛС, проявляющееся, как правило, через 2 - 4 недели проводимого лечения, эффект которого сохраняется в течение 4 - 8 недель и более после его окончания [3].

Действие ГС проявляется усилением синтеза хондроцитами протеогликанов и гиалуроновой кислоты, значимым снижением активности ММП, подавлением синтеза оксида азота. В Кокрановском обзоре, который включал рандомизированные клинические исследования (РКИ) с высоким уровнем доказательности, был отмечен эффект ГС в отношении функционального индекса WOMAC (0,33; 95% ДИ: 0,17–0,48) [201].

В одном из РКИ было показано, что приём ГС в 2 раза снизил частоту эндопротезирований коленного сустава по сравнению с соответствующим показателем в группе больных, получавших плацебо [65]. В реальной клинической практике приём 1500 мг ГС уменьшает потребность в НПВП на 35–50% [205].

ХС входит в состав протеогликановых комплексов матрикса хряща, обладает выраженной гидрофобностью, что способствует сохранению эластических свойств хряща [29]. Высокий уровень доказательности применения ХС отмечен по результатам ряда РКИ. По данным мета-анализа у 703 больных с ОАКС эффективность ХС была достоверно выше соответствующих характеристик применения плацебо, в частности, по уровню оценки болевых ощущений, значениям индекса Лекена [162]. В открытом проспективном исследовании Алексеевой Л.И. и др. (2013) продемонстрировали статистически значимое снижение показателей оценки выраженности боли, скованности, значения WOMAC ( $p < 0,001$ ) на 2 месяце проведения терапии ХС, а эффект проводимой терапии был выявлен в 90% случаев [1].

Большая эффективность SYSADOA достигается при их комбинированном применении, поскольку использование ХС способствует улучшению состава



синовиальной жидкости, а ГС - стимулированию выработки ХС. Показано, что применение комбинации ХС (по 1200 мг в сутки) и глюкозамина гидрохлорида (ГГ) (по 1500 мг в сутки) не уступает по эффективности целекоксибу. Продемонстрировано структурно модифицирующее влияние комбинации ГС (1500 мг) и ХС (800 мг) выявлено в исследовании М. Fransen. После 2 лет лечения авторами выявлено достоверное уменьшение степени сужения суставной щели по сравнению с соответствующим показателем при применении плацебо.

Комбинированным препаратом с хондропротективной активностью является Терафлекс (Bayer, Германия), в состав которого входят 500 мг ГГ и 400 мг ХС. Препарат принимают в первые 3 недели по 1 капсуле 3 р./сут, далее по 1 капсуле 2 р./сут. При приёме этого ЛС достигаются суточные дозы хондропротекторов, его эффективность нарастает при длительном (не менее 6 мес.) приёме [31].

Пероральные НПВП играют ключевую роль на втором этапе лечения пациента с ОАКС. Ключевой механизм, определяющий эффективность НПВП, связан с подавлением активности ЦОГ, при этом ЦОГ-1 участвует в регуляции гомеостаза, а уровень ЦОГ-2 существенно увеличивается при развитии воспаления. Вероятность развития нежелательных явлений значительно уменьшается при местном использовании НПВП, что особенно важно для больных с коморбидными состояниями. Согласно рекомендациям OARSI, местное применение этой группе препаратов является более безопасным, поскольку такие ЛС обладают лучшей переносимостью, чем пероральные НПВП[1].

Большой интерес в этой связи представляют новые комбинированные препараты для местного лечения ОАКС, содержащие НПВП и хондропротекторы, – например, Терафлекс Хондрокрем Форте. Входящий в его состав мелоксикам является современным НПВП и селективно ингибирует ЦОГ-2 в очаге воспаления, при этом не оказывая повреждающего действия на хрящевую ткань. Второй компонент Терафлекс Хондрокрем Форте – хондроитин улучшает реологические свойства синовиальной жидкости и подавляет деструктивные

процессы при воспалении суставов. При совместном применении Терафлекса Хондрокрема Форте наблюдается взаимное усиление обезболивающего и противовоспалительного эффектов его отдельных компонентов, что подтверждают результаты клинических исследований. При местном применении Терафлекса Хондрокрема Форте в течение 28 дней положительный эффект терапии был отмечен у 91,2% пациентов, при этом суточное потребление НПВП per os было снижено на 50% относительно исходного уровня [37].

Применение биогенных стимуляторов способствует улучшению микроциркуляции крови в тканях сустава, при использовании хондропротекторов повышается метаболизм хряща, тормозится или предупреждается его разрушение. Терапевтический эффект ЛС-хондропротекторов базируется на:

- нормализации биосинтетических процессов в хондроцитах;
- повышении сопротивляемости хондроцитов влиянию ферментов;
- ингибировании катаболических процессов в хрящевой и костной тканях;
- защитной функции при повреждениях хрящевой ткани;
- нормализации секреции суставной жидкости.

В последнее время в терапии ОАКС активно используются препараты гиалуроновой кислоты с высоким молекулярным весом. По сути, они представляют собой аналог суставной синовиальной жидкости. Данные средства защищают болевые рецепторы, устраняя болевой синдром и повышая функциональность сустава благодаря улучшению амортизации. Эти ЛС также обеспечивают смазку тканей внутри сустава, уменьшая и предотвращая процесс воспаления хряща [26, 34].

Глюкокортикостероиды в лечении ОАКС применяют исключительно при наличии реактивного синовита. Длительный приём глюкокортикостероидов очень негативно влияет на течение заболевания, так как наносит значительный вред суставному хрящу, ингибируя обменные процессы в хондроцитах, что провоцирует повреждение структуры матрикса и сильно ухудшает устойчивость хрящевой ткани к нагрузкам. Глюкокортикостероиды назначают кратким курсом.

Пункция сустава с целью введения стероидных препаратов считается малой хирургической манипуляцией [30].

Одним из методов малоинвазивной терапии ОАКС является применение внутрисуставных инъекций обогащённой тромбоцитами плазмы (ОТП) [40]. Этот метод был предложен относительно давно, однако лишь недавно появились сообщения о его эффективном применении при ОАКС. В связи с этим инъекции ОТП вызывают повышенный интерес у исследователей. К настоящему времени проведён ряд исследований, в которых продемонстрирована эффективность использования этого метода, показано торможение дегенеративных процессов в хрящевой ткани [128].

Следует отметить, что в ряде сообщений авторы отмечают неэффективность применяемых в настоящее время терапевтических подходов, особенно у пожилых пациентов, и одной из причин этого, по их мнению, является отсутствие глобальной стратегии «управления заболеванием». Основной целью «управления остеоартрозом» должно быть предотвращение прогрессирования дегенеративного процесса в суставной хрящевой ткани, что возможно на I и II стадиях заболевания.

### **1.5 Основные направления немедикаментозного лечения ОАКС**

На сегодняшний день существует ряд направлений лечения пациентов с ОАКС коленного сустава: хирургическое, медикаментозное и немедикаментозное. В последние годы предпочтение все чаще отдается нефармакологическому подходу. Цель лечебных мероприятий — облегчить боль, сохранить физическую функцию и предотвратить или отсрочить прогрессирование патологических структурных изменений [129]. Большинство авторов считают, что пациенту необходимо предложить участие в образовательных программах, а также выполнение физических упражнений и, при необходимости, методы контроля массы тела [163, 145]. Немедикаментозные мероприятия включают как обучение пациентов, так и использование ряда других методов, включая физиотерапию

(ультразвук, фонофорез, электромагнитную терапию и чрезкожную электростимуляцию), а также физические упражнения, способствующие облегчению боли, снижению выраженности спазма мышц, снижению их жёсткости и тренировке ослабленных мышц [112, 91].

Безусловно, применение немедикаментозных методов в лечении ОАКС позволяет снизить медикаментозную нагрузку и избежать полипрагмазии. На чувствительность ОАКС коленного сустава к физиотерапии влияет множество факторов: метод лечения, комплаентность пациента, степень тяжести заболевания по рентгенологической классификации [58].

Показано, что физические упражнения, выполняемые по специальной программе, являются высокоэффективным методом лечения ОАКС [190]. Специалистами из Канады рекомендуется выполнение только физических упражнений, либо физических упражнениях в сочетании с мануальной терапией[61]. Доказано, что физические упражнения могут уменьшить болевой синдром и позволяют добиться функциональных улучшений у пациентов с ОАКС[142, 204].

Установлено, что упражнения с противодействием эффективно уменьшают боль и улучшают функциональную активность рассматриваемой категории больных. Такие упражнения помогают восстановить силу мышцы и подвижность суставов, одновременно улучшая физическую функцию. Метод позволяет нормализовать паттерн импульсации мышцы и биомеханику суставов, что приводит к облегчению болевого синдрома и замедляет деградацию хряща что в определённой степени объясняет снижение болевого синдрома и наблюдаемые функциональные улучшения с восстановлением подвижности сустава и силы мышц на фоне применения методов лечебной физкультуры [237].

Среди физических факторов лечения ОАКС выделяется микроволны, лазерное излучение, магниты, фонофорез с различными противовоспалительными препаратами. Широко используются курортные факторы - грязелечение, бальнеотерапия, которые в совокупности позволяют купировать болевой синдром и улучшить трофику тканей [19].

В последние годы в лечении ОАКС все шире используются различные виды лазерного излучения. Лазерное излучение часто является методом выбора вследствие мягкости воздействия наряду с выраженностью обезболивающего эффекта, а также хорошей переносимостью людьми пожилого возраста [26].

Известно, что взаимодействие биологического объекта и лазерного излучения определяется характеристиками излучения, длиной волны, режимом излучения (непрерывное или импульсное), длительностью импульса, энергией и мощностью. Было обнаружено, что лазерное излучение в спектральном диапазоне 600-1064 нм наиболее глубоко проникает в ткани. Например, глубина проникновения лазера Nd:YAG достигает 100 мм. Тканевые структуры, в свою очередь, также изменяют физические свойства лазерного излучения [7].

Биологический эффект лазерного излучения обусловлен следующими компонентами: тепловым (преимущественно повышает температуру жидкостей, что приводит к изменениям фазового состояния и внутриклеточного давления), механическим (результат механических изменений), электрическим (индуцирует изменения структуру молекул клеточных мембран, изменяя их проницаемость), фотохимическим (стимуляция фотохимических реакций и селективное поглощение лазерного излучения некоторыми химическими веществами в клетке), биостимулирующим (лазерное излучение передает квантовую энергию структурам клетки, не вызывая в них гистологических изменений, то есть без деструктивного действия) [26].

Лазерное излучение высокой интенсивности также обладает тепловым и механическим эффектом и вызывает электромагнитные, фотоэлектрические, электрохимические и другие изменения в тканях. В последние годы низкоинтенсивная лазерная терапия (ЛИТ) стала широко применяться при лечении боли [67]. Метод оказывает противовоспалительный эффект и стимулирует заживление [26, 5, 6]. ЛИТ применяется при лечении широко спектра заболеваний опорно-двигательного аппарата, в частности, шейного спондилеза, эпикондилита, боли в пояснице, а в последние годы — ОА коленных суставов [96, 46].

Несмотря на широкое клиническое применение метода, результаты экспериментальных и клинических исследований остаются противоречивыми [65]. Выраженность воздействия НЛТ на поражённый ОАКС сустав в значительной степени варьирует в зависимости от конкретного исследования [67, 130] также различаются продолжительность использованных курсов, режимов дозирования и области воздействия в различных исследованиях [130, 244].

Дискутируются вопросы сочетанного применения ЛТНУИ с лечебной физкультурой [67,61] В частности, предпринимаются попытки оценки эффективности снижения болевых ощущений, увеличения подвижности сустава, силы мышцы и качества жизни больных при применении сочетания программ лечебной физкультуры и НЛТ с интенсивностью 6 Дж/см<sup>2</sup> [46] и 3 Дж/см<sup>2</sup> (наиболее часто используемые на сегодняшний день режимы) [43].

В целом полученные исследования показали, что комбинированное использование НЛТ и лечебной физкультуры является более эффективным, чем отдельное использование этих факторов. Было показано, что в группах пациентов, которые получали лазерную терапию мощностью 6 Дж/см<sup>2</sup> и 3 Дж/см<sup>2</sup>, наблюдалось значительное снижение интенсивности боли по шкалам VAS и WOMAC, а также восстановление физической функции, изометрическое увеличение мышечной силы четырёхглавой мышцы и мышц задней поверхности бедра и увеличение диапазона движения.

Большинство исследователей делают заключение, что НЛТ является безопасным и эффективным методом лечения пациентов с ОАКС коленного сустава [130, 46]. Метод показан пациентам среднего возраста, и пожилым пациентам, применение наркотических анальгетиков у которых ограничено [46].

Hegedus B. et al. (2009) [131] сравнивали эффекты НЛТ и плацебо в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании. Сеансы проводились с частотой 2 раза в неделю в течение 4 недель. Использовалось непрерывное излучение в дозе 6 Дж/см<sup>2</sup>. У пациентов, получающих терапию, по сравнению с группой плацебо было отмечено значительное улучшение

подвижности, снижение боли, уменьшение окружности колена и снижение точечной чувствительности.

В ряде исследований изучалась эффективность лазерной акупунктуры медиальной поверхности коленного сустава, пораженного ОАКС, в течение 2 недель (10 сеансов). Было показано, что лазерная акупунктура при ОАКС более эффективно снижает отёк по сравнению с плацебо [246]. Ряд исследователей рекомендуют включить метод НЛТ в программы реабилитации пациентов с ОАКС коленного сустава [46, 43].

В исследовании Alkatan M. A. et al. (2014) [45] НЛТ применялась у больных с ОАКС коленного сустава. Авторами было показано, что воздействие лазером в восьми точках в дозе 6 Дж/точка в течение 60 с в общей дозе 48 Дж/см<sup>2</sup> в течение каждого сеанса дважды в неделю общей продолжительностью 4 недели приводит к значимому улучшению функциональных характеристик и снижению выраженности болевого синдрома по сравнению с группой плацебо.

В отдельных исследованиях было показано менее выраженное снижение интенсивности боли по WOMAC на фоне облучения галлий-алюминий арсендным лазером (GaAlAs) с длиной волны 830 нм в дозе от 1,5 до 3 Дж/см<sup>2</sup> [189]. В работе Brosseau L. et al. (2005) НЛТ выполнялась 88 пациентам с ОАКС с помощью диодного такого же лазера 3 раза в неделю в течение 6 недель. Между группой, получавшей лечение, и контрольной группой существенных различий в выраженности болевого синдрома обнаружено не было [67].

Предполагают, что это может быть связано с некоторыми различиями в схемах лечения и интенсивности использованного лазерного излучения.

Некоторые механизмы реализации воздействия лазерного излучения на ткани опорно-двигательной системы пока не ясны. Снижение выраженности болевого синдрома может объясняться увеличением уровней нейротрансмиттеров, в частности, серотонина, участвующих в эндогенной модуляции боли [68] В нескольких исследованиях сообщается о положительном влиянии НЛТ в отношении увеличения количества фибробластов, образования новых остеобластов, синтеза коллагена и реваскуляризации при заживлении

ран[204]. Кроме того, показано, что это вид излучение оказывает положительное влияние на течение воспалительного процесса, стимулирует ангиогенез и снижает степень выраженности фиброза [206].

Используется в лечении ОАКС и другой метод - высокоинтенсивная лазерная терапия (ВЛТ). Полагают, что его действие опосредовано другими механизмами, чем лазерного излучения низкой интенсивности [26].

Преимущество высокоинтенсивного лазерного излучения по сравнению с низкоинтенсивным заключается в том, что с увеличением мощности увеличивается глубина проникновения, в результате чего оказывается эффект и на более глубокие структуры, несмотря на изменение характеристик используемого светового излучения энергии [246].

Противовоспалительный эффект при этом реализуется за счёт модуляции компонентов воспалительной реакции (экссудации, альтерации и пролиферации), а также путём стимулирования реадaptивных реакций организма. Эффект опосредован блокированием циклооксигеназ и липоксигеназ и воздействием на синтез простагландина и простаглицлина. Биостимуляция клеток осуществляется за счёт ускорения клеточного метаболизма и увеличения митотического индекса клеток с активацией процесса репарации. Внеклеточный перенос ионов активируется путём стимуляции обменных процессов. Всё это приводит к снижению выраженности отёка, стимуляции заживления, активации трофических процессов, венозной и лимфатической микроциркуляции. Эффективность ВЛТ обусловлена характерной высокой пиковой мощностью лазерного импульса, его определённой частотой и шириной. Благодаря высокой пиковой мощности большое количество энергии передаётся ткани в течение короткого промежутка времени (вертикальный эффект), что, в отличие от такого же количества энергии в течение длительного времени не сопровождается риском нагревания и повреждения ткани (горизонтальный эффект).

Исследования молекулярных механизмов и клеточных процессов, лежащих в основе системных эффектов импульсного облучения Nd:YAG лазером, обеспечили понимание некоторых факторов, задействованных в процессе, однако



пока не дают полного представления. Из-за отсутствия эффективного хромофорного поглощения излучения Nd:YAG (длина волны 1064 нм) в клетках и тканях предполагается, что вместо фотохимических процессов анальгетический, противоотечный, противовоспалительный и репаративный эффект опосредуются комбинированными фотомеханическими и термодинамическими взаимодействиями.

Предполагается, что «ответ» клетки на импульсное излучение Nd:YAG лазера обусловлен механотрансдуктивными механизмами. Взаимодействие между тканями и лазерным излучением изменяет механические свойства микроокружения клетки, тем самым воздействие на клетки происходит за счёт механического напряжения. Биологические эффекты высокоэнергетических лазеров включают механический ударный эффект, тепловой эффект, возникновение электромагнитного поля, фотохимические, электрохимические и другие эффекты [39].

Проведён ряд клинических исследований, в ходе которых показан достаточно быстрый, сильный, кумулятивный, продолжительный (в течение трёх месяцев) эффект ВЛТ при боли, вызванной ОАКС коленного сустава. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение этого метода может стать новым перспективным направлением консервативного лечения ОАКС.

Недостаточно разработан на сегодня и такой подход, как сочетанное применение лазерного излучения и локальной декомпрессии (вакуума), которые взаимно усиливают положительное влияние каждого из этих компонентов на ткани организма. При этом использованием такого подхода может характеризоваться практически полным отсутствием побочных эффектов.

Известны лечебные эффекты от проведения процедур локальной баротерапии - увеличение всасывания жировых частиц и жидкостей, удаление токсинов, очищение пор и удаление омертвевших клеток, восстановление поверхности кожи, улучшение локальной микроциркуляции, восстановление функции мышц, ускорение преобразования жировых кислот; улучшение обмена биологических жидкостей (кровь, лимфа, межтканевая жидкость) в

микроциркуляторной системе кожи, подкожной клетчатке и скелетных мышцах. При использовании этого метода происходит активация процессов неоваскулогенеза, что способствует восстановлению и омоложению микрососудистой сети тканевых структур; значительно усиливается кровоснабжение и кислородное обеспечение тканей и органов, стимулируются процессы тканевого обмена и детоксикации, усиливаются и ускоряются регенеративно-репаративные клеточные реакции.

### **Заключение по главе**

Таким образом, ОАКС представляет собой наиболее распространённое воспалительное заболевание суставов, выступая в качестве основной причины хронической боли и инвалидности при поражении опорно-двигательной системы у больных старших возрастных групп. Неослабевающий интерес к проблеме лечения ОАКС продиктован в первую очередь широкой распространённостью и прогрессирующим характером течения этого заболевания, приводящего к снижению или потере трудоспособности, ранней инвалидизации работающего населения и выраженному снижению качества жизни. Принимая во внимание возраст пациентов, полиморбидность, высокие затраты, многочисленные побочные эффекты и осложнения лекарственной терапии, следует отметить, что в настоящее время особенно актуален поиск новых, немедикаментозных методов лечения ОАКС, чему и посвящено исследование.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ЛЕЧЕНИЯ

#### 2.1 Клиническая характеристика исследуемых групп

В исследовании участвовали 294 пациента пожилого возраста.

Все участники исследования были разделены на несколько групп:

1. Основная исследуемая группа - больные пожилого возраста с ОАКС коленного сустава I, II и III стадии, получавшие комплексную медикаментозную терапию в течение 10 недель мелоксикамом в дозировке 7,5 мг\сутки и терафлексом (глюкозамина гидрохлорид – 0,5 г; натрия хондроитин сульфат – 0,4 г) с одновременным сочетанным применением баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область: (n=65);

2. Группа сравнения №1 – пожилые больные с ОАКС коленного сустава I, II и III стадии, получавшие комплексную медикаментозную терапию в течение 10 недель мелоксикамом в дозировке 7,5 мг\сутки и терафлексом (глюкозамина гидрохлорид – 0,5 г; натрия хондроитин сульфат – 0,4 г) с одновременным применением баролазеротерапии на область коленного сустава: (n=67);

3. Группа сравнения №2 – пожилые больные с ОАКС коленного сустава I, II и III стадии, получавшие комплексную медикаментозную терапию в течение 10 недель мелоксикамом в дозировке 7,5 мг\сутки и терафлексом (глюкозамина гидрохлорид – 0,5 г; натрия хондроитин сульфат – 0,4 г) с одновременным применением баролазеротерапии только на поясничную область: (n=69);

4. Группа контроля – пожилые больные с ОАКС коленного сустава I, II и III стадии, получавшие комплексную медикаментозную терапию в течение 10 недель мелоксикамом в дозировке 7,5 мг\сутки и терафлексом (глюкозамина гидрохлорид – 0,5 г; натрия хондроитин сульфат – 0,4 г). (n=64);

5. В процессе исследования была выделена группа практически здоровых людей для определения референсных значений нейроиммунного статуса: (n=29)

Критериями вхождения в группу стали: диагноз остеоартроз коленных суставов I, II и III стадии по Kellgren-Lawrens, поставленный по диагностическим критериям Института ревматологии РАМН и Американской Коллегии

Ревматологов (1991 г.), потребность в комплексной противовоспалительной и хондропротекторной медикаментозной терапии. Согласно МКБ 10 (М 17.0 - первичный гонартроз двусторонний М 17.1 - другой первичный гонартроз, первичный гонартроз. Односторонний, М 17.2 - посттравматический гонартроз двусторонний, М 17.3 - другие посттравматические гонартрозы. Односторонний, М 17.9 - гонартроз неуточненный).

Критериями исключения из исследования являлись: IV стадия остеоартроза коленных суставов, наличие у пациента других ревматологических заболеваний, а также общих противопоказаний к назначению физиотерапевтических процедур.

Исследование в каждой группе пациентов проводилось в два этапа: перед началом лечения и спустя 10 недель после соответствующей терапии.

## **2.2 Методы обследования и лечения.**

Для всех групп, в ходе нашего исследования, была использована оценка функционального состояния организма пациентов при помощи клинического и инструментального обследования, в которое входили: объективный осмотр, определение индекса массы тела, оценка интенсивности болевого синдрома при движении по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ: 0= отсутствие боли; 100= невыносимая боль), оценка интенсивности болевого синдрома в покое по 100 мм визуальной аналоговой шкале, оценка функции коленного сустава по «Системе оценки общества коленного сустава J.N. Insall и сОАКСвт. J 1989». Клиническая Система Оценки Общества Коленного Сустава (Knee Society Clinical Rating System - KSS) разработана международным Обществом Коленного Сустава. Эта система предложена как наиболее простая и вместе с тем наиболее точная и объективная. Она включает в себя две отдельные шкалы, оценивающие состояние самого коленного сустава и функциональные возможности пациента. Для оценки состояния самого коленного сустава используются три параметра: интенсивность болевого синдрома, стабильность и амплитуда движений. При наличии сгибательной контрактуры, дефицита разгибания и отклонения от оси

конечности их значения следует вычитать из общей суммы. Таким образом, 100 баллов могут быть получены пациентом при отсутствии болевого синдрома, 125 градусах амплитуды движений и отсутствии передне-задней и боковой нестабильности. При анализе функциональных возможностей пациентов оцениваются только дистанция передвижения и ходьба по лестнице за вычетом дополнительных средств опоры. Дистанция передвижения выражена в блоках (примерно 100 метров). Максимальное значение функции, которое также равно 100 баллам, может быть получено пациентом, который может пройти неограниченное расстояние и нормально ходить вверх и вниз по лестнице. Обществом Коленного Сустава данная система рекомендована к широкому использованию.

Для определения роли нейроиммуноэндокринной системы в течении ОАКС и результативности применяемой комплексной терапии всем пациентам назначались следующие лабораторные и инструментальные исследования: содержание интерлейкинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) сыворотки крови, общие анализы крови и мочи, рентгенограмма коленных суставов, оценка микроэлементного состава крови на содержание меди (Cu) и цинка (Zn). В четырёх исследуемых группах (основная группа, группа сравнения №1, группа сравнения №2, группа сравнения №3) по показаниям, к которым относится блокада коленного сустава, проводилась санационная артроскопия.

Каждый пациент дал согласие на проведение исследований.

### **2.2.1 Физиотерапевтические процедуры**

Низкоинтенсивное лазерное излучение, распространяя вглубь тканей поток монохроматического излучения, возбуждает избирательную активацию молекулярных комплексов биологических тканей, что в свою очередь вызывает электронное возбуждение биомолекул.

Исследование в каждой группе пациентов проводилось в два этапа: перед началом лечения и спустя 10 недель после соответствующей терапии.

Процедура баролазеротерапии выполнялась на аппарате АЛП-01-«Латон»-Комби, производимого ООО «НПП ВОЛО» (г. Санкт-Петербург, Россия). Использовалось инфракрасное лазерное излучение длиной волны 810 нм паравертебрально справа и слева, в проекции выхода корешков L2-L5 и ганглиев пограничного симпатического ствола. Мощность лазерного излучения составила 20 мВт, для области коленного сустава мощность повышалась до 30 мВт, частота - 100 Гц. Продолжительность воздействия на поле не превышала 5 - 7 мин для паравертебральной области и до 10 мин для коленного сустава. Воздействие вакуумом осуществляли при разрежении 15 - 20 кПа. Курс лечения составлял 15 процедур.

### **2.2.2 Артроскопия**

Артроскопические вмешательства проводились с использованием аппаратной стойки «ЭФА-М», видеокамеры эндоскопической ВКЭ-450 ЭФА-М, трубки артроскопической с двумя кранами (под оптику 4 мм поворотная), артроскопического инструмента ЭФА-М. Вмешательство проводилось под перидуральной анестезией с использованием препарата маркаин - спинал раствор для инъекций 0.5% в ампулах по 4мл. Осмотр сустава и манипуляции выполнялись через базовые переднелатеральный и переднемедиальный доступы. Затем производилась последовательная артроскопическая диагностика коленного сустава: суставная поверхность надколенника, верхний надколенный заворот, латеральный заворот, бедренно-надколенниковое сочленение, медиальный заворот, медиальный отдел, заднемедиальный отдел, межмышечковая ямка, латеральный отдел, заднелатеральный отдел. В дальнейшем выполнялось удаление поврежденных хрящевых фрагментов и фрагментов менисков, вмешательство завершалось тщательным заключительным промыванием полости сустава для освобождения ее от крови, свободных мелких частиц хряща и менисков, которые могут послужить причиной раздражения синовиальной оболочки и послеоперационного синовита. Затем удаляли эндоскоп из артроскопического футляра и перекрывали отток жидкости из его просвета, а также закрывали кран

дренажной канюли. Нагнетали до 80 мл 0,9% раствора NaCl и качательно-сгибательными движениями осуществляли форсированное опорожнение сустава, повторяя процедуру, пока промывная жидкость не станет чистой и прозрачной, без присутствия частиц и примесей крови. В заключение выводили остатки жидкости из верхнего заворота сустава и удаляли артроскопический футляр и дренажную канюлю. Артроскопические раны закрывали единичными хирургическими швами на кожу. Закрытые раны покрывались спиртовыми салфетками, фиксировались бинтом. Повязка покрывала всю область сустава, не стесняя движений и не мешая венозному оттоку на голени.

### **2.3 Определение в сыворотке крови уровня цитокинов и уровня хемокинов в синовиальной оболочке**

У пациентов, страдающих ОАКС, и практически здоровых участников из контрольной группы в утреннее время натощак брали пробу крови при помощи широкой иглы из кубитальной вены в пластиковые пробирки, и готовили сыворотку. Сыворотку хранили в пробирках типа Eppendorf при температуре - 20 °С до проведения анализа.

Уровень содержания цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) вычисляли при помощи метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением реактивов ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Использовался планшетный спектрофотометр Thermo Scientific Multiskan Go.

Для определения уровня хемокинов выделялись РНК образцы синовиальной оболочки, которые обрабатывали на автоматическом гомогенизаторе Tissue Lyser ST (Qiagen, Германия) в растворе охлажденного тризола в течение 3-4 минут. Далее выделение РНК из СО проводилось методом гуанидин тиоцианат-хлороформной экстракции с использованием тризола (TRIzol® Reagent, Invitrogen) согласно инструкции производителя.

Далее контроль качества выделенной РНК осуществлялся на биоОАКСанализаторе Agilent (Agilent Technologies, Inc, США) с использованием чипов RNA Nano Chips (Agilent Technologies, Inc, США).] Образцы РНК вносили в лунки чипа, содержащего сеть микроканалов, заполненных полимерным гелем, содержащим флуоресцентный краситель. Чип загружался в биоанализатор, где выполнялось электрофоретическое разделение молекул РНК в зависимости от их размера.

#### **2.4 Определение в сыворотке крови уровня микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn)**

Для определения роли микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в структуре патогенеза ОАКС и результативности применяемой комплексной терапии у пациентов, страдающих ОАКС, и практически здоровых участников из контрольной группы в утреннее время натощак брали пробы крови при помощи широкой иглы из кубитальной вены в пластиковые пробирки, и готовили сыворотку. Сыворотку хранили в пробирках типа Eppendorf при температуре - 20 °С момента проведения анализа.

Уровень микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) определялся при помощи биохимического анализатора для малых и средних лабораторий

Architect с 4000 интегрированного с модулем Architect i1000sr с образованием единого анализатора Architect ci4200 для одновременного проведения биохимических и иммунохимических исследований.

#### **2.5 Методы статистической обработки**

Собранные в ходе экспериментов данные были сохранены в электронную таблицу программы Excel, входящую в программный пакет Microsoft® Office.



При помощи электронной таблицы (опции «Фильтр» и «Сортировка») производились отбор и сортировка групп. Оценка и сравнение являлись задачей статистического анализа. Для осуществления статистического анализа использовался программный пакет Statistica 6.0 for Windows. Применялись следующие методы статистического анализа:

- Частоты встречаемости изучаемого показателя в экспериментальной и контрольной группах сравнивались при помощи анализа таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$ .
- Критическое значение уровня значимости приняли равным 5% ( $p < 0,05$ ). В таблицах представлены частоты встречаемости изучаемого показателя в экспериментальной и контрольных группах.

## Глава 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Клинико-патофизиологическая характеристика исследуемых групп

##### Общая характеристика исследуемых групп

Под наблюдением находилось 242 человек 60-69 лет с ОАКС I, II и III стадии, средний возраст 63,5 года .

Клинические наблюдения и исследования выполнены у пациентов с ОАКС коленных суставов I - III стадии, всего 242 человек, возраст которых составлял 60-69 лет, из них 115 мужчин (47,5%) и 127 (52,4%) женщин.

Индекс массы тела (ИМТ) у пациентов с гонартрозом находился в пределах нормы у 75 мужчин (65,2 %) и у 67 женщин (52,7 %). У 12,6 % мужчин и 11,1 % женщин ИМТ был выше 30.

У пациентов с ОАКС оценивались по шкале KSS следующие критерии:

В первой части теста проводилась оценка интенсивности болевого синдрома, стабильность и амплитуда движений. Во второй части теста оценивались функциональные возможности пациентов, такие как дистанция передвижения и ходьба по лестнице без дополнительных средств опоры. Большая неоднородность симптоматики наблюдалась при ходьбе по лестнице. Часть больных с I стадией ОАКС испытывала значительные затруднения при спуске по лестнице, в то же время некоторые больные со II стадией ОАКС достаточно свободно могли как спускаться, так и подниматься в пределах 2-3 этажей. У некоторых пациентов с III стадией ОАКС степень варусного и вальгусного отклонения голени была незначительной и не являлась резким ограничением для ходьбы. В то же время часть больных со II степенью ОАКС, имевшая значительное отклонение, была вынуждена использовать дополнительные средства опоры и ортезы. Обращает на себя внимание, что у пациентов с индексом массы тела свыше 30 и II - III стадией ОАКС обнаруживалась

наименьшая положительная динамика по функциональным показателям. Таким образом можно отметить, что дополнительным фактором риска развития и прогрессирования ОАКС является повышенный индекс массы тела.

### Исследование уровня содержания интерлейкинов в сыворотке крови пациентов с ОАКС

#### Уровень содержания TNF- $\alpha$ в сыворотке крови.

Выявлено, что уровень содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови коррелирует со стадией заболевания. Достоверно показано ( $p < 0,05$ ), что увеличение этого показателя, в отличие от данных других исследований, даже при I стадии в сравнении с контрольной группой не превышает уровень в 3,1 раза (табл. 2).

Таблица 2

Зависимость уровня содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови от стадии заболевания

| Исследуемый показатель | Уровень содержания сигнальных молекул в сыворотке крови |                 |                 |                |
|------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
|                        | Здоровые                                                | I стадия        | II стадия       | III стадия     |
| TNF- $\alpha$ , пг/мл  | 6,5 $\pm$ 0,24                                          | 18,7* $\pm$ 0,9 | 10,9* $\pm$ 1,3 | 9,5* $\pm$ 1,6 |

Как видно из Таблицы 2, уровень TNF- $\alpha$  при ОАКС достигает наибольших значений при острой I стадии заболевания и значительно отличается от уровня у здоровых людей ( $p < 0,05$ ). Течение патологического процесса достоверно ( $p < 0,05$ ) ведет к постепенному снижению содержания данного цитокина в сыворотке крови.

Итак, есть основания заключить, что уровень содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови как одного из основных агентов иммунного воспаления при ОАКС может являться дополнительным свидетельством хронического воспалительного процесса. Эти данные свидетельствуют, о том, что у практически здорового человека пожилого возраста наблюдается определённый повышенный уровень содержания TNF- $\alpha$  как ответ иммунной системы на различные медиаторы экзогенного и эндогенного происхождения. При этом уровень содержания

цитокина в сыворотке крови является интегральным показателем иммунного воспаления.

### Уровень содержания IL-1 $\beta$ в сыворотке крови

По своей природе IL-1 $\beta$  является провоспалительным цитокином, уровень экспрессии которого связан с уровнем экспрессии других цитокинов в очаге воспаления. Экспериментально установлено, что одним из основных факторов, обеспечивающих пролиферацию культивируемых лимфоцитов, является IL-1, синтезируемый макрофагами. В результате исследования цитокинового профиля сыворотки крови людей пожилого возраста, имеющих ОАКС, выявлено, что уровень содержания IL-1 $\beta$  значительно отличается от контрольных значений в группе сравнения только на острой I стадии и на II стадиях заболевания. Достоверно показано ( $p < 0,05$ ), что уровень содержания данного цитокина более чем в 1,5 раза превышает контрольный уровень на I стадии и примерно на 25 % - на II стадии ОАКС в сравнении с контролем (табл. 3).

Таблица 3

### Зависимость уровня содержания IL-1 $\beta$ в сыворотке крови от стадии заболевания

| Изучаемый<br>показатель | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |                 |                 |                |
|-------------------------|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
|                         | Здоровые                                     | I стадия        | II стадия       | III стадия     |
| IL-1 $\beta$ ,<br>пг/мл | 19,2 $\pm$ 2,0                               | 29,6* $\pm$ 2,6 | 24,3* $\pm$ 2,3 | 22,5 $\pm$ 2,2 |

Как видно из Таблицы 3, уровень содержания IL-1 $\beta$  при ОАКС является самым высоким при I стадии заболевания и значительно отличается от уровня у здоровых людей ( $p < 0,05$ ). Прогрессирование процесса ОАКС от I к III стадии достоверно ( $p < 0,05$ ) ведет к поэтапному уменьшению содержания данного цитокина в сыворотке крови. Можно сделать вывод, что уровень содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови как одного из основных агентов иммунного воспаления при ОАКС может являться дополнительным свидетельством I и II стадии хронического воспалительного процесса.

#### Уровень содержания IL-4 в сыворотке крови.

В ходе исследования цитокинового профиля сыворотки крови людей пожилого возраста, страдающих ОАКС, выявлено, что уровень содержания IL-4 не отличается от контрольных значений в группе сравнения, (табл. 4).

Таблица 4

#### Зависимость уровня содержания IL-4 в сыворотке крови от стадии заболевания

| Изучаемый<br>показатель | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |               |               |               |
|-------------------------|----------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                         | Контроль                                     | I стадия      | II стадия     | III стадия    |
| IL-4,<br>пг/мл          | 5,8 $\pm$ 1,2                                | 5,5 $\pm$ 1,0 | 5,9 $\pm$ 1,1 | 5,7 $\pm$ 1,2 |

Как известно, IL-4 является регулятором роста и дифференциации В-лимфоцитов, а также процесса биосинтеза ими антител. Этот цитокин подавляет активность макрофагов и процесс биосинтеза ими провоспалительных цитокинов — IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, то есть оказывает противовоспалительный эффект. В ходе

дальнейшего прогрессирования заболевания, в особенности при I и II стадиях ОАКС, уровень содержания IL-4 в сыворотке крови почти не меняется. Следовательно, этот цитокин не может оказать ингибирующее воздействие на выявленную нами сверхпродукцию TNF- $\alpha$  и индуцировать замедление процессов ремоделирования хрящевой ткани сустава.

#### Уровень содержания IL-6 в сыворотке крови.

В ходе исследования цитокинового профиля сыворотки крови людей пожилого возраста, страдающих ОАКС, выявлено, что уровень содержания IL-6 существенно зависит от стадии заболевания (табл. 5).

Таблица 5

#### Зависимость уровня содержания IL-6 в сыворотке крови от стадии заболевания

| Изучаемый<br>показатель | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |                 |                 |                |
|-------------------------|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
|                         | Контроль                                     | I стадия        | II стадия       | III стадия     |
| IL-6,<br>пг/мл          | 6,9 $\pm$ 0,3                                | 17,3* $\pm$ 2,7 | 16,5* $\pm$ 2,4 | 12,9 $\pm$ 3,4 |

Концентрация IL-6 в сыворотке крови, судя по всему, отражает двойственную природу воздействия этого медиатора на иммунное воспаление при ОАКС: с одной стороны – подавление, с другой – активация. Принимая во внимание значимые ( $p < 0,05$ ) различия в уровне содержания IL-6 в сыворотке

крови, цитокинемию по IL-6 можно считать дополнительным признаком I и II острых воспалительных стадий ОАКС.

### Уровень содержания IL-8 в сыворотке крови

При исследовании цитокинового профиля сыворотки крови больных ОАКС пожилого возраста, имеющих ОАКС, выявлено, что уровень содержания IL-8 значительно зависит от стадии заболевания (табл. 6).

Таблица 6

### Зависимость уровня содержания IL-8 в сыворотке крови от стадии заболевания

| Изучаемый показатель | Уровень содержания сигнальных молекул в сыворотке крови |           |           |            |
|----------------------|---------------------------------------------------------|-----------|-----------|------------|
|                      | Контроль                                                | I стадия  | II стадия | III стадия |
| IL-8, пг/мл          | 5,8±1,2                                                 | 17,0*±2,8 | 15,2*±2,4 | 11,8*±2,4  |

Известно, что IL-8 является одним из основных провоспалительных хемокинов, образуемых макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, и играет важную роль в системе врождённого иммунитета. В начале развития иммунного воспаления, на I и II стадиях ОАКС, уровень содержания IL-8 в сыворотке крови значительно возрастает - почти в 4 и более чем в 3 раза соответственно в сравнении с контрольными значениями. Уровень содержания цитокина возрастает максимально на I стадии. При переходе воспалительного процесса к третьей стадии уровень содержания сигнальной молекулы в сыворотке крови падает.

Выявленный процесс изменения уровня содержания IL-8 в сыворотке крови больных ОАКС коррелирует с процессом изменения уровня содержания других провоспалительных цитокинов – TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Учитывая значимые ( $p < 0,05$ ) различия в уровне содержания IL-8 в сыворотке крови, цитокинемию по IL-8 можно использовать как дополнительный признак I – III стадий ОАКС.

#### Уровень содержания IL-10 в сыворотке крови

При исследовании цитокинового профиля сыворотки крови больных пожилого возраста с ОАКС выявлено, что уровень содержания IL-10 существенно колеблется в зависимости от стадии патологического процесса (табл. 7).

Таблица 7

Зависимость уровня содержания IL-10 в сыворотке крови  
от стадии заболевания

| Изучаемый показатель | Уровень содержания сигнальных молекул в сыворотке крови |                 |                |               |
|----------------------|---------------------------------------------------------|-----------------|----------------|---------------|
|                      | Контроль                                                | I стадия        | II стадия      | III стадия    |
| IL-10, пг/мл         | 1,8 $\pm$ 0,2                                           | 10,5* $\pm$ 1,5 | 7,4* $\pm$ 1,0 | 5,4 $\pm$ 0,8 |

Известно, что IL-10 является противовоспалительным цитокином, продуцируется Т-клетками (Th2) и может рассматриваться как антагонист ряда других цитокинов. IL-10 подавляет экспрессию всех провоспалительных цитокинов, интерферона, пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, а также подавляет секрецию активированными моноцитами IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-6. Полученные нами экспериментальные данные по уровня содержания IL-10 в сыворотке крови говорят о том, что в острой стадии воспаления одновременно с провоспалительной цитокиновой системой



активируется и противовоспалительная (судя по уровню цитокинемии IL-10 в сыворотке крови). Однако, уровень активности противовоспалительной системы недостаточно высок, что, по-видимому, обусловлено естественными процессами уменьшения экспрессии IL-10 при старении организма. При постепенном течении иммунного воспаления от первой к третьей стадии ОАКС уровень содержания IL-10 в сыворотке крови значительно уменьшается.

### **3.2 Динамика клинико-патофизиологических характеристик больных, получавших медикаментозную терапию**

В контрольную группу вошли пожилые пациенты с ОАКС коленного сустава I, II и III стадии, которые получали только комплексную медикаментозную терапию (n=64).

Возраст пациентов варьировал от 60 до 69 лет. Средний возраст 63,5 года, количество мужчин составило 31 чел., женщин - 33 чел. Больные пожилого возраста с ОАКС коленного сустава I стадии составили 22 чел., возраст которых колебался от 60 до 69 лет, возраст составлял в среднем 64,7 года. Количество мужчин в данной группе – 11 чел., женщин - 11 чел. Больные пожилого возраста с ОАКС коленного сустава II стадии составили подгруппу в 20 человек, возраст в подгруппе варьировал от 60 до 69 лет, средний возраст 63,8 года, из них 9 мужчин, 11 женщин. В третьей подгруппе больные пожилого возраста с ОАКС коленного сустава III стадии составили 22, возраст колебался от 60 до 69 лет, средний возраст 64,0 года, количество мужчин -10 чел., женщин - 12 чел.

Клинические особенности течения ОАКС при применении комплексной медикаментозной терапии нашли своё отражение в шкале KSS и динамике баллов по данной шкале.

#### **3.2.1 Динамика характеристик по шкале KSS**

На пациентах группы, получавшей комплексную медикаментозную терапию, было достоверно показано, что спустя 10 недель применения комплексной медикаментозной терапии (мелоксикамом и терафлексом) показатели также достоверно ( $p < 0,05$ ) улучшились (табл. 8).

Таблица 8

Показатели шкалы KSS от стадии заболевания до терапии и спустя 10 недель применения медикаментозной терапии.

|                    | Баллы по шкале KSS |           |            | Референсные значения                                                      |
|--------------------|--------------------|-----------|------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                    | I стадия           | II стадия | III стадия |                                                                           |
| До терапии ОАКС    | 68,8± 0,7          | 64,6± 0,8 | 58,7± 0,5  | Отлично - 80-100<br>Хорошо - 70-79<br>Удовл. - 60-69<br>Плохо - меньше 60 |
| После терапии ОАКС | 77,4*±0,4          | 70,1*±0,7 | 66,4±0,6   |                                                                           |

Как видно из Таблицы 8, спустя 10 недель комплексной медикаментозной терапии мелоксикамом и терафлексом показатели баллов по шкале KSS достоверно отличаются от показателей больных ОАКС без лечения на всех стадиях заболевания. Однако в данной группе преобладало уменьшение интенсивности болевого компонента с одновременным, но менее выраженным увеличением амплитуды движений в суставах. Изменение показателей функциональных возможностей пациентов, были выражены в меньшей степени. У пациентов с I степенью ОАКС показатели варьировали в пределах «хорошо». У пациентов со II и III степенями ОАКС улучшение показателей достигалось, в основном, за счет снижения интенсивности болевого синдрома и улучшения

функциональных возможностей (преимущественно ходьбе по ровной поверхности) ( $p < 0,05$ ).

### 3.2.2 Динамика показателей уровня содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови людей пожилого возраста при применении комплексной медикаментозной терапии ОАКС

Динамика показателей уровня содержания TNF- $\alpha$ .

Выявлено, что уровень содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови при комплексной медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель мелоксикамом и терафлексом зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови показаны в (табл. 9).

Таблица 9

Зависимость уровня содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель медикаментозной терапии

| .Исучаемый показатель               | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |                |               |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|----------------|---------------|
|                                     | I стадия                                     | II стадия      | III стадия    |
| TNF- $\alpha$ , пг/мл до терапии    | 21,4 $\pm$ 2,0                               | 10,6 $\pm$ 0,9 | 9,5 $\pm$ 0,8 |
| TNF- $\alpha$ , пг/мл после терапии | 16,9* $\pm$ 1,6                              | 10,0 $\pm$ 1,2 | 8,9 $\pm$ 1,3 |
| TNF $\alpha$ --D                    | 5,1                                          | 0,6            | 0,6           |

Как видно из приведенных в Таблице 9 данных, уровень TNF- $\alpha$  у пациентов, получавших медикаментозную терапию, достоверно отличается от уровня у пациентов в исходном состоянии и достигает максимальных значений на I стадии заболевания. Дальнейшее течение патологического процесса достоверно ( $p < 0,05$ ) ведет к постепенному снижению содержания данного цитокина в сыворотке

крови. Так, уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС I стадии составил  $21,4 \pm 2,0$  пг/мл, после перехода ко II и III стадии –  $10,6 \pm 0,9$  пг/мл,  $9,5 \pm 0,8$  пг/мл соответственно, что, вероятно, отражает истощение иммунологической реактивности при длительном течении заболевания на фоне пожилого возраста.

Комплексная медикаментозная терапия мелоксикамом и терафлексом в течение 10 недель привела к достоверному снижению уровня содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОАКС I стадии заболевания ( $p < 0,05$ ). Однако это снижение невелико и не превышает 10 % от исходных значений до начала терапии.

#### Динамика показателей уровня содержания IL-1 $\beta$

Установлено, что исходный уровень содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови в данной группе пациентов также зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови даны в (табл. 10).

Таблица 10

Зависимость уровня содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель медикаментозной терапии

| Изучаемый показатель | Уровень содержания сигнальных молекул в сыворотке крови |
|----------------------|---------------------------------------------------------|
|----------------------|---------------------------------------------------------|

|                                    | I стадия        | II стадия      | III стадия     |
|------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|
| IL-1 $\beta$ , пг/мл до терапии    | 30,8 $\pm$ 2,6  | 24,7 $\pm$ 2,3 | 21,4 $\pm$ 1,8 |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл после терапии | 24,5* $\pm$ 2,2 | 23,5 $\pm$ 2,1 | 20,5 $\pm$ 2,7 |
| IL-1 $\beta$ --D                   | 5,1             | 1,2            | 0,9            |

Как видно из Таблицы 10, уровень содержания IL-1 $\beta$  у пациентов, получавших медикаментозную терапию, достоверно отличается от уровня в исходном состоянии ( $p < 0,05$ ) ОАКС и является самым высоким на I стадии заболевания. Дальнейший переход патологического процесса ко II стадии отражается в достоверном ( $p < 0,05$ ) снижении уровня цитокина у больных со II и III стадией ОАКС.

В случае третьей стадии заболевания комплексная медикаментозная терапия мелоксикамом и терафлексом в течение 10 недель ведет к некоторому снижению уровня данного цитокина в сыворотке, однако эти данные нельзя считать достоверными ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, нами установлено, что комплексная медикаментозная терапия мелоксикамом и терафлексом в течение 10 недель ведет к достоверному снижению уровня содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови больных ОАКС только на I стадии ( $p < 0,05$ ) в сравнении со значениями до начала терапии. В случае ОАКС III стадии различия между начальным уровнем содержания IL-1 $\beta$  и уровнем спустя 10 недель медикаментозной терапии недостоверны ( $p > 0,05$ ).

#### Динамика показателей уровня содержания IL-6

Выявлено, что уровень содержания IL-6 в сыворотке крови при комплексной медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель мелоксикамом

и терафлексом коррелирует со стадией заболевания. Данные исследования уровня содержания IL-6 в сыворотке крови даны ниже (табл.11).

Таблица 11

Зависимость уровня содержания IL-6 в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель медикаментозной терапии

| Изучаемый показатель      | Уровень содержания сигнальных молекул в сыворотке крови |           |            |
|---------------------------|---------------------------------------------------------|-----------|------------|
|                           | I стадия                                                | II стадия | III стадия |
| IL-6, пг/мл до терапии    | 17,8±2,7                                                | 15,9±2,1  | 12,6±1,9   |
| IL-6, пг/мл после терапии | 13,7*±2,6                                               | 12,8±2,4  | 9,4±2,5    |
| IL-6 --D                  | 4,1                                                     | 3,7       | 3,2        |

Как видно из Таблицы 11, уровень содержания IL-6 при I и II стадии заболевания спустя 10 недель комплексной медикаментозной терапии мелоксикамом и терафлексом достоверно отличается ( $p < 0,05$ ) от значений до начала терапии. При III стадии ОАКС уровень содержания IL-6 снижается до значений, близких к контрольным. Так, уровень содержания IL-6 в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС I стадии после медикаментозной терапии составил 13,7±2,6 пг/мл, после перехода ко II и III стадии – 12,8±2,4 пг/мл, 9,4±2,5 пг/мл соответственно.

#### Динамика показателей уровня содержания IL-8

Выявлено, что уровень содержания IL-8 в сыворотке крови при комплексной медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель мелоксикамом и терафлексом коррелирует со стадией заболевания. Данные исследования уровня содержания IL-8 в сыворотке крови даны ниже (табл. 12).

Зависимость уровня содержания ИЛ-8 в сыворотке крови  
от стадии заболевания спустя 10 недель медикаментозной терапии

| Изучаемый<br>показатель     | Уровень содержания сигнальных молекул в сыворотке<br>крови |           |            |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------|-----------|------------|
|                             | I стадия                                                   | II стадия | III стадия |
| ИЛ-8, пг/мл до<br>терапии   | 17,9±2,3                                                   | 16,1±1,5  | 11,6±1,2   |
| ИЛ-8, г/мл после<br>терапии | 13,7*±3,0                                                  | 12,6*±2,3 | 10,7±2,1   |
| ИЛ-8 --D                    | 4,1                                                        | 3,5       | 0,9        |

Как видно из Таблицы 12, уровень содержания ИЛ-8 при I, II и III стадии заболевания спустя 10 недель комплексной медикаментозной терапии мелоксикамом и терафлексом достоверно отличается ( $p < 0,05$ ) от уровня у практически здоровых людей. Уровень содержания ИЛ-8 в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС I стадии составил  $13,7 \pm 3,0$  пг/мл, после перехода процесса к II и III стадии –  $12,6 \pm 2,3$  пг/мл,  $10,7 \pm 2,1$  пг/мл соответственно. Таким образом, нами выявлено, что комплексная медикаментозная терапия мелоксикамом и терафлексом в течение 10 недель ведет к достоверному снижению уровня содержания ИЛ-8 в сыворотке крови больных ОАКС на I и II стадиях заболевания ( $p < 0,05$ ) в сравнении со значениями до начала терапии. На III стадии заболевания достоверные отличия в сравнении со значениями до начала терапии не обнаружены ( $p > 0,05$ ).

### **3.2.3 Динамика показателей уровня содержания противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови людей пожилого возраста при применении комплексной медикаментозной терапии ОАКС**

Динамика показателей уровня содержания ИЛ-4

Выявлено, что уровень содержания ИЛ-4 в сыворотке крови при комплексной медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель мелоксикамом и терафлексом не зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания ИЛ-4 в сыворотке крови показаны ниже (табл. 13).

Таблица 13

Зависимость уровня содержания ИЛ-4 в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель медикаментозной терапии.

| Изучаемый показатель      | Уровень содержания сигнальных молекул в сыворотке крови |           |            |
|---------------------------|---------------------------------------------------------|-----------|------------|
|                           | I стадия                                                | II стадия | III стадия |
| ИЛ-4, пг/мл до терапии    | 5,9±1,1                                                 | 5,4±1,2   | 5,5±1,0    |
| ИЛ-4, пг/мл после терапии | 9,5*±0,6                                                | 9,2*±0,6  | 9,4*±0,5   |
| ИЛ-4 --D                  | 3,6                                                     | 3,8       | 3,9        |

Как видно из Таблицы 13, уровень содержания ИЛ-4 спустя 10 недель комплексной медикаментозной терапии мелоксикамом и терафлексом достоверно отличается ( $p < 0,05$ ) от уровня в контрольной группе и почти не коррелирует со стадией заболевания. Отсюда следует, что комплексное применение мелоксикама и терафлекса не только оказывает воздействие на систему ЦОГ-2 и оказывает хондропротекторный эффект, но и до некоторой степени повышает активность противовоспалительной системы организма, судя по уровню цитокинемии ИЛ-4. Например, уровень содержания ИЛ-4 в сыворотке крови у пациентов пожилого возраста с ОАКС I стадии составил  $9,5 \pm 0,6$  пг/мл и соответственно  $5,8 \pm 1,2$  пг/мл у относительно здоровых людей, после начала II и III стадии –  $9,2 \pm 0,6$  пг/мл,  $9,4 \pm 0,5$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) соответственно. Таким образом, мы обнаружили, что комплексная медикаментозная терапия мелоксикамом и терафлексом в течение 10 недель ведет к достоверному повышению уровня содержания ИЛ-4 в сыворотке



крови больных ОАКС вне зависимости от стадии заболевания ( $p < 0,05$ ) в сравнении со значениями до начала терапии.

Рисунок 6.

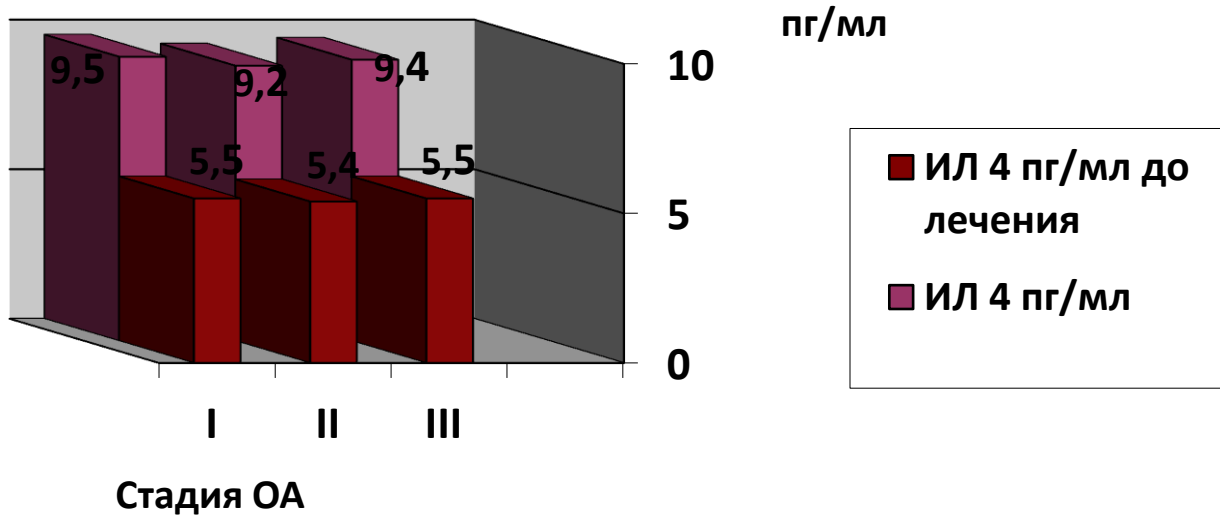


Рисунок 6. Зависимость уровня содержания ИЛ-4 в сыворотке крови пациентов с ОАКС пожилого возраста от стадии заболевания спустя 10 недель медикаментозной терапии.

#### Динамика показателей уровня содержания ИЛ-10

Мы выяснили, что уровень содержания ИЛ-10 в сыворотке крови при комплексной медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель мелоксикамом и терафлексом зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания ИЛ-10 в сыворотке крови даны ниже (табл. 14).

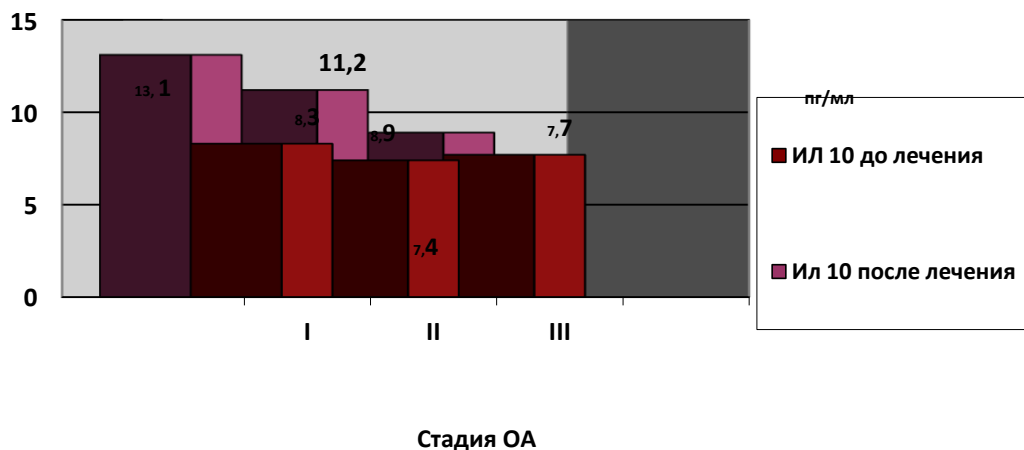
Зависимость уровня содержания ИЛ-10 в сыворотке крови  
от стадии заболевания спустя 10 недель медикаментозной терапии

| Изучаемый показатель       | Уровень содержания сигнальных молекул в сыворотке крови |           |            |
|----------------------------|---------------------------------------------------------|-----------|------------|
|                            | I стадия                                                | II стадия | III стадия |
| ИЛ-10, пг/мл до терапии    | 8,3±2,3                                                 | 7,9±1,0   | 7,7±0,8    |
| ИЛ-10, пг/мл после терапии | 13,1*±1,8                                               | 11,2*±1,7 | 8,9±0,9    |
| ИЛ-10 --D                  | 4,8                                                     | 3,3       | 1,2        |

Как видно из Таблицы 14, уровень содержания ИЛ-10 спустя 10 недель комплексной медикаментозной терапии мелоксикамом и терафлексом достоверно отличается ( $p < 0,05$ ) от уровня у практически здоровых людей на. Таким образом, что комплексное применение мелоксикама и терафлекса не только воздействует на систему ЦОГ-2 и имеет хондропротекторный эффект, но и в некоторой степени стимулирует активность противовоспалительной системы организма, судя по уровню цитокинемии ИЛ-10. Например, уровень содержания ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов пожилого возраста, страдающих ОАКС I стадии, составил  $13,1 \pm 1,8$  пг/мл и соответственно  $1,8 \pm 0,2$  пг/мл у относительно здоровых людей, после начала II и III стадии –  $11,2 \pm 1,7$  пг/мл,  $11,9 \pm 0,9$  пг/мл соответственно. Существенные различия уровня содержания ИЛ-10 в сыворотке крови пожилых людей с ОАКС спустя 10 недель комплексной медикаментозной терапии мелоксикамом и терафлексом наблюдаются только в случае I и II стадии заболевания ( $p < 0,05$ ).

Итак, мы выяснили, что медикаментозная терапия мелоксикамом и терафлексом в течение 10 недель ведет к достоверному повышению уровня содержания IL-10 в сыворотке крови больных ОАКС на I и II стадиях заболевания ( $p < 0,05$ ) в сравнении со значениями до начала терапии. В ходе выполнения исследования были отмечены значительные девиации в показателях данной сигнальной молекулы, что наиболее ярко проявлялось для III стадии (от 0,5 пг/мл до 10,3 пг/мл).

Рисунок 7.



### 3.2.4 Динамика показателей уровня содержания микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови людей пожилого возраста при применении комплексной медикаментозной терапии ОАКС

При определении уровня содержания микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови при проведении комплексной медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель мелоксикамом и терафлексом коррелирует со стадией заболевания. Результаты исследования микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови даны ниже (табл. 15).

Таблица 15

Зависимость уровня микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель применения медикаментозной терапии

| Изучаемый показатель      | I и II стадии | III стадия | Референсные значения |
|---------------------------|---------------|------------|----------------------|
| Cu мкмоль/л до терапии    | 10,8 ± 0,3    | 26,1 ± 1,6 | 12,6-24,4            |
| Cu мкмоль/л после терапии | 11,3 ± 0,7    | 25,8 ± 0,6 |                      |
| Zn мкмоль/л до терапии    | 9,0 ± 0,7     | 18,9 ± 1,1 | 10,7-17,5            |
| Zn мкмоль/л после терапии | 10,6 ± 0,8    | 18,2 ± 1,3 |                      |

По данным Таблицы 15, уровень содержания микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови спустя 10 недель после начала применения медикаментозной терапии (мелоксикамом и терафлексом) достоверно не отличается от уровня у пациентов до терапии ( $p > 0,05$ ). Таким образом, следует считать, что на всех стадиях ОАКС достоверные различия между уровнем содержания микроэлементов в сыворотке крови спустя 10 недель при применении медикаментозной терапии и уровнем содержания спустя 10 недель применения комплексной медикаментозной терапии (мелоксикамом и терафлексом) не выявлены ( $p > 0,05$ ). Итак, в ходе эксперимента не выявлен эффект от применения комбинированной медикаментозной терапии, выражающийся во влиянии на изменение уровня содержания микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ОАКС.

Таким образом в ходе исследования мы выяснили, что применение комплексной медикаментозной терапии мелоксикамом и терафлексом в течение 10 недель привело к достоверному уменьшению уровня содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови пациентов с ОАКС I стадии заболевания ( $p < 0,05$ ). В то же время это уменьшение не превышает 10% от исходных значений до начала терапии. Следовательно, для получения более значимых результатов продолжительность медикаментозной терапии необходимо увеличить, либо расширить указанную медикаментозную терапию, включив в неё другие препараты, отрицательно влияющие на уровень TNF- $\alpha$ . Также возможно дополнить медикаментозную терапию эффективными физиотерапевтическими процедурами. При ОАКС III стадии различия между начальным уровнем содержания TNF- $\alpha$  и уровнем спустя 10 недель медикаментозной терапии недостоверны ( $p > 0,05$ ). Мы выяснили, что комплексная медикаментозная терапия мелоксикамом и терафлексом в течение 10 недель ведет к достоверному уменьшению уровня содержания IL-1 $\beta$ , IL-8 и IL-6 в сыворотке крови пациентов с ОАКС только на I и II стадиях ( $p < 0,05$ ) в сравнении со значениями до начала терапии. В случае ОАКС III стадии различия между начальным уровнем содержания IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-6 и их уровнем спустя 10 недель медикаментозной терапии недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Воздействие комплексной медикаментозной терапии мелоксикамом и терафлексом на протяжении 10 недель на противовоспалительные цитокины ведет к достоверному увеличению уровня содержания IL-4 в сыворотке крови больных ОАКС вне зависимости от стадии заболевания ( $p < 0,05$ ) в сравнении со значениями до начала терапии. Отмечается тенденция к повышению уровня содержания IL-10 в сыворотке крови у больных ОАКС в сравнении со значениями до начала терапии.

### **3.3 Динамика клинико-патофизиологических характеристик с одновременным применением медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава**

Группа сравнения №1 - больные пожилого возраста, страдающие ОАКС коленного сустава I, II и III стадий, получавшие комплексную медикаментозную терапию с одновременным применением баролазеротерапии только на область коленного сустава. (n=67).

В группу сравнения №1 вошли пациенты с клиническими и рентгенологическими проявлениями ОАКСКС. Возраст пациентов варьировался от 60 до 69 лет. Возраст составлял в среднем 63,9 года, количество мужчин 32 чел., женщин - 35 чел. Больные пожилого возраста с ОАКС коленного сустава I стадии составили 22 чел в возрасте 60-69 лет, возраст в среднем 65,1 года. Количество мужчин в данной группе составило 10 чел., женщин - 12 чел. Больные пожилого возраста с ОАКС коленного сустава II стадии составили подгруппу в количестве 21 человека. Возраст в подгруппе варьировал от 60 до 69 лет, возраст составлял в среднем 64,6 года, количество мужчин в подгруппе - 12 чел., женщин - 10 чел. В третьей подгруппе больные пожилого возраста с ОАКС коленного сустава III стадии составили 21 человек в возрасте 60-69 лет, возраст составлял в среднем 63,3 года, количество мужчин - 10 чел., женщин - 11 чел.

### 3.3.1 Динамика характеристик по шкале KSS

Клиническими критериями, которые оценивались у пациентов с ОАКС в группе контроля №1, также являлись боль, стабильность и амплитуда движений. Во второй части теста оценивались функциональные возможности пациентов, такие как дистанция передвижения и ходьба по лестнице без дополнительных средств опоры (табл. 16).

Таблица 16

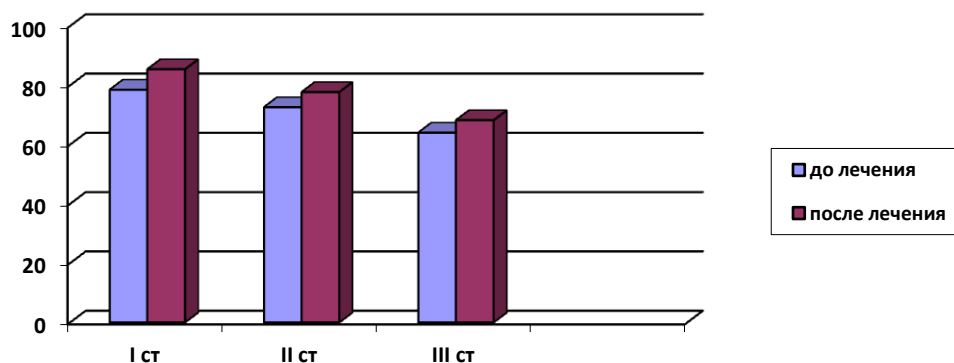
Показатели шкалы KSS до терапии и спустя 10 недель применения медикаментозной и баролазеротерапии на область коленного сустава.

|  | Баллы по шкале KSS |              |               |
|--|--------------------|--------------|---------------|
|  | I<br>стадия        | II<br>стадия | III<br>стадия |
|  |                    |              |               |

|               |           |           |           |
|---------------|-----------|-----------|-----------|
| До терапии    | 70,4±0,6  | 67,6± 0,9 | 61,7± 0,6 |
| После терапии | 83,3*±0,9 | 76,7*±0,7 | 71,2*±0,8 |

Как видно из Таблицы 16, 10 недель комбинированного применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава в течение 10 недель привели к достоверному улучшению показателей функциональных возможностей и состояния коленного сустава. Хотя эта величина равняется 12 % от исходных значений до начала терапии, однако достоверно выше, чем в случае применения исключительно медикаментозной терапии мелоксикамом и терафлексом. В случае ОАКС I стадии различия между начальными показателями и показателями спустя 10 недель комбинированного применения комплексной медикаментозной терапии (мелоксикамом и терафлексом) и баролазеротерапии на область коленного сустава наиболее выражены и составляют 70,4±0,6 и 83,3±0,9 соответственно.

Рисунок 8.





Показатели по шкале KSS пациентов с ОАКС пожилого возраста от стадии заболевания до начала терапии и спустя 10 недель применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии.

### **3.3.2 Динамика показателей провоспалительных цитокинов в сыворотке крови людей пожилого возраста при использовании медикаментозной терапии ОАКС и баролазеротерапии на область коленного сустава**

#### Динамика показателей уровня содержания TNF- $\alpha$

Обнаружено, что уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови при комбинированном использовании комплексной медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель мелоксикамом и терафлексом и баролазеротерапии на область коленного сустава зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови даны ниже (табл. 17).

Таблица 17

Зависимость уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель применения медикаментозной и баролазеротерапии на область коленного сустава

| Изучаемый показатель | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |           |            |
|----------------------|----------------------------------------------|-----------|------------|
|                      | I стадия                                     | II стадия | III стадия |
|                      |                                              |           |            |

|                                     |                 |                |               |
|-------------------------------------|-----------------|----------------|---------------|
| TNF- $\alpha$ , пг/мл до терапии    | 23,2 $\pm$ 1,2  | 10,9 $\pm$ 0,8 | 9,2 $\pm$ 0,6 |
| TNF- $\alpha$ , пг/мл после терапии | 14,9* $\pm$ 1,3 | 9,8 $\pm$ 0,9  | 8,7 $\pm$ 1,0 |
| TNF- $\alpha$ --D                   | 8,3             | 1,1            | 0,8           |

Как видно из Таблицы 17, уровень TNF- $\alpha$  спустя 10 недель комбинированного применения комплексной медикаментозной терапии и баролазеротерапии достигает максимального уровня на I стадии заболевания ( $p < 0,05$ ). Течение патологического процесса достоверно ( $p < 0,05$ ) ведет к постепенному снижению содержания данного цитокина в сыворотке крови. Так, уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС I стадии составил 14,9 $\pm$ 1,3 пг/мл ( $p < 0,05$ ) и после перехода к II и III стадии 9,8 $\pm$ 0,9 пг/мл, 8,7 $\pm$ 1,0 пг/мл соответственно.соответственно.

#### Динамика показателей уровня содержания IL-1 $\beta$ .

Выявлено, что уровень содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови при комбинированном использовании комплексной медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель мелоксикамом и терафлексом и баролазеротерапии на область коленного сустава зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови даны ниже (табл. 18).

Таблица 18

Зависимость уровня содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель применения медикаментозной и баролазеротерапии на область коленного сустава

| Изучаемый показатель               | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |                |                |
|------------------------------------|----------------------------------------------|----------------|----------------|
|                                    | I стадия                                     | II стадия      | III стадия     |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл до терапии    | 31,6 $\pm$ 1,6                               | 25,3 $\pm$ 2,1 | 22,8 $\pm$ 1,8 |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл после терапии | 18,3* $\pm$ 2,0                              | 19,2 $\pm$ 2,1 | 20,3 $\pm$ 2,0 |
| IL-1 $\beta$ --D                   | 13,3                                         | 6,1            | 2,5            |

Как мы видим из Таблицы 18, уровень содержания IL-1 $\beta$  спустя 10 недель применения комплексной медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава достоверно не отличается от уровня контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Уровень содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови у больных ОАКСКС пожилого возраста, страдающих ОАКС I стадии составил 18,3 $\pm$ 2,0 пг/мл и соответственно 19,2 $\pm$ 2,0 пг/мл у здоровых людей, после перехода ко II и III стадии – 19,9 $\pm$ 20,0 пг/мл, 20,3 $\pm$ 2,0 пг/мл соответственно.

Применение комплексной медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава в течение 10 недель привело к достоверному снижению уровня содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови больных ОАКС на I стадии заболевания в сравнении с методикой без применения баролазеротерапии: 18,3 $\pm$ 2,0 пг/мл ( $p < 0,05$ ). Это снижение по сути возвращает показатель уровня содержания исследуемой сигнальной молекулы к исходным значениям до начала терапии. В случае ОАКС II и III стадии достоверные различия между уровнем содержания IL-1 $\beta$  спустя 10 недель применения медикаментозной терапии и уровнем спустя 10 недель комбинированного применения комплексной медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава не обнаружены ( $p > 0,05$ )

Итак, мы установили, что применение медикаментозной терапии (мелоксикамом и терафлексом) и баролазеротерапии на область коленного сустава в течение 10 недель привело к достоверному снижению до контрольных значений уровня содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови больных ОАКС при I стадии заболевания в

сравнении с методикой без применения баролазеротерапии на область коленного сустава.

### Динамика показателей уровня содержания ИЛ-6

Выявлено, что уровень содержания ИЛ-6 в сыворотке крови при комбинированном использовании медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель мелоксикамом и терафлексом и баролазеротерапии на область коленного сустава зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания ИЛ-6 в сыворотке крови показаны ниже (табл. 19).

Таблица 19

Зависимость уровня содержания ИЛ-6 в сыворотке крови спустя 10 недель применения медикаментозной и баролазеротерапии на область коленного сустава

| Исследуемый показатель    | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |           |            |
|---------------------------|----------------------------------------------|-----------|------------|
|                           | I стадия                                     | II стадия | III стадия |
| ИЛ-6, пг/мл до терапии    | 17,5±1,9                                     | 15,7±2,3  | 12,8±2,0   |
| ИЛ-6, пг/мл после терапии | 8,4*±1,4                                     | 9,6±2,2   | 8,7±1,6    |
| ИЛ-6 --D                  | 9,1                                          | 6,1       | 4,1        |

Как видно из Таблицы 19, уровень содержания ИЛ-6 спустя 10 недель применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава достоверно отличается от данных, полученных в контрольной группе на I и II стадии ОАКС ( $p < 0,05$ ). На III стадии заболевания достоверные отличия от уровня цитокина в контрольной группе не обнаружены ( $p > 0,05$ ). Так, уровень содержания ИЛ-6 в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС I стадии составил 8,4±1,4 пг/мл и соответственно после перехода к II и III стадиям – 9,6±2,2 пг/мл, 8,7±1,6 пг/мл ( $p > 0,05$ ) соответственно.

Применение медикаментозной терапии (мелоксикамом и терафлексом) и баролазеротерапии на область коленного сустава в течение 10 недель привело к

достоверному уменьшению уровня содержания IL-6 в сыворотке крови больных ОАКСКС при I стадии заболевания в сравнении с методикой без использования баролазеротерапии. В случае ОАКС III стадии достоверные различия между уровнем содержания IL-6 не выявлены ( $p > 0,05$ ).

Итак, мы выяснили, что применение комплексной медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава в течение 10 недель привело к достоверному уменьшению уровня содержания IL-6 в сыворотке крови пациентов с ОАКСКС на I стадии заболевания в сравнении с методикой без применения баролазеротерапии на область коленного сустава.

#### Динамика показателей уровня содержания IL- 8.

Обнаружено, что уровень содержания IL-8 в сыворотке крови при использовании комплексной медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель мелоксикамом и терафлексом и баролазеротерапии на область коленного сустава зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания IL-8 в сыворотке крови приведены ниже (табл. 20).

Таблица 20

Зависимость уровня содержания IL-8 в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель применения медикаментозной и баролазеротерапии на область коленного сустава

| Исследуемый показатель    | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |           |            |
|---------------------------|----------------------------------------------|-----------|------------|
|                           | I стадия                                     | II стадия | III стадия |
| IL-8, пг/мл до терапии    | 17,2±2,4                                     | 16,5±1,5  | 12,6±1,7   |
| IL-8, пг/мл после терапии | 11,8*±2,7                                    | 10,3*±1,1 | 9,2±1,9    |

|          |     |     |     |
|----------|-----|-----|-----|
| IL-8 --D | 5,4 | 6,2 | 3,4 |
|----------|-----|-----|-----|

Как мы видим в Таблице 20, уровень содержания IL-8 спустя 10 недель применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава достоверно отличается от данных, полученных в контрольной группе на I, II и III стадиях ОАКС ( $p < 0,05$ ). Так, уровень содержания IL-8 в сыворотке крови у пожилых пациентов с ОАКС I стадии составил  $11,8 \pm 1,2$  пг/мл и соответственно  $5,2 \pm 0,7$  пг/мл у здоровых людей ( $p < 0,05$ ), после перехода ко II и III стадии –  $10,3 \pm 1,1$  пг/мл,  $9,0 \pm 2,0$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Комбинированное применение медикаментозной терапии (мелоксикамом и терафлексом) и баролазеротерапии на область коленного сустава в течение 10 недель привело к достоверному снижению уровня содержания IL-8 в сыворотке крови больных ОАКС на I и II стадиях заболевания в сравнении с методикой без применения баролазеротерапии на область коленного сустава:  $12,8 \pm 1,2$  пг/мл и соответственно  $16,5 \pm 1,5$  пг/мл и  $10,3 \pm 1,1$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). В случае ОАКС III стадии достоверные различия между уровнем содержания IL-8 спустя 10 недель при применении медикаментозной терапии и методики без использования баролазеротерапии на область коленного сустава не выявлены ( $p > 0,05$ ).

Итак, мы выяснили, что комбинированное применение медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава в течение 10 недель привело к достоверному уменьшению уровня содержания IL-8 в сыворотке крови больных ОАКС на I и II стадиях заболевания в сравнении с методикой без применения баролазеротерапии на область коленного сустава.

### **3.3.3 Динамика показателей уровня содержания**

**противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови людей пожилого  
возраста при комбинированном использовании медикаментозной терапии  
ОАКС и баролазеротерапии на область коленного сустава**

### Динамика показателей уровня содержания IL-4

Обнаружено, что уровень содержания IL-4 в сыворотке крови при комбинированном использовании комплексной медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель мелоксикамом и терафлексом и баролазеротерапии на область коленного сустава зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания IL-4 в сыворотке крови показаны в Таблице 21.

Таблица 21

Зависимость уровня содержания IL-4 в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель применения медикаментозной и баролазеротерапии на область коленного сустава

| Изучаемый показатель     | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |           |            |
|--------------------------|----------------------------------------------|-----------|------------|
|                          | I стадия                                     | II стадия | III стадия |
| IL-4, пг/мл до терапии   | 5,7±1,2                                      | 5,6±1,1   | 4,8±1,0    |
| IL-, пг/мл после терапии | 14,0*±2,4                                    | 12,5*±2,5 | 10,5±2,4   |
| IL-4 --D                 | 8,3                                          | 6,9       | 5,7        |

Как следует из данных, приведенных в Таблице 21, уровень содержания IL-4 спустя 10 недель применения комплексной медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава достоверно отличается от данных, полученных в группе с изолированным применением медикаментозной терапии ( $p < 0,05$ ). Применение медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава в течение 10 недель привело к достоверному увеличению уровня содержания IL-4 в сыворотке крови больных ОАКС на I и II стадиях заболевания в сравнении с методикой без использования баролазеротерапии:  $14,0 \pm 2,4$  пг/мл и  $12,5 \pm 2,5$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). В случае ОАКС III стадии достоверные различия между уровнем содержания IL-4 спустя при применении медикаментозной терапии и уровнем при применении медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава не обнаружены ( $p > 0,05$ ).

Следовательно, мы обнаружили, что комбинированное применение медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава в течение 10 недель привело к достоверному увеличению уровня содержания IL-4 в сыворотке крови больных ОАКС на I и II стадии заболевания в сравнении с методикой без применения баролазеротерапии на область коленного сустава.

#### Динамика показателей уровня содержания IL-10.

Было выявлено, что уровень содержания IL-10 в сыворотке крови при комбинированном использовании медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель мелоксикамом и терафлексом и баролазеротерапии на область коленного сустава зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания IL-10 в сыворотке крови показаны ниже (табл. 22).

Таблица 22

Зависимость уровня содержания IL-10 в сыворотке крови



от стадии заболевания спустя 10 недель применения медикаментозной и баролазеротерапии на область коленного сустава

| Изучаемый показатель       | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |           |            |
|----------------------------|----------------------------------------------|-----------|------------|
|                            | I стадия                                     | II стадия | III стадия |
| IL-10, пг/мл до терапии    | 8,8±1,5                                      | 8,0±1,0   | 7,0±1,1    |
| IL-10, пг/мл после терапии | 15,7±2,2                                     | 12,7±1,6  | 9,7±0,9    |
| IL-10 --D                  | 6,9                                          | 4,7       | 2,7        |

Как показано в Таблице 22, уровень содержания IL-10 спустя 10 недель применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава достоверно отличается от данных, полученных в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Так, уровень содержания IL-10 в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС I стадии составил  $15,7 \pm 2,2$  пг/мл, при II и III стадиях –  $12,4 \pm 1,6$  пг/мл,  $9,7 \pm 0,9$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Применение медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава в течение 10 недель привело к некоторому увеличению уровня содержания IL-10 в сыворотке крови больных ОАКС на I и II стадиях заболевания в сравнении с терапией без применения баролазеротерапии на область коленного сустава, однако эти данные являются статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ). Поэтому в общем следует считать, что на всех стадиях заболевания ОАКС достоверные различия между уровнем содержания IL-10 спустя 10 недель при применении медикаментозной терапии и уровнем спустя 10 недель комбинированного применения комплексной медикаментозной терапии (мелоксикамом и терафлексом) и баролазеротерапии на область коленного сустава не выявлены ( $p > 0,05$ )

Итак, мы установили, что комбинированное применение комплексной медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава в

течение 10 недель не привело к достоверному увеличению уровня содержания IL-10 в сыворотке крови больных ОАКС на I и II стадиях заболевания в сравнении с методикой без применения баролазеротерапии на область коленного сустава.

### **3.3.4. Динамика показателей уровня микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови людей пожилого возраста при комбинированном использовании медикаментозной терапии ОАКС и баролазеротерапии на область коленного сустава.**

Выявлено, что уровень микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови при комбинированном использовании комплексной медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель мелоксикамом и терафлексом и баролазеротерапии на область коленного сустава зависит от стадии заболевания. В ходе исследования мы не обнаружили статистически значимых различий между уровнем микроэлементов у пациентов с I и II стадиями ОАКС. Достоверные отличия получены лишь между группами с I и III стадиями ОАКС. Результаты исследования микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови показаны ниже (табл. 23).

Таблица 23

Зависимость уровня микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель применения медикаментозной и баролазеротерапии на область коленного сустава

| Исследуемый показатель    | I, II стадия | III стадия | Референсные значения |
|---------------------------|--------------|------------|----------------------|
| Cu мкмоль/л до терапии    | 11,3 ±0,8    | 25,9 ±2,8  | 12,6-24,4            |
| Cu мкмоль/л после терапии | 16,3*±1,9    | 24,5±2,5   |                      |

|                           |           |          |           |
|---------------------------|-----------|----------|-----------|
| Zn мкмоль/л до терапии    | 8,6 ±0,2  | 19,5±2,3 | 10,7-17,5 |
| Zn мкмоль/л после терапии | 15,4*±0,9 | 17,3±3,6 |           |

Как видно из Таблицы 23, уровень микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови после 10 недель комбинированного применения комплексной медикаментозной терапии (мелоксикамом и терафлексом) и баролазеротерапии достоверно отличается от такового у практически здоровых людей ( $p < 0,05$ ). Уровень в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС I и II стадии составил  $11,3 \pm 0,8$  мкмоль/л против дельты 12,6-24,4 мкмоль/л у здоровых людей ( $p < 0,05$ ), при переходе к III стадии –  $25,9 \pm 0,8$  мкмоль/л,  $6,8 \pm 0,9$  пг/мл и  $3,3 \pm 0,7$  пг/мл соответственно.

Таким образом в результате нашего исследования на пациентах группы сравнения №1 было доказано, что спустя 10 недель комбинированного применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава достоверно ( $p < 0,05$ ) улучшились показатели функциональных возможностей пациентов, а также выявлялось значительное снижение интенсивности болевого синдрома с одновременным увеличением амплитуды движений в суставах. У пациентов с I степенью ОАКС показатели приблизились к показателям «хорошо» и «отлично», т.е. к нормальным значениям. У пациентов со II и III степенями ОАКС улучшение достигалось в основном воздействием на боль и утреннюю скованность, что существенно улучшало функциональные возможности ходьбы (как по ровной поверхности, так и по ступеням) ( $p < 0,05$ ). Комбинированное применение медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава в течение 10 недель привело к достоверному снижению уровня содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ОАКС на всех стадиях заболевания ( $p < 0,05$ ). Это снижение достоверно больше, чем в случае применения исключительно медикаментозной терапии мелоксикамом и терафлексом. В случае ОАКС I стадии различия между

начальным уровнем TNF- $\alpha$  и уровнем спустя 10 недель комбинированного применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии наиболее значимы. Для IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8 сочетание фармакологического воздействия с физиотерапевтическим (баролазеротерапия) является эффективным для подавления иммунного воспаления по показателю уровня содержания этих цитокинов и сыворотке крови как на I, так и на II стадии заболевания. Нами установлено, что комбинированное применение медикаментозной терапии и баролазеротерапии в течение 10 недель является эффективным для активации противовоспалительной цитокиновой системы по показателю уровня содержания IL-4 в сыворотке крови больных ОАКС в первой и второй стадиях заболевания. Изменение уровня содержания IL-10 было недостоверно.

Комбинированное применение медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава при I и II стадиях ОАКС привело к увеличению уровня содержания микроэлементов – Cu на 4 мкмоль/л, Zn на 6,8 мкмоль/л, статистически данные являются достоверными ( $p < 0,05$ ). В то же время показатели содержания микроэлементов при III ОАКС после сочетанного применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава в течение 10 недель являются статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ). Исходя из этого, следует считать, что на III и при дальнейших стадиях развития ОАКС достоверные различия между уровнем микроэлементов в сыворотке крови спустя 10 недель после терапии не обнаружены ( $p > 0,05$ ).

### **3.4 Динамика клинико-патофизиологических характеристик больных, получавших медикаментозную терапию с одновременным применением баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область**

Вторую группу сравнения составили пациенты с клиническими и рентгенологическими проявлениями ОАКС. Возраст пациентов составлял 60-69 лет. Возраст составлял в среднем 62,9 года, количество мужчин 32 чел., женщин - 33 чел. Больные пожилого возраста с ОАКС коленного сустава I стадии составили 23 чел. в возрасте 60-69 лет, возраст в среднем 65,4 года. Количество мужчин в данной группе – 11 чел., женщин - 12 чел. Больные ОАКС пожилого возраста, страдающие ОАКС коленного сустава II стадии составили подгруппу в 22 человека, возраст в подгруппе составлял 60-69 лет, средний возраст 63,6 года, количество мужчин в подгруппе составило 10 чел., женщин - 12 чел. В третьей подгруппе больные пожилого возраста с ОАКС коленного сустава III стадии составили 21, возраст варьировал от 60 до 69 лет, средний возраст 63,3 года, количество мужчин - 11 чел., женщин - 10 чел.

### 3.4.1 Динамика характеристик по шкале KSS

В группе №2 по шкале KSS также являлись интенсивность болевого синдрома, стабильность, амплитуда движений и функциональные возможности пациентов. На пациентах группы №2 было показано, что спустя 10 недель комбинированного применения комплексной медикаментозной терапии (мелоксикамом и терафлексом) и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область функциональные показатели достоверно ( $p < 0,05$ ) улучшились (табл. 24).

Таблица 24

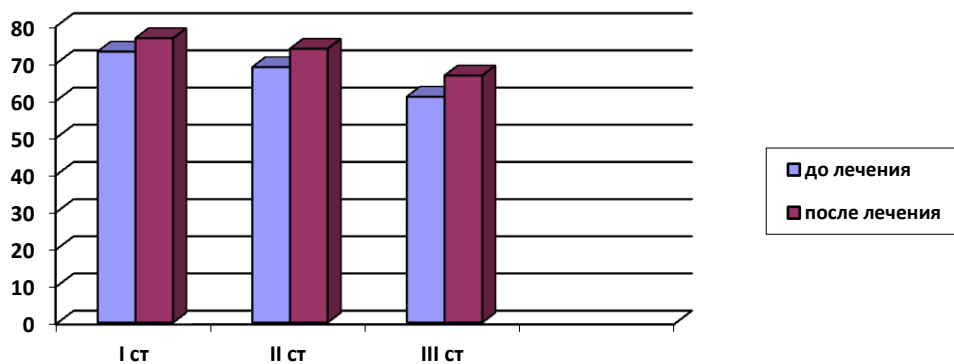
Показатели шкалы KSS от стадии заболевания до терапии и спустя 10 недель применения медикаментозной и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область

|               | Баллы по шкале KSS |            |            |
|---------------|--------------------|------------|------------|
|               | I стадия           | II стадия  | III стадия |
| До терапии    | 72,83± 1,0         | 69,64± 1,2 | 62,7± 0,6  |
| После терапии | 81,63*±0,8         | 74,8*±1,1  | 64,4±0.9   |

Как видно из Таблицы 24, спустя 10 недель комплексной медикаментозной терапии в сочетании с баролазеротерапией на пояснично-крестцовую область показатели баллов по шкале KSS достоверно отличаются ( $p < 0,05$ ) от уровня у больных ОАКС без лечения на всех стадиях заболевания. В данной группе преобладало увеличение амплитуды движений в суставах, а уменьшение интенсивности болевого компонента было практически равным группе №1. Изменение показателей функциональных возможностей пациентов со II и III степенями ОАКС достигалось в основном за счет снижения частоты

использования средств опоры, как при ходьбе по прямой поверхности, так и по лестнице. Также отмечено увеличение расстояния ходьбы по ровной поверхности.

Рисунок 10.



Показатели по шкале KSS пациентов с ОАКС пожилого возраста от стадии заболевания до начала терапии и спустя 10 недель применения медикаментозной и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область

### **3.4.2 Динамика показателей уровня содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ОАКС пожилого возраста при использовании медикаментозной терапии и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область**

### Динамика показателей уровня содержания TNF- $\alpha$

Нами выявлено, что уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови при комбинированном использовании комплексной медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область коррелирует со стадией заболевания. Данные исследования уровня содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови даны ниже (табл. 25).

Таблица 25.

Зависимость уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель применения медикаментозной и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область

| Изучаемый показатель                | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |                |                |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|----------------|----------------|
|                                     | I стадия                                     | II стадия      | III стадия     |
| TNF- $\alpha$ , пг/мл до терапии    | 29,3 $\pm$ 2,0                               | 14,1 $\pm$ 3,3 | 10,1 $\pm$ 1,6 |
| TNF- $\alpha$ , пг/мл после терапии | 18,3* $\pm$ 1,8                              | 9,9 $\pm$ 2,3  | 8,9 $\pm$ 0,9  |
| TNF- $\alpha$ --D                   | 11                                           | 4,2            | 1,2            |

Как видно из Таблицы 25, уровень TNF- $\alpha$  спустя 10 недель применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область достоверно отличается от данных, полученных в группе с изолированным использованием медикаментозной терапии и является самым высоким при I стадии заболевания ( $p < 0,05$ ). Течение ОАКС достоверно ( $p < 0,05$ ) ведёт к постепенному снижению содержания данного цитокина в сыворотке крови. Так,



уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у пожилых пациентов с ОАКС I стадии составил  $18,3 \pm 1,8$  пг/мл и после перехода к II, III стадии –  $9,9 \pm 2,3$  пг/мл,  $8,9 \pm 0,9$  пг/мл соответственно.

### Динамика показателей уровня содержания IL-1 $\beta$

Выявлено, что уровень содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови при комбинированном использовании комплексной медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови показаны ниже (табл. 26).

Таблица 26

Зависимость уровня содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель применения медикаментозной и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область

| Изучаемый показатель               | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |                |                |
|------------------------------------|----------------------------------------------|----------------|----------------|
|                                    | I стадия                                     | II стадия      | III стадия     |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл до терапии    | $32,3 \pm 2,3$                               | $23,9 \pm 2,3$ | $22,5 \pm 2,2$ |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл после терапии | $26,2 \pm 2,0$                               | $21,7 \pm 2,1$ | $20,2 \pm 2,0$ |
| IL-1 $\beta$ --D                   | 6,1                                          | 2,2            | 2,3            |

Как видно из Таблицы 26, уровень содержания IL-1 $\beta$  спустя 10 недель комбинированного применения комплексной медикаментозной терапии и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область достоверно отличается от уровня у практически здоровых людей на I и II стадии ОАКС и является самым

высоким при I стадии заболевания ( $p < 0,05$ ). Результат комбинированной терапии (медикаментозная терапия и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область) выражается в достоверном снижении уровня цитокина в сравнении со значением до начала медикаментозной терапии ( $p < 0,05$ ) до уровня, который существенно не отличается от такового для больных с первой стадией ОАКС ( $p > 0,05$ ). В случае II и III стадии заболевания комбинированное применение комплексной медикаментозной терапии и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область в течение 10 недель ведет к некоторому снижению уровня данного цитокина в сыворотке, однако эти данные нельзя считать достоверными ( $p > 0,05$ ). Так, уровень содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС I стадии составил  $26,2 \pm 2,0$  пг/мл, после перехода к II и III стадии –  $21,7 \pm 2,1$  пг/мл,  $20,2 \pm 2,0$  пг/мл соответственно ( $p > 0,05$ ).

#### Динамика показателей уровня содержания IL- 6

Выявлено, что уровень содержания IL-6 в сыворотке крови при комбинированном использовании комплексной медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область терапии зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания IL-6 в сыворотке крови показаны ниже (табл. 27).

Таблица 27

Зависимость уровня содержания IL-6 в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область

| Изучаемый показатель      | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |                |                |
|---------------------------|----------------------------------------------|----------------|----------------|
|                           | I стадия                                     | II стадия      | III стадия     |
| IL-6, пг/мл до терапии    | $18,7 \pm 1,9$                               | $23,3 \pm 2,2$ | $13,4 \pm 1,3$ |
| IL-6, пг/мл после терапии | $14,0 \pm 1,5$                               | $17,2 \pm 1,8$ | $8,9 \pm 1,0$  |

|         |     |     |     |
|---------|-----|-----|-----|
| IL-6--D | 4,7 | 6,1 | 4,5 |
|---------|-----|-----|-----|

Как видно из Таблицы 27, уровень содержания IL-6 на I и II стадиях ОАКС спустя 10 недель комбинированного применения медикаментозной терапии (мелоксикамом и терафлексом) и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область достоверно отличается от данных, полученных в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). На III стадии заболевания уровень этой сигнальной молекулы в сыворотке крови приблизительно одинаков, достоверные отличия от контрольного уровня не выявляются ( $p > 0,05$ ). Так, уровень содержания IL-6 в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС I стадии составил  $14,0 \pm 1,5$  пг/мл, после перехода к II и III стадии –  $17,2 \pm 1,8$  пг/мл ( $p < 0,05$ ),  $8,9 \pm 1,0$  пг/мл ( $p > 0,05$ ) соответственно.

#### Динамика показателей уровня содержания IL- 8.

Обнаружено, что уровень содержания IL-8 в сыворотке крови при комбинированном использовании комплексной медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания IL-8 в сыворотке крови показаны ниже (табл. 28).

Таблица 28

Зависимость уровня содержания IL-8 в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель применения медикаментозной и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область

| Исследуемый показатель | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |           |            |
|------------------------|----------------------------------------------|-----------|------------|
|                        | I стадия                                     | II стадия | III стадия |
|                        |                                              |           |            |

|                          |           |          |         |
|--------------------------|-----------|----------|---------|
| IL-8, пг/мл до терапии   | 20,2±1,7  | 15,7±1,9 | 9,7±1,2 |
| IL-8, г/мл после терапии | 16,1*±1,4 | 12,8±1,5 | 7,9±1,1 |
| IL-8--D                  | 4,1       | 2,9      | 1,8     |

Выявлено, что уровень содержания IL-8 в сыворотке крови при комбинированном использовании медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель (мелоксикамом и терафлексом) и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область зависит от стадии заболевания. Как видно из Таблицы 27, уровень содержания IL-8 на первой, второй и третьей стадиях ОАКС спустя 10 недель применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область достоверно отличается от уровня в группе с изолированным использованием медикаментозной терапии ( $p < 0,05$ ) только при I стадии ОАКС. Уровень содержания IL-8 в сыворотке крови после перехода ко II и III стадиям –  $12,8 \pm 1,5$  пг/мл,  $7,9 \pm 1,1$  пг/мл ( $p > 0,05$ ) соответственно.

### **3.4.3 Динамика показателей уровня содержания противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови людей пожилого возраста при комбинированном использовании медикаментозной терапии ОАКС и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область**

Выявлено, что уровень содержания IL-4 в сыворотке крови при комбинированном использовании комплексной медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область не

зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания IL-4 в сыворотке крови показаны ниже (табл. 29).

Таблица 29

Зависимость уровня содержания IL-4 в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель применения медикаментозной и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область

| Изучаемый показатель      | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |           |            |
|---------------------------|----------------------------------------------|-----------|------------|
|                           | I стадия                                     | II стадия | III стадия |
| IL-4, пг/мл до терапии    | 6,3±1,8                                      | 5,7±1,2   | 5,5±0,9    |
| IL-4, пг/мл после терапии | 10,6±1,3                                     | 11,4±1,4  | 9,5±1,6    |
| IL-4--D                   | 4,3                                          | 5,7       | 4,0        |

Как видно из Таблицы 29, уровень содержания IL-4 на всех стадиях ОАКС спустя 10 недель применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область достоверно отличается от такового в группе с использованием изолированной медикаментозной терапии при I и II стадиях ОАКС ( $p < 0,05$ ). Так, уровень содержания IL-4 в сыворотке крови у пожилых

больных с ОАКС I стадии составил  $10,6 \pm 1,3$  пг/мл, при II и III стадиях  $11,4 \pm 1,4$  пг/мл,  $9,5 \pm 1,6$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) соответственно.

### Динамика показателей уровня содержания IL-10

Нами выявлено, что уровень содержания IL-10 в сыворотке крови при комбинированном использовании комплексной медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область не зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания IL-10 в сыворотке крови показаны ниже (табл. 30).

Таблица 30

Зависимость уровня содержания IL-10 в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель применения медикаментозной и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область

| Изучаемый показатель       | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |                |               |
|----------------------------|----------------------------------------------|----------------|---------------|
|                            | I стадия                                     | II стадия      | III стадия    |
| IL-10, пг/мл до терапии    | $7,8 \pm 1,5$                                | $6,8 \pm 1,3$  | $7,3 \pm 0,9$ |
| IL-10, пг/мл после терапии | $12,8 \pm 2,3$                               | $11,0 \pm 2,4$ | $9,6 \pm 1,6$ |

Как видно из Таблицы 30, уровень содержания IL-10 на всех стадиях ОАКС спустя 10 недель после начала комбинированного применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область достоверно не отличается от данных, полученных в контрольной группе ( $p > 0,05$ ). Так, уровень содержания IL-10 в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС I стадии составил  $12,8 \pm 2,3$  пг/мл при II и III стадиях –  $11,0 \pm 2,4$  пг/мл,  $9,6 \pm 1,4$  пг/мл соответственно.

**3.4.4 Динамика показателей уровня микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови людей пожилого возраста при комбинированном использовании медикаментозной терапии и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область**

При определении уровня содержания микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови при использовании комплексной медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель мелоксикамом и терафлексом и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область зависит от стадии заболевания. Результаты исследования микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови показаны ниже (табл. 31).

Таблица 31

Зависимость уровня микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область

| Исследуемый показатель    | I, II стадия | III стадия | Референсные значения |
|---------------------------|--------------|------------|----------------------|
| Cu мкмоль/л до терапии    | 10,1 ± 0,6   | 25,8 ± 1,4 | 12,6-24,4            |
| Cu мкмоль/л после терапии | 12,4 ± 1,0   | 25,2 ± 0,6 |                      |
| Zn мкмоль/л до терапии    | 8,8 ± 0,4    | 19,0 ± 1,2 | 10,7-17,5            |

|                              |          |          |  |
|------------------------------|----------|----------|--|
| Zn мкмоль/л<br>после терапии | 13,3±0,8 | 17,9±1,1 |  |
|------------------------------|----------|----------|--|

По данным Таблицы 30, уровень микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови спустя 10 недель применения медикаментозной терапии достоверно не отличается от уровня у пациентов до терапии. ( $p > 0,05$ ). Например, уровень меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС I и II стадии составил  $12,1 \pm 1,0$ , мкмоль/л против дельты 12,6-24,4 мкмоль/л в контрольной группе, при переходе к III стадии –  $25,2 \pm 1,4$  мкмоль/л, ( $p > 0,05$ ). Поэтому следует считать, что на всех стадиях ОАКС достоверные различия между уровнем микроэлементов сыворотке крови спустя 10 недель применения комплексной медикаментозной терапии (мелоксикамом и терафлексом) и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область не выявлены ( $p > 0,05$ ).

Таким образом в данную группу вошли пациенты, получавшие в основном стационарное лечение. У больных этой группы в целом обнаруживались более выраженные проявления ОАКС: имел место синовит II-III ст., ограничение функциональности сустава, сгибательные контрактуры. Двигательные возможности были заметно снижены, зачастую появлялась необходимость в использовании средств опоры. После применения баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область отмечалось уменьшение жалоб, связанных с движением, преимущественно по ровной поверхности, и соответственно увеличение расстояния ходьбы.

Комбинированное применение медикаментозной терапии и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область привело к достоверному снижению уровня содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ОАКС на I и II стадиях заболевания ( $p < 0,05$ ). Хотя наблюдается устойчивая тенденция к уменьшению уровня содержания провоспалительных цитокинов, величина снижения достоверно не отличается от величины снижения при применении только комплексной медикаментозной терапии. Следовательно, в ходе эксперимента нам не удалось выявить достоверно значимых различий при



применении баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область на уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС. Комбинированное применение медикаментозной терапии и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область привело к достоверному увеличению уровня содержания противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ОАКС на всех стадиях заболевания ( $p < 0,05$ ). Достоверно значимые изменения были получены только в отношении уровня содержания IL-4, для IL-10 это увеличение достоверно не отличается от значений, полученных при применении только комплексной медикаментозной терапии ( $p > 0,05$ ). Таким образом, в нашем эксперименте удалось выявить влияние баролазеротерапии на уровень содержания IL-4 в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС I и II стадии.

В нашем эксперименте обнаружена тенденция к нормализации уровня микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn), однако статистически значимого эффекта на изменение уровня содержания микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) выявить не удалось.

### **3.5 Динамика клинико-патофизиологических характеристик больных с одновременным применением медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область**

1. Основная исследуемая группа - больные пожилого возраста с ОАКС коленного сустава I, II и III стадии, получавшие комплексную медикаментозную терапию в течение 10 недель мелоксикамом в дозировке 7,5 мг\сутки и терафлексом (глюкозамина гидрохлорид – 0,5 г; натрия хондроитин сульфат – 0,4 г) с одновременным сочетанным применением баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область: (n=65);

Возраст пациентов составлял 60-69 лет. Средний возраст 63,9 года, количество мужчин составило 31 чел., женщин - 34 чел. Больные пожилого возраста с ОАКС коленного сустава I стадии составили 23 чел., возраст которых варьировал от 60 до 69 лет, в среднем 65,1 года. Количество мужчин в данной группе – 10 чел., женщин - 13 чел. Больные ОАКСКС пожилого возраста, с ОАКСКС коленного сустава II стадии составили подгруппу в 21, возраст в подгруппе составлял 60-69 лет, средний возраст - 64,6 года, количество мужчин в подгруппе составило 11 чел., женщин - 10 чел. В третьей подгруппе больные пожилого возраста с ОАКС коленного сустава III стадии составили 21 человек в возрасте от 60 до 69 лет, средний возраст 63,3 года, количество мужчин -10 чел., женщин - 11 чел.

Учитывая сегментарную иннервацию и ее нейротрофическое влияние на ткани нижних конечностей, и возможность организма отвечать на внешние раздражения поверхности тела человека реакцией отдельных частей и

образованием местных рефлексов, мы применили сочетанную методику баролазеротерапевтического воздействия на область патологического процесса и зону, отвечающую за ее сегментарную иннервацию. Такая методика может более существенно, чем изолированные воздействия, уменьшить болевой синдром, повысить функциональные показатели и увеличить амплитуду движений в суставах. Критериями клинической оценки динамики состояния в этой группе также служили показатели максимального расстояния ходьбы, выраженность интенсивности болевого синдрома в покое и при ходьбе, степень нарушения ходьбы по лестнице и по прямой поверхности, использование вспомогательных средств опоры. У пациентов этой группы наблюдались более выраженные проявления ОАКС: отмечался синовит, ограничение движений в суставе, сгибательные контрактуры. Функциональные возможности были значительно снижены, часто возникала необходимость использования средств опоры.

### 3.5.1 Динамика характеристик по шкале KSS

Клиническими критериями, которые оценивались у пациентов с ОАКС у пациентов основной группы также являлись боль, стабильность и амплитуда движений. Во второй части теста оценивались функциональные возможности пациентов, такие как дистанция передвижения и ходьба по лестнице без дополнительных средств опоры (табл. 32).

Таблица 32

Показатели шкалы KSS у больных до терапии и спустя 10 недель комбинированного применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область.

|  | Баллы по шкале KSS |           |            |
|--|--------------------|-----------|------------|
|  | I стадия           | II стадия | III стадия |
|  |                    |           |            |

|               |           |           |           |
|---------------|-----------|-----------|-----------|
| До терапии    | 73,4± 1,0 | 66,5± 0,6 | 57,7± 0,9 |
| После терапии | 86,3*±0,9 | 78,9*±1,2 | 69*,1±0,7 |

Как следует из Таблицы 32 комбинированное применение медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область в течение 10 недель привело к достоверному улучшению показателей функциональных возможностей и состояния коленного сустава, хотя эта величина составляет 16 % от исходных значений до начала терапии, однако достоверно выше, чем в случае применения исключительно медикаментозной терапии мелоксикамом и терафлексом. В случае ОАКС острой I стадии различия между начальными показателями и показателями спустя 10 недель комбинированного применения комплексной медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область наиболее выражены и составляют 73,4±1,0 и 86,3±0,9 соответственно ( $p < 0,05$ ).

### **3.5.2 Динамика показателей уровня содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных пожилого возраста при комбинированном использовании медикаментозной и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область**

Динамика показателей уровня содержания TNF- $\alpha$

Выявлено, что уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови при комбинированном использовании медикаментозной и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область в течение 10 недель зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови даны ниже (табл. 33).

Таблица 33

Зависимость уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель применения медикаментозной и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область

| Исучаемый показатель                | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |                |               |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|----------------|---------------|
|                                     | I стадия                                     | II стадия      | III стадия    |
| TNF- $\alpha$ , пг/мл до терапии    | 26,3 $\pm$ 2,0                               | 13,9 $\pm$ 0,9 | 9,5 $\pm$ 1,1 |
| TNF- $\alpha$ , пг/мл после терапии | 12,0* $\pm$ 1,2                              | 8,2* $\pm$ 1,7 | 8,0 $\pm$ 0,9 |
| TNF- $\alpha$ -D                    | 14,3                                         | 5,6            | 1,4           |

Как следует из Таблицы 33, уровень TNF- $\alpha$  спустя 10 недель комбинированного применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область достоверно отличается от данных, полученных как в группе с использованием изолированной медикаментозной терапии, так и в группе с использованием баролазеротерапии на область коленного сустава. Так, уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС I стадии составил 12,0 $\pm$ 1,2 пг/мл, после перехода к II и III стадии – 8,2 $\pm$ 1,7 пг/мл, 8,0 $\pm$ 0,9 пг/мл, что показывает статистически значимое снижение данного показателя ( $p < 0,05$ ) в группах с I и II стадией ОАКС.

### Динамика показателей уровня содержания IL-1 $\beta$ .

Было выявлено, что уровень содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови при комбинированном использовании медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель (мелоксикамом и терафлексом) и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови даны ниже (табл. 34).

Таблица 34

Зависимость уровня содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель применения медикаментозной и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область

| Изучаемый показатель               | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |                 |                |
|------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------|----------------|
|                                    | I стадия                                     | II стадия       | III стадия     |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл до терапии    | 32,7 $\pm$ 2,6                               | 25,9 $\pm$ 2,3  | 24,1 $\pm$ 2,2 |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл после терапии | 20,1* $\pm$ 2,0                              | 18,7* $\pm$ 2,0 | 20,0 $\pm$ 2,0 |
| IL-1 $\beta$ -D                    | 12,6                                         | 7,2             | 4,1            |

Как видно из Таблицы 34, уровень содержания IL-1 $\beta$  спустя 10 недель комбинированного применения комплексной медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область на I и II стадиях ОАКС достоверно отличается от уровня в контрольной группе и является самым высоким при I стадии заболевания ( $p < 0,05$ ). Переход заболевания к третьей стадии ведет к постепенному снижению содержания данного цитокина в сыворотке крови, и уровень содержания сигнальной

молекулы достигает контрольного уровня группы здоровых пожилых людей ( $p > 0,05$ ).

Применение медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область в течение 10 недель привело к значительному и достоверному снижению уровня содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови больных ОАКС при I и II стадиях заболевания по сравнению со значениями группы с использованием изолированной медикаментозной терапии ( $p < 0,05$ ). Следовательно, в ходе эксперимента нам удалось выявить влияние сочетанного применения баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область на уровень содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС.

#### Динамика показателей уровня содержания IL-6

Выявлено, что уровень содержания IL-6 в сыворотке крови при комбинированном использовании комплексной медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель (мелоксикамом и терафлексом) и сочетанного применения баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания IL-6 в сыворотке крови даны ниже (табл. 35).

Таблица 35

Зависимость уровня содержания IL-6 в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель применения медикаментозной и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область

| Изучаемый показатель   | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |                |               |
|------------------------|----------------------------------------------|----------------|---------------|
|                        | I стадия                                     | II стадия      | III стадия    |
| IL-6, пг/мл до терапии | 16,5 $\pm$ 1,9                               | 23,3 $\pm$ 2,2 | 9,9 $\pm$ 1,3 |

|                              |         |          |         |
|------------------------------|---------|----------|---------|
| IL-6, пг/мл<br>после терапии | 8,1±1,2 | 11,9±1,4 | 7,9±1,0 |
| IL-6-D                       | 8,4     | 11,4     | 2,0     |

Как следует из Таблицы 35 уровень содержания IL-6 спустя 10 недель комбинированного применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область при всех стадиях ОАКС достоверно отличается от уровня в группе с использованием изолированной медикаментозной терапии и является самым высоким при I и II стадиях заболевания ( $p < 0,05$ ). Когда патологический процесс развивается до третьей стадии, начинается снижение содержания данного цитокина в сыворотке крови. Так, уровень содержания IL-6 в сыворотке крови пожилых пациентов с ОАКС I стадии составил 8,1±1,9 пг/мл, после перехода к II и III стадии – 11,9±1,4 пг/мл, 7,9±1,0 пг/мл ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Комбинированное применение медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область в течение 10 недель привело к достоверному уменьшению уровня содержания IL-6 в сыворотке крови больных ОАКС на I и II стадиях заболевания ( $p < 0,05$ ) в сравнении с соответствующими показателями при изолированном применении медикаментозной терапии. Величина этого снижения примерно соответствует величине уменьшения уровня содержания IL-6 при применении медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава.

#### Динамика показателей уровня содержания IL-8

Выявлено, что уровень содержания IL-8 в сыворотке крови при комбинированном использовании медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель (мелоксикамом и терафлексом) и баролазеротерапии на область коленного



сустава и пояснично-крестцовую область зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания IL-8 в сыворотке крови даны ниже (табл. 36).

Таблица 36

Зависимость уровня содержания IL-8 в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель применения медикаментозной и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область

| Изучаемый показатель     | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |           |            |
|--------------------------|----------------------------------------------|-----------|------------|
|                          | I стадия                                     | II стадия | III стадия |
| IL-8, пг/мл до терапии   | 20,2±1,7                                     | 18,3±1,5  | 9,9±1,2    |
| IL-8, г/мл после терапии | 12,3±1,1                                     | 9,5±1,1   | 6,9±1,0    |
| IL-8-D                   | 7,9                                          | 8,8       | 3,0        |

Как видно из Таблицы 36 уровень содержания IL-8 спустя 10 недель комбинированного применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область при всех стадиях ОАКС достоверно отличается от такового в контрольной группе людей и является самым высоким при первой и второй стадиях заболевания ( $p < 0,05$ ). Когда заболевание достигает третьей стадии, происходит уменьшение содержания данного цитокина в сыворотке крови. Так, уровень содержания IL-8 в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС I стадии составил 12,3±1,1 пг/мл, после перехода к II и III стадии – 9,5±1,1 пг/мл, 6,9±1,0 пг/мл соответственно .

Применение медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область в течение 10 недель привело к достоверному уменьшению уровня содержания IL-8 в сыворотке крови

пациентов с ОАКС на I и II стадиях заболевания ( $p < 0,05$ ) в сравнении с соответствующими показателями при изолированном использовании медикаментозной терапии. Величина этого уменьшения примерно соответствует величине уменьшения уровня содержания IL-8 при применении комплексной медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава.

### **3.5.3 Влияние комбинированного применения комплексной медикаментозной терапии ОАКС и сочетанного применения баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область на уровень содержания противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови людей пожилого возраста**

#### **Динамика показателей уровня содержания IL-4**

Выявлено, что уровень содержания IL-4 в сыворотке крови при комбинированном использовании комплексной медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель (мелоксикамом и терафлексом) и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания IL-4 в сыворотке крови показаны ниже (табл. 37).

Таблица 37

Зависимость уровня содержания IL-4 в сыворотке крови от стадии заболевания спустя 10 недель применения медикаментозной и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область

| Изучаемый показатель   | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |           |            |
|------------------------|----------------------------------------------|-----------|------------|
|                        | I стадия                                     | II стадия | III стадия |
| IL-4, пг/мл до терапии | 5,2±1,1                                      | 5,8±1,2   | 5,8±1.1    |

|                           |           |           |          |
|---------------------------|-----------|-----------|----------|
| IL-4, пг/мл после терапии | 15,6*±1,5 | 13,5*±1,7 | 13,2±2,1 |
| IL-4-D                    | 10,4      | 7,7       | 7,4      |

Как следует из Таблицы 37 уровень содержания IL-4 спустя 10 недель комбинированного применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область при всех стадиях ОАКС достоверно отличается от уровня у пациентов контрольной группы и является самым высоким при I и II стадиях заболевания ( $p < 0,05$ ). Течение ОАКС от I к III стадии ведет к уменьшению содержания данного цитокина в сыворотке крови. Так, уровень содержания IL-4 в сыворотке крови у пожилых больных после лечения с ОАКС I стадии составил  $15,6 \pm 1,5$  пг/мл при II и III стадии –  $13,5 \pm 1,7$  пг/мл,  $13,2 \pm 2,1$  пг/мл и соответственно. Комбинированное применение медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область в течение 10 недель привело к достоверному увеличению уровня содержания IL-4 в сыворотке крови больных ОАКС на I и II стадиях заболевания ( $p < 0,05$ ) в сравнении с соответствующими показателями при изолированном использовании медикаментозной терапии. Размер увеличения концентрации IL-4 незначительно больше, чем при использовании медикаментозной и баролазеротерапии на область коленного сустава.

#### Динамика показателей уровня содержания IL-10

Выявлено, что уровень содержания IL-10 в сыворотке крови при комбинированном использовании медикаментозной терапии в течение 10 недель и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область зависит от стадии заболевания. Данные исследования уровня содержания IL-10 в сыворотке крови показаны ниже (табл. 38).

Таблица 38

Зависимость уровня содержания IL-10 в сыворотке крови  
от стадии заболевания спустя 10 недель применения медикаментозной и  
баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую  
область

| Изучаемый показатель       | Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови |           |            |
|----------------------------|----------------------------------------------|-----------|------------|
|                            | I стадия                                     | II стадия | III стадия |
| IL-10, пг/мл до терапии    | 6,9±2,1                                      | 7,9±2,4   | 8,2±2,0    |
| IL-10, пг/мл после терапии | 16,0*±2,0                                    | 13,8±1,6  | 12,4±2,3   |
| IL-10-D                    | 9,1                                          | 5,9       | 4,2        |

Как видно из Таблицы 38 уровень содержания IL-10 спустя 10 недель комбинированного применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и и пояснично-крестцовую область при всех стадиях ОАКС достоверно отличается от уровня пациентов контрольной группы и является самым высоким при I стадии заболевания. Течение процесса ОАКС от I к III стадии ведет к уменьшению содержания данного цитокина в сыворотке крови. Так, уровень содержания IL-10 в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС I стадии составил 16,0±2,0 пг/мл после перехода к II и III стадии – 13,8±1,6 пг/мл, 12,4±2,3 пг/мл и (p<0,05) соответственно. Комбинированное применение медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область в течение 10 недель привело к некоторому увеличению уровня содержания IL-10 в сыворотке крови больных ОАКС на I и II стадиях заболевания в сравнении с соответствующими

показателями при медикаментозной терапии, однако величина увеличения не является статистически достоверной ( $p > 0,05$ ).

### **3.5.4 Динамика уровня содержания микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови больных пожилого возраста при использовании медикаментозной терапии ОАКС и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область**

Выявлено, что уровень микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови при использовании медикаментозной терапии ОАКС в течение 10 недель и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область зависит от стадии заболевания. В ходе исследования мы не обнаружили статистически значимых различий между уровнем микроэлементов у пациентов с I и II стадиями ОАКС. Достоверные отличия получены только между группами с I и III стадиями ОАКС. Результаты исследования микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови показаны ниже (табл. 39).

Таблица 39

Зависимость уровня микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови спустя 10 недель применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область

| Изучаемый показатель      | I, II стадия | III стадия | Референсные значения |
|---------------------------|--------------|------------|----------------------|
| Cu мкмоль/л до терапии    | 11,9 ± 0,8   | 25,3 ± 0,8 | 12,6-24,4            |
| Cu мкмоль/л после терапии | 15,8* ± 1,9  | 23,7 ± 1,5 |                      |
| Zn мкмоль/л до терапии    | 11,9 * ± 0,3 | 18,6 ± 1,6 | 10,7-17,5            |
| Zn мкмоль/л после терапии | 14,9 ± 0,8   | 16,9 ± 1,9 |                      |

Как видно из Таблицы 39, уровень микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови через 10 недель применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область достоверно отличается от уровня у пациентов с ОАКС при I и II стадии без лечения. Так, уровень данных микроэлементов в сыворотке крови после проведенной терапии I и II стадии составил  $15,8 \pm 1,9$  ( $p < 0,05$ ), при переходе к III стадии мы не наблюдали статистически достоверных изменений.

Таким образом на больных из группы, где применялась медикаментозная терапия в сочетании с баролазеротерапией на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область, было доказано, что спустя 10 недель терапии достоверно ( $p < 0,05$ ) улучшились показатели функциональных возможностей пациентов, а также отмечалось значительное уменьшение интенсивности болевого синдрома с одновременным увеличением амплитуды движений в суставах. У пациентов с I степенью ОАКС показатели приблизились к показателям «отлично», т.е. к нормальным значениям. У пациентов со II и III степенями ОАКС улучшение показателей достигалось, в основном, за счет снижения интенсивности болей и повышения функциональных возможностей (ходьба как по ровной поверхности, так и по лестнице). Сочетание применения баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область по всем жалобам выдает наиболее выраженный положительный результат ( $p < 0,05$ ). При оценке изменения уровня содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов было достоверно установлено, что сочетанное применение баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область в течение 10 недель ведет к дополнительному существенному снижению уровня содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОАКС при I, II стадии в сравнении с медикаментозной терапией. Опираясь на результаты исследования, можно заключить, что направленное воздействие баролазеротерапии обладает биорегулирующим влиянием на провоспалительную цитокиновую систему (судя

по показателю уровня содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови) при ОАКС у больных пожилого возраста. Дальнейшие исследования полученных данных помогут лучше изучить механизмы нейроиммунной биорегуляции.

В ходе исследования мы обнаружили эффект от сочетанного применения баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область, выражающийся во влиянии на уменьшение уровня остальных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС I и II стадии.

При изучении влияния на уровень содержания противовоспалительных цитокинов отмечался эффект, выражающийся в воздействии на увеличение уровня содержания IL-4 в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС I и II стадии. Изменение уровня содержания IL-10 было статистически недостоверно ( $p > 0,05$ ), но в то же время отмечалась тенденция к его нарастанию в сравнении с группой, в которой применялась медикаментозная терапия и баролазеротерапия на область коленного сустава.

Комбинированное использование медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область в течение 10 недель привело к некоторому увеличению уровня содержания микроэлементов в сыворотке крови больных ОАКС на I и II стадиях заболевания в сравнении с методикой без применения баролазеротерапии, эти данные являются статистически достоверными ( $p < 0,05$ ). Величина изменений незначительно отличается, с тенденцией к улучшению от соответствующих изменений при применении медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава. Показатели содержания микроэлементов при ОАКС III стадии являются статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ). Поэтому следует считать, что на III и при дальнейших стадиях развития ОАКС достоверные различия между уровнем микроэлементов в сыворотке крови после терапевтического воздействия область не выявлены ( $p > 0,05$ ).

### 3.5.5 Результаты, полученные в группе пациентов, которым проводилось артроскопическое вмешательство

Артроскопическое вмешательство применялось к 26 больным ОАКС пожилого возраста из основной группы, страдающим ОАКС коленного сустава I, II и III стадии. (n=26, возраст 60-69 лет, средний возраст  $65,7 \pm 2,3$  года, мужчин – 7 чел., женщин - 19 чел.). Из них: больные пожилого возраста с I стадией ОАКС (n=9, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст  $64,5 \pm 2,6$  года, мужчин – 5 чел., женщин - 4 чел.); больные пожилого возраста со II стадией ОАКС (n=11, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст  $63,6 \pm 2,5$  года, мужчин – 3 чел., женщин - 8 чел.); больные пожилого возраста, страдающие ОАКС коленного сустава III стадии (n=6, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст  $66,0 \pm 2,3$  года, мужчин – 1 чел., женщин - 5 чел.). Всем пациентам санационная артроскопия производилась по абсолютным показаниям, таким как «блокада» коленного сустава и подтвержденные МРТ дегенеративно-дистрофические повреждения менисков. Артроскопическая картина характеризовалась застойной гиперемией синовиальной оболочки, гиперплазией, склерозом и потерей прозрачности синовиального покрова, а также булавовидной формой разросшихся ворсин синовиальной оболочки, их неравномерной красновато-фиолетовой матовой окраской, невозможностью проследить сосудистый рисунок. При осмотре менисков их свободные края разволокнены, фрагментированы, имеют тусклую желтоватую окраску. В ряде случаев 11% (3 чел.) выявлены кистозные перерождения латерального мениска.

По результатам исследования мы выявили несоответствие артроскопического и рентгенологического диагнозов в 73% случаев (19 чел.). Артроскопически определялось более тяжелое поражение сустава, чем предполагалось на основании клинико-рентгенологических данных. Например, при I стадии ОАКС рентгенологически обнаруживались изменения, характерные для II стадии у 26,3% (5 чел.); при II стадии у 42,2% (8 чел.) изменения,



характерные для III стадии; при III стадии у 31,5% (6 чел.) изменения можно было оценить как III-IV стадию ОАКС. В процессе каждой артроскопии производилось определение экспрессии мРНК ангиогенных и ангиостатических хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке, как предиктора выраженности воспалительных изменений в суставе с помощью ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией.

Таблица 40

## Относительная экспрессия мРНК хемокинов

и их рецепторов в синовиальной оболочке обследованных при отсутствии ОАКСКС и в группе пациентов с ОАКСКС

| Хемокин,<br>хемокиновый<br>рецептор | Величина экспрессии мРНК хемокинов и хемокиновых |                      |                 |                      |                                    |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------|-----------------|----------------------|------------------------------------|
|                                     | «норма»                                          |                      | ОАКСКС          |                      | Значение p<br>ОАКСКС<br>vs «норма» |
|                                     | Медиана<br>(Ме)                                  | нижний<br>квартиль – | Медиана<br>(Ме) | нижний<br>квартиль – |                                    |
| CXCL6/GCP-2                         | <b>0,1396</b>                                    | 0,0324–              | <b>0,2050</b>   | 0,0691–              | <0.0001                            |
| CXCL9/MIG                           | <b>0,0118</b>                                    | 0,0042–              | <b>0,0277</b>   | 0,0102–              | <0.0006                            |

Выявленные различия в характере экспрессии мРНК-ангиогенных провоспалительных СХС-хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке при ОАКСКС в сравнении с «нормальной» синовиальной оболочкой свидетельствуют в пользу важной роли этих молекул в развитии и поддержании воспаления при ОАКС. Наиболее выраженное усиление экспрессии при ОАКСКС относительно нормальных значений было показано для CXCL6/GCP-2 и CXCL9/MIG (>16 раз).

## ГЛАВА IV

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ОАКС диагностируется у 60-70% людей старше 65 лет. Поскольку ОАКС страдают по большей части пациенты пожилого и старческого возраста, необходимо учитывать полиморбидность заболеваемости среди больных данной возрастной категории [4, 15]. Особенности пожилого и старческого возраста напрямую обусловлены значительными функциональными и биохимическими изменениями, происходящими в человеческом организме в процессе его старения. Взаимовлияние заболеваний, влияние естественного старения на организм и лекарственный патоморфоз существенно искажают клиническую картину, течение заболеваний, особенности осложнений, ухудшают состояние больного, осложняют диагностику и терапию [16,17, 20,28].

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Для подробного сравнительного анализа полученных нами клинических результатов мы ввели понятие «эффект от лечения». Это отношение (в процентах) числа людей, у которых симптом в ходе лечения регрессировал, к числу людей, у которых данный симптом наблюдался до начала терапии. Мы получили данные, что эффективность воздействия на болевой синдром в группе сравнения № 2 (БЛТ на поясничную область) составила 66 %, а в контрольной группе – 38%. Применение баролазеротерапии только на область коленного сустава оказывает более ощутимое влияние на боль, чем применение только на паравертебральную область (эффективность 70%). Комбинация методов в основной группе дает потенцирующий результат (эффективность 74%) (табл. 41).

Таблица 41 Эффективность методик по жалобам

| Жалобы                   | Группы<br>(эффективность %) |                              |                              |                           | Уровень значимости различий<br>между группами, p |       |       |       |       |       |
|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                          | Основная группа<br>(n=47)   | Группа сравнения 1<br>(n=46) | Группа сравнения 2<br>(n=54) | Группа контроля<br>(n=60) | 1-2                                              | 1-3   | 1-4   | 2-3   | 2-4   | 3-4   |
| Боль                     | 74±3,3*                     | 70±2,9*                      | 66±3,2*                      | 38±4,8                    | >0,05                                            | >0,05 | <0,05 | >0,05 | <0,05 | <0,05 |
| Скованность по утрам     | 64±3,1*                     | 52±3,2*                      | 57±2,9*                      | 38±4,8                    | >0,05                                            | >0,05 | <0,05 | >0,05 | <0,05 | <0,05 |
| Ограничение движения     | 61±2,9*                     | 55±3,1*                      | 49±3,4*                      | 38±3,2                    | >0,05                                            | >0,05 | <0,05 | >0,05 | <0,05 | <0,05 |
| Нарушение функции ходьбы | 66±3,2*                     | 48±3,3*                      | 53±3,1*                      | 37±2,9                    | >0,05                                            | >0,05 | <0,05 | >0,05 | <0,05 | <0,05 |

*Примечание:* \* - достоверные различия показателей до и после терапии (p<0,05);

Исследуемые методы лечения оказали положительное влияние на утреннюю скованность в коленных суставах. Эффективность в основной группе (БЛТ на коленный сустав и поясничную область) составила 64%, в группе сравнения №1 (БЛТ на коленный сустав) – 52%, в группе сравнения №2 (БЛТ на паравертебральную область) – 57%, в контрольной группе (группа медикаментозной терапии) – 39%. То есть, баролазеротерапия на область коленного сустава и её сочетание с воздействием на паравертебральную область значительно всего уменьшает утреннюю скованность. На ограничение движений в коленных суставах применение баролазеротерапии на паравертебральную область в группе сравнения №2 оказало менее выраженное влияние (эффективность 49%), чем применение баролазеротерапии на область коленного сустава (эффективность 55%) во второй группе. Эффективность влияния на ограничение движения в основной группе составила 61%, в группе сравнения – 38%. Следовательно, наиболее

благоприятное воздействие на ограничение движения в коленных суставах оказывает сочетание методик лечения. Наиболее выраженные улучшения функции ходьбы наблюдалось в основной группе (БЛТ на коленный сустав и поясничную область) (66%) и в группе сравнения №2 (БЛТ на паравертебральную область) - (53%), а в группе сравнения №1 (БЛТ на коленный сустав) и контрольной группах (группа медикаментозной терапии) – соответственно 46% и 37% (табл. 1).

Из вышесказанного следует, что сочетание воздействия на обе зоны по всем жалобам дает максимально выраженный положительный результат. Применение баролазеротерапии на область коленного сустава преимущественно воздействует на боль и утреннюю скованность в коленных суставах, а на жалобы, связанные с движением, существенно влияет воздействие на паравертебральную область.

Этиология ОАКС является предметом более глубокого изучения, поэтому в последнее десятилетие появились данные о существенной роли регуляции через систему цитокинов в сохранении равновесия процессов катаболизма и анаболизма в тканях сустава. Вместе с тем, слишком малое число работ касается такой серьезной проблемы, как нейроиммунная клеточная регуляция при ОАКС у пациентов пожилого возраста [75, 15]. Основные принципы лечения больных ОАКС сводятся к сочетанию медикаментозных и физических методов. При этом основным выбором в лекарственной терапии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и хондропротекторы. Среди физиотерапевтических методов лечения выделяется низкоинтенсивная лазерная терапия и локальная баротерапия, которые позволяют купировать болевой синдром и улучшить трофику тканей в области облучения [45, 24, 19].

Также крайне важным является изучение плеiotропных эффектов лекарственных средств и немедикаментозной терапии в случае полиморбидности заболеваемости в пожилом возрасте и использовании их при разработке реабилитационных программ. [21].

В совокупности изложенные факты определяют актуальность настоящего исследования как такового, в котором изучено влияние плеiotропных эффектов и баролазеротерапии на нейроиммунную клеточную регуляцию у пациентов с

диагнозом ОАКС в пожилом возрасте. Разумеется, новые методы терапии ОАКС для повышения её безопасности и эффективности у пожилых пациентов следует искать с учётом последних исследований в области молекулярных и межклеточных взаимодействий. Это позволит лучше понять нюансы реакции пожилых пациентов с ОАКС на сочетанную медикаментозную и баролазеротерпию, разработать схемы адекватной медикаментозной поддержки организма, основываясь на знании молекулярных взаимосвязей.

К настоящему времени получены доказательства, что субхондральная кость активно участвует в патогенезе ОАКС через несколько возможных механизмов, в том числе через дефекты в роли амортизатора; ненормальные функции остеоцитов; увеличение экспрессии в кости цитокинов и ММП [44, 69, 70]. До сих пор неясно, какие изменения, происходящие в субхондральной кости предшествуют развитию ОАКС. Существует мнение, что большую роль играют сосудистые инвазии костномозговой ткани в этой области [89, 15]. В соответствии с этим уровень содержания некоторых провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, TNF- $\alpha$  и IL-6, значительно повышаются, что свидетельствует по-видимому в поддержку гипотезу, что васкуляризация субхондральной пластины может привести к увеличению синтеза цитокинов и протеолитических ферментов, тем самым внося вклад в ухудшение состояния соседнего гиалинового хряща [125]. IL-1 и TNF- $\alpha$  являются наиболее важными и наиболее изученными цитокинами при ОАКС по современным представлениям. IL-1, продуцированный либо клетками синовиальной оболочки [75, 76, 77] или хондроцитами [80]. Может стимулировать экспрессию большей части или всех протеиназ, участвующих в разрушении хряща [222,223]. IL-1 и TNF- $\alpha$  могут также ингибировать синтез протеогликанов и коллагена типа II [81]. Хондроциты хряща, пораженного ОАКС, экспрессируют IL-1, IL-1 $\beta$  превращающий фермент (каспазу-1) и рецепторы типа 1 IL-1 (IL-1RI) [66].

Таким образом, можно полагать, что уровень содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови как одного из основных агентов иммунного воспаления при ОАКС может являться дополнительным признаком стадии хронического воспалительного

процесса. Если полиморбидность растёт, интегральные показатели уровня содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови лучше характеризуют уровень комплексной провоспалительной реакции благодаря суммарному вкладу как моноцитов, так и клеток эндотелия сосудистой стенки в экспрессию цитокина [72].

Эти данные свидетельствуют, о том, что для практически здорового человека в пожилом возрасте характерен определённый повышенный уровень уровня содержания TNF- $\alpha$ , как отражение провоспалительного ответа иммунной системы на различные медиаторы экзогенного и эндогенного происхождения. При этом уровень содержания цитокина в сыворотке крови является интегральным показателем иммунного воспаления.

Избыточная продукция TNF- $\alpha$  вызывает расстройства гемодинамики (снижает сократимость миокарда, минутный объём крови, диффузно увеличивает проницаемость капилляров), оказывает цитотоксический эффект на клетки организма [85].

Ситуация значительно осложняется при повышении степени полиморбидности: при присоединении воспалительных заболеваний эндотелия кровеносных сосудов уровень TNF- $\alpha$  повышается ещё больше, что значительно усиливает резорбтивные процессы в хрящевой ткани сустава. Воспалительный процесс в воспалённой области сустава становится всё более генерализованным и захватывает соседние ткани [81].

На основании данных нашего исследования, полученных в результате обследования и лечения 242 пациента, очевидным практическим выводом является необходимость активного снижения экспрессии TNF- $\alpha$  при ОАКС. Известны некоторые способы подавления экспрессии TNF- $\alpha$  путём фармакологической коррекции метаболизма. Регуляция экспрессии TNF- $\alpha$  и ICAM-1 может оказаться одним из главных механизмов, с помощью которого макрофаги регулируют воспалительную реакцию. Следовательно, воздействие на уровне макрофагов открывает новые перспективы в плане контролирования хода воспалительной реакции. Однако, учитывая полиморбидность заболеваемости у пациентов пожилого и старческого возраста и сопутствующую ей полипрагмазию,

проблема поиска плейотропных эффектов лекарственных средств, которые снижали экспрессию TNF- $\alpha$  и в то же время являлись экономичными и низкотоксичными, по-прежнему актуальна. Поэтому мы изучили воздействие на уровень TNF- $\alpha$  стандартной терапии ОАКС в виде комплексного применения преимущественно селективного ингибитора ЦОГ-2 мелоксикама в дозировке 7,5 мг\сутки и хондропротектора терафлекса (глюкозамина гидрохлорид - 0.5 г; натрия хондроитин сульфат - 0.4 г.) по схеме по 2 капсулы 3 раза в день. В ходе нашего исследования комплексная медикаментозная терапия мелоксикамом и терафлексом в течение 10 недель привела к достоверному снижению уровня содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОАКС I, II стадии заболевания ( $p < 0,05$ ). Однако это снижение невелико и не превышает 10% от исходных значений до начала терапии. Очевидно, что для получения более весомых результатов продолжительность медикаментозной терапии должна быть увеличена либо указанная медикаментозная терапия должна быть расширена за счёт других препаратов, отрицательно влияющих на уровень TNF- $\alpha$ , либо, возможно, дополнена эффективными физиотерапевтическими процедурами. В случае ОАКС III стадии различия между начальным уровнем TNF- $\alpha$  и уровнем спустя 10 недель медикаментозной терапии недостоверны ( $p > 0,05$ ) и составляют  $9,5 \pm 3,6$  пг/мл и  $8,9 \pm 3,7$  пг/мл соответственно. Комбинированное применение медикаментозной терапии и сочетанного применения баролазеротерапии на область коленного сустава и поясничную область в течение 10 недель привело к достоверному снижению уровня содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОАКС на всех стадиях заболевания ( $p < 0,05$ ). Это снижение невелико и не превышает 16% от исходных значений до начала терапии, однако достоверно выше, чем в случае применения исключительно медикаментозной терапии, но оно также статистически значимо выше, чем применение баролазеротерапии изолированно на область коленного сустава. В случае ОАКС I стадии различия между начальным уровнем TNF- $\alpha$  и уровнем спустя 10 недель комбинированного применения медикаментозной терапии и сочетанного применения

баролазеротерапии на область коленного сустава и поясничную область наиболее выражены и составляют  $12,0 \pm 1,2$  пг/мл и  $16,9 \pm 1,6$  пг/мл соответственно.

Комбинированное применение медикаментозной терапии и применения баролазеротерапии на поясничную область в течение 10 недель привело к достоверному снижению уровня содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОАКС на всех стадиях заболевания (p<0,05). Величина это снижения является статистически недостоверной, однако наблюдается устойчивая тенденция в сторону уменьшения уровня содержания провоспалительных цитокинов.

Описано некоторое влияние классических нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) на снижение уровня содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови. Такой плеiotропный эффект обнаружен у неселективного ингибитора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) ациклофенака [23, 24, 77], некоторых структурно-модифицирующих хондропротекторов на основе хондроитин сульфата, глюкозаминсульфата, гликозамин гидрохлорида [22, 2, 8].

Есть данные о результативном применении в терапии пациентов с ОАКС препарата «Артрофоон». Препарат содержит аффинно очищенные антитела к человеческому TNF- $\alpha$  (смесь гомеопатических разведений С12, С30, С200). Препарат обладает достоверным противовоспалительным и анальгезирующим эффектами. Применение артрофоона возможно как в качестве монотерапии, так и в составе комплексного лечения заболевания [39].

По своей природе IL-1 $\beta$  является провоспалительным цитокином, уровень экспрессии которого связан с уровнем экспрессии других цитокинов в очаге воспаления. Уровень содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови, как одного из ключевых агентов иммунного воспаления, при ОАКС может служить дополнительным свидетельством I и II стадии хронического воспалительного процесса. Экспериментально установлено, что одним из основных факторов, обеспечивающих пролиферацию культивируемых лимфоцитов, является IL-1, синтезируемый макрофагами. Обнаруженная нами тенденция при анализе результатов определения IL-1 $\beta$  в сыворотке крови у больных пожилого возраста с



диагнозом ОАКС, заключающаяся в превышении контрольного значения на I и II стадии заболевания и отсутствии отличий на IV стадии, согласуется с данными Давыдова С.А. с соавторами, полученными при изучении спектра провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и синовиальной жидкости тазобедренного сустава при деформирующем коксартрозе [14]. Однако в нашем эксперименте не обнаружено достоверных отличий в уровне данного цитокина в сравнении с контролем на III стадии ОАКС. По-видимому, этот факт можно объяснить различным объемом и генерализацией воспалительного процесса в коленном суставе, а также различным подбором больных в экспериментальные группы. В нашем случае мы выбрали более узкую возрастную группу из людей пожилого возраста (60 – 69 лет). Безусловно характер протекания патологического процесса связан с возрастными изменениями в нейроиммуноэндокринной системе пациентов. Комбинированное применение медикаментозной терапии и сочетанного применения баролазеротерапии на область коленного сустава и поясничную область в течение 10 недель привело к достоверному снижению уровня содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови больных ОАКС на I стадии заболевания в сравнении с методикой без применения баролазеротерапии:  $20,1 \pm 2,0$  пг/мл и соответственно  $24,5 \pm 2,2$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Это снижение по сути возвращает показатель уровня содержания исследуемой сигнальной молекулы к исходным значениям до начала терапии. В случае ОАКС II и III стадии достоверные различия между уровнем содержания IL-1 $\beta$  спустя 10 недель при применении медикаментозной терапии и уровнем спустя 10 недель применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии не выявлены ( $p > 0,05$ ).

Комбинированное применение медикаментозной терапии и применения баролазеротерапии изолированно на область коленного сустава в течение 10 недель привело к достоверному снижению уровня содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке крови больных ОАКС на I и II стадиях заболевания ( $p < 0,05$ ). Величина этого снижения отличается от величины уменьшения концентрации IL-1 $\beta$  при

изолированном использовании медикаментозной терапии мелоксикамом и терафлексом только при I стадии ( $p < 0,05$ ).

«По своей природе IL-6 может действовать как провоспалительный, так и противовоспалительный цитокин. Эта сигнальная молекула синтезируется активированными макрофагами и Т-клетками и стимулирует иммунный ответ. IL-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления» [73,76]. Полученные нами в ходе эксперимента данные доказывают, что уровень содержания IL-6 в сыворотке крови можно рассматривать как одну из самых показательных характеристик воспалительной иммунной реакции при ОАКС. В ходе дальнейшего течения иммунного воспаления, на I и II стадиях ОАКС, уровень содержания IL-6 в сыворотке крови существенно увеличивается. При этом уровень содержания цитокина становится наиболее высоким на II стадии. Уровень содержания IL-6 на II стадии ОАКС достоверно отличается от уровня на I стадии ( $p < 0,05$ ). В ходе дальнейшего течения воспалительного процесса, на III стадии, уровень содержания сигнальной молекулы в сыворотке крови значительно понижается. Такой процесс изменения уровня содержания IL-6 в сыворотке крови, судя по всему, отражает двойственность регулирующего влияния данного медиатора на иммунное воспаление при ОАКС: с одной стороны – подавление, с другой – активация. С учетом существенных ( $p < 0,05$ ) различий в уровне содержания IL-6 в сыворотке крови, цитокинэмию по IL-6 можно считать дополнительным признаком острых воспалительных стадий ОАКС при I и II стадиях. В ходе работы нами установлено, что комплексная медикаментозная терапия мелоксикамом и терафлексом в течение 10 недель ведет к достоверному уменьшению уровня содержания IL-6 в сыворотке крови больных ОАКС на первой, второй и третьей стадиях заболевания ( $p < 0,05$ ) в сравнении со значениями до начала терапии.

Применение медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и пояснично-крестцовую область в течение 10 недель привело к достоверному уменьшению уровня содержания IL-6 в сыворотке крови больных ОАКС при I стадии заболевания в сравнении с методикой без использования

баролазеротерапии. Сочетания фармакологического воздействия с физиотерапевтическим является эффективным для снижения активности провоспалительной цитокиновой системы по показателю уровня содержания IL-6 в сыворотке крови больных ОАКС при I и II стадиях заболевания.

Комбинированное применение медикаментозной терапии и сочетанного применения баролазеротерапии на поясничную область в течение 10 недель привело к достоверному снижению уровня содержания IL-6 в сыворотке крови больных ОАКС при I, II и III стадиях заболевания в сравнении с уровнем до начала терапии ( $p < 0,05$ ). В ходе исследования мы проследили отчетливую тенденцию к снижению уровня содержания IL-6 после терапевтического воздействия, хотя она и является статистически недостоверной.

Известно, что IL-8 является одним из основных провоспалительных хемокинов, образуется макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, и играет важную роль в системе врожденного иммунитета [88, 89]. Полученные нами данные говорят о том, что уровень содержания IL-8 в сыворотке крови можно считать одним из важных показателей воспалительной иммунной реакции при ОАКС. В ходе дальнейшего течения иммунного воспаления, на I и II стадиях ОАКС, уровень содержания IL-8 в сыворотке крови заметно увеличивается - в 3 раза соответственно в сравнении с данными контрольной группы. При этом уровень содержания цитокина достигает максимума при I стадии. Уровень содержания IL-8 на II стадии ОАКС достоверно отличается от уровня на I стадии ( $p < 0,05$ ). В ходе дальнейшего течения воспалительного процесса, на III стадии, уровень содержания сигнальной молекулы в сыворотке крови значительно уменьшается. Обнаруженная динамика колебания уровня содержания IL-8 в сыворотке крови пациентов с ОАКС коррелирует с динамикой колебания уровня содержания других провоспалительных цитокинов – TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . С учетом значительных ( $p < 0,05$ ) различий в уровне содержания IL-8 в сыворотке крови, цитокинемию по IL-8 можно использовать как дополнительный признак I – III стадий ОАКС. Мы обнаружили, что комплексная медикаментозная терапия мелоксикамом и терафлексом в течение 10 недель ведет к достоверному

уменьшению уровня содержания ИЛ-8 в сыворотке крови больных ОАКС при I и II стадиях заболевания ( $p < 0,05$ ) в сравнении со значениями до начала терапии. На III стадии заболевания достоверные отличия в сравнении со значениями до начала терапии не выявлены ( $p > 0,05$ ). Комбинированное применение медикаментозной терапии и сочетанного применения баролазеротерапии на область коленного сустава и поясничную область в течение 10 недель привело к достоверному уменьшению уровня содержания ИЛ-8 в сыворотке крови больных ОАКС при I и II стадии заболевания в сравнении с методикой без использования баролазеротерапии. Сочетания фармакологического воздействия с физиотерапевтическим является эффективным для снижения активности провоспалительной цитокиновой системы по показателю уровня содержания ИЛ-8 в сыворотке крови больных ОАКС при I и II стадиях заболевания.

Комбинированное применение медикаментозной терапии и применении баролазеротерапии изолированно на поясничную область в течение 10 недель привело к достоверному уменьшению уровня содержания ИЛ-8 в сыворотке крови больных ОАКС на I, II и III стадиях заболевания в сравнении с уровнем до начала терапии ( $p < 0,05$ ). В нашем исследовании мы отметили отчетливую тенденцию к уменьшению уровня содержания ИЛ-8 после терапии, хотя она и является статистически недостоверной ( $p > 0,05$ ).

#### Динамика изменения уровня содержания противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

Как известно, ИЛ-4 является регулятором роста и дифференциации В-лимфоцитов, а также процесса биосинтеза ими антител. Этот цитокин подавляет активность макрофагов и процесс биосинтеза ими провоспалительных цитокинов — ИЛ-1, TNF- $\alpha$ , ИЛ-6, то есть оказывает противовоспалительный эффект [98]. Полученные нами данные по уровня содержания ИЛ-4 в сыворотке крови говорят о том, что в пожилом и старческом возрасте уменьшается активность противовоспалительной системы организма (судя по уровню содержания ИЛ-4 в сыворотке крови). В ходе дальнейшего течения иммунного воспаления, в особенности при I и II стадиях заболевания ОАКС, уровень содержания ИЛ-4 в

сыворотке крови остается почти неизменным. Следовательно, данный цитокин не способен оказать на сверхпродукцию TNF- $\alpha$ , которую мы обнаружили, ингибирующее воздействие и активировать замедление процессов ремоделирования хрящевой ткани сустава. Нами установлено, что комбинированное применение медикаментозной терапии и сочетанного применения баролазеротерапии на область коленного сустава и поясничную область в течение 10 недель привело к достоверному увеличению уровня содержания IL-4 в сыворотке крови больных ОАКС при I и II стадиях заболевания в сравнении с методикой без использования баролазеротерапии. Увеличение уровня содержания IL-4 в сыворотке крови больных при использовании баролазеротерапии изолированно на область коленного сустава, а также на пояснично-крестцовую область лишь незначительно отличается от значений сочетанного использования баролазеротерапии на две области. Сочетания фармакологического воздействия с физиотерапевтическим является эффективным для активации противовоспалительной цитокиновой системы по показателю уровня содержания IL-4 в сыворотке крови больных ОАКС при I и II стадиях заболевания.

IL-10 является противовоспалительным цитокином, продуцируется T-клетками (Th2) и может рассматриваться как антагонист ряда других цитокинов. IL-10 подавляет экспрессию всех провоспалительных цитокинов, интерферона, пролиферативный ответ T-клеток на антигены и митогены, а также подавляет секрецию активированными моноцитами IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-6 [104, 105]. Полученные нами экспериментальные данные по уровня содержания IL-10 в сыворотке крови говорят о том, что в стадии воспаления одновременно с провоспалительной цитокиновой системой активируется и противовоспалительная (если судить по уровню цитокинемии IL-10 в сыворотке крови). Однако, уровень активности противовоспалительной системы недостаточно высок, что, по-видимому, обусловлено естественными процессами уменьшения экспрессии IL-10 при старении организма. В ходе дальнейшего течения иммунного воспаления и переходе от I стадии ОАКС к III уровень

содержания IL-10 в сыворотке крови значительно снижается. Обнаруженная динамика уменьшения уровня содержания IL-10 в сыворотке крови пациентов с ОАКС коррелирует с процессом изменения уровня содержания провоспалительных цитокинов – TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-8. Из этого следует, что экспрессия IL-10 при ОАКС недостаточна и не дает возможности в полной мере ингибировать сверхпродукцию TNF- $\alpha$  и, следовательно, активировать замедление процессов ремоделирования хрящевой ткани сустава. В ходе исследования нами установлено, что комплексная медикаментозная терапия мелоксикамом и терафлексом в течение 10 недель ведет к достоверному увеличению уровня содержания IL-10 в сыворотке крови больных ОАКС при I и II стадии заболевания ( $p < 0,05$ ) в сравнении со значениями до начала терапии. Комбинированное применение медикаментозной терапии и сочетанное применение баролазеротерапии на область коленного сустава и поясничную область в течение 10 недель не привело к достоверному увеличению уровня содержания IL-10 в сыворотке крови больных ОАКС на I и II стадии заболевания в сравнении с методикой без применения баролазеротерапии. В ходе эксперимента при комбинированном использовании медикаментозной терапии и применении баролазеротерапии изолированно на пояснично-крестцовую область и в течение 10 недель выявлено достоверное увеличение уровня содержания IL-10 в сыворотке крови больных ОАКС при I и II стадиях заболевания ( $p < 0,05$ ). Однако величина этого увеличения не отличается от величины полученной при применении медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава.

Изменения уровня содержания микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС I, II и III стадии

В патогенезе заболевания ОАКС важное значение играет состояние соединительной ткани. Существенными факторами в формировании и поддержании структуры соединительной ткани являются микроэлементы, содержание которых в этом возрасте может значительно изменяться на фоне ОАКС. Дефицит Cu ведет к дефектному созреванию коллагена, который играет

ведущую роль в гибкости и упругости тканей. Таким образом, дефицит меди ведет к ослаблению работы трехмерной «решетки» коллагена даже в костях. Не вызывает сомнения участие Cu, Zn в формировании коллагена. В периодических изданиях были опубликованы данные что медь и цинк являются кофакторами энзима лизил оксидазы и являются существенными элементами для формирования коллагена [118]. Даже умеренный дефицит меди и цинка может приводить к сосудистым поражениям, которые, как известно, служат одним из ведущих факторов в патогенезе ОАКС [180,200]. По данным ряда авторов [13, 34] повышенное содержание микроэлементов крови может свидетельствовать о нарушении функции транспортных белков, связанных с развитием воспалительной реакции. Вероятно, повышение уровня содержания микроэлементов в плазме крови направлено на компенсацию дефицита ионов, связанных с транспортными белками, и возникает за счёт сдвига равновесия в сторону связывания катионов белками крови.

В ходе нашего исследования выявлены следующие закономерности изменения уровня содержания микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови: при I и II стадии ОАКС отмечалось некоторое снижение их уровня содержания, при III стадии ОАКС уровень увеличивался, выходя за границы нормальных значений. Эти данные подтверждаются исследованиями М. Yazar, S. Sarban et all, которые также обнаружили схожие изменения уровня содержания микроэлементов в крови.

Комбинированное применение медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и поясничную область в течение 10 недель привело к некоторому увеличению уровня содержания микроэлементов в сыворотке крови больных ОАКС при I и II стадиях заболевания в сравнении с методикой без использования баролазеротерапии, это статистически данные являются достоверными ( $p < 0,05$ ). Однако показатели содержания микроэлементов при III ОАКС после применения медикаментозной терапии и баролазеротерапии на область коленного сустава и поясничную область в течение 10 недель являются статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ). Поэтому следует считать, что при III и

при дальнейших стадиях развития ОАКС достоверные различия между уровнем микроэлементов в сыворотке крови спустя 10 недель при применении медикаментозной терапии и уровнем спустя 10 недель комбинированного применения комплексной медикаментозной терапии и баролазеротерапии не выявлены ( $p > 0,05$ ).

При изолированном применении медикаментозной терапии и при ее сочетании с баролазеротерапией на паравертебральную область не обнаружено во влияние на изменение уровня содержания микроэлементов меди (Cu) и цинка (Zn) в сыворотке крови у пожилых больных с ОАКС.

#### Артроскопия и экспрессия провоспалительных хемокинов синовиальной оболочки, как показатель воспалительных изменений в суставе

Артроскопия коленного сустава - неотъемлемая часть современной системы диагностики и лечения фактически всех форм внутрисуставной патологии [36].

При проведении артроскопии в первую очередь обращалось внимание на причину «блокады» сустава. Как правило в 88,5% (23 чел) случаев причиной являлись дегенеративные разрывы в задних отделах сустава, преимущественно в медиальном мениске(18), что подтверждается литературными данными, по которым более 2/3 повреждений менисков локализуются в их задних отделах, примерно 1/3 в средних и весьма малое количество - в передних. При этом излюбленное место дегенеративных разрывов - область заднего рога. Большая способность латеральных менисков к самостоятельной регенерации и не столь серьезным нарушениям биомеханики сустава приводят к тому, что в хроническом периоде при дегенеративных разрывах менисков соотношение проявляется симптоматически как 10:1» [9].

В 11,5% случаев в процессе образования «блокады сустава» принимали участие кисты латерального мениска. При осмотре синовиальной оболочки выявлялась картина застойной гиперемии, гиперплазии, склероза и потерей прозрачности



синовиального покрова. Разросшиеся ворсины синовиальной оболочки закрывали поля зрения. Во время манипуляций осуществлялся забор материала - участки синовиальной оболочки, для исследования экспрессии мРНК ангиогенных и ангиостатических хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке, как предиктора выраженности воспалительных изменений в суставе. Хемокины представляют собой подсемейство небольших белков, названных так за их главную функцию – хемотаксическую миграцию лейкоцитов, эндотелиоцитов, клеток эпителия. В настоящее время в иммунопатогенезе различных заболеваний суставов большая роль отводится хемокинам [94, 233]. Хемокины играют в организме ведущую роль не только в нормальных процессах, но и в патологических: иммунных и воспалительных реакциях и вирусных инфекциях, ангиогенезе, клеточной дифференцировке, продукции коллагена, пролиферации гематопоэтических предшественников, опухолевом росте и метастазировании, онтогенезе центральной нервной системы [47,151]. Хемокины подразделяются на 4 класса в зависимости от того, как консервативные цистеины располагаются в белковой молекуле: CXС, CC, CX3C и C. Рецепторы для хемокинов представляют собой белки с 7 трансмембранными доменами, сопряженные с G белком [190, 195]. Среди хемокинов выделяют провоспалительные, например CXCL8/IL-8, CCL11/эотаксин, CCL2/MCP-1, CXCL10/IP-10, CCL5/MIP-1b, CCL5/RANTES, и гомеостатические, такие как CCL11/эотаксин 1, CCL24/эотаксин 2. По участию хемокинов в ангиогенезе существует деление хемокинов на ангиогенные и ангиостатические. Ангиогенными свойствами обладают ELR-положительные CXС-хемокины, содержащие аминокислотную последовательность Глу-Лей-Арг CXCL8/IL-8, CXCL1/Gro- $\alpha$ , CXCL6/GCP-2 и CXCL9/MIG [47,151].

Несмотря на большое количество публикаций по данной теме, подавляющее большинство работ проводится либо на культурах клеток, либо на экспериментальных моделях индуцированного артрита [Pierer M, 2004, Blades MS, 2002] [189]. В клинко-иммунологических исследованиях основным биоматериалом служат периферическая кровь либо синовиальная жидкость [132], что, несомненно, объясняется относительной доступностью этого биоматериала

для анализа. При воспалительных заболеваниях суставов важнейшим патологическим процессом является гипертрофия синовиальной оболочки и ее инфильтрация клетками воспаления [133] и сопровождающие их процессы ангиогенеза, в связи с чем наибольший интерес представляет изучение роли хемокинов, регулирующих ангиогенез в синовиальной оболочке. Исследования с использованием синовиальной оболочки представлены в большинстве зарубежными авторами и не столь многочисленны [247].

В нашем исследовании у 19 пациентов наблюдалось несоответствие рентгенологического и артроскопического диагнозов в сторону утяжеления. Так патологические изменения суставного хряща у пациентов с I степенью ОАКС характеризовались разволокнениями с трещинами, лоскутами, эрозиями, не достигающими глубоких слоев и субхондральной кости, что больше характерно для II стадии ОАКС. При клинико-рентгенологическом диагнозе II стадии ОАКС выявлялись глубокие трещины хряща с лоскутами, эрозиями, достигающими глубоких слоев до субхондральной кости. У пациентов с III стадией ОАКС эрозии и дефекты хряща местами обнажали субхондральную поверхность, что может быть расценено как ОАКС III-IV стадия. При исследовании образцов синовиальной оболочки уровень экспрессии провоспалительных и ангиогенных хемокинов, таких как CXCL6/GCP-2 и CXCL9/MIG, превышал нормальные значения более чем в 16 раз. Мы считаем, что существует корреляция между экспрессией генов и выраженностью морфологических изменений в суставе.

Показано, что данный метод может быть информативен для сравнения внутрисуставной экспрессии хемокинов и рецепторов между группами и может использоваться для изучения роли хемокинов в развитии соответствующих иммунопатологических процессов.

## Заключение

Результаты проведенного исследования показали высокую степень зависимости воспалительных и дистрофических изменений в суставе от уровня цитокинов сыворотки крови и экспрессии хемокинов синовиальной оболочки. Пациенты с высокими показателями провоспалительных цитокинов, провоспалительных и ангиогенных хемокинов характеризовались выраженными воспалительными изменениями в суставе, более тяжелым течением ОАКС и выраженными патоморфологическими изменениями в суставах. Это диктует необходимость как можно более раннего начала комплексного лечения, включающего физиотерапевтическое и медикаментозное воздействие.

Данная работа продемонстрировала эффект использования баролазеротерапии в комплексном лечении ОАКС при активных воспалительных изменениях в тканях сустава за счет взаимного усиления обезболивающего, противовоспалительного, противоотечного действия, и активизации трофических и регенераторных процессах в окружающих тканях.

## Выводы

1. Применение комплексной фармакотерапии в клиническом течении уменьшает интенсивность болевого компонента с одновременным, но менее значимым увеличением амплитуды движений в суставах. Методика снижает концентрацию провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ОАКС пожилого возраста на всех стадиях заболевания ( $p < 0,05$ ). Фармакотерапия приводит к достоверному увеличению концентрации IL-4 и IL-10 в сыворотке крови больных ОАКС при I и II стадиях ОАКС ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значениями до начала терапии.
2. Использование медикаментозной и баролазеротерапии на область коленных суставов у пациентов пожилого возраста, по сравнению с изолированным применением медикаментозной терапии, приводит к достоверному улучшению показателей функциональных возможностей и состоянию коленного сустава. Достоверно увеличивает концентрацию микроэлементов в сыворотке крови (Cu, Zn) ( $p < 0,05$ ), снижает концентрацию

провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с диагнозом ОАКС, увеличивает концентрацию IL-4 в сыворотке крови при I - II ст. заболевания, данные эффекты наиболее выражены у пациентов при I стадии ОАКС.

3. Использование комплексной фармакотерапии и баролазеротерапии на пояснично-крестцовую область приводит к достоверному улучшению показателей функциональных возможностей пациентов при II - III стадиях заболевания в основном, за счет снижения частоты использования средств опоры, как при ходьбе по прямой поверхности, так и по лестнице. Достоверного снижения концентрации провоспалительных цитокинов по сравнению с основной исследуемой группой не выявлено.
4. Применение комплексной фармакотерапии и баролазеротерапии на область коленных суставов и пояснично-крестцовую область приводит к достоверному улучшению показателей функциональных возможностей в коленном суставе, приближает к нормальному уровню концентрации микроэлементов (Cu и Zn) в сыворотке крови, снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, приводит к достоверному увеличению концентрации противовоспалительных (IL-10) цитокинов в сыворотке крови ( $p < 0,05$ ) по сравнению с использованием комплексной фармакотерапии и баролазеротерапии на область коленных суставов.
5. Впервые установлено, что высокий уровень экспрессии ангиогенных хемокинов CXCL6/GCP-2 и CXCL9/MIG, может служить маркером неблагоприятного течения ОАКС.

### **Практические рекомендации**

1. При практическом определении стадии, прогнозировании и оценке эффективности лечения ОАКС у больных пожилого возраста целесообразно использовать дополнительные маркеры – уровень содержания цитокинов в сыворотке крови. Наибольший эффект может быть достигнут при использовании нескольких показателей.

2. При практическом определении стадии, прогнозировании и тактики лечения ОАКС у больных пожилого возраста целесообразно использовать дополнительные маркеры – экспрессию хемокинов синовиальной оболочки.

3. При ОАКС коленных суставов у больных ОАКС пожилого возраста рекомендовано использование методики БЛТ на 2 зоны - воздействие в течение 10-15 минут на: область коленных суставов, паравертебральные зоны L2-L5, крестец, с установлением длины волны  $890\pm 10$  нм, давление 10-12 Па, интенсивность лазерного излучения 20-30 мВт, частоту до 100 Гц. Курс лечения 15 процедур (3 раза в неделю через день кроме субботы и воскресенья) в течение первых 5 недель 10-недельного курса лечения.

## Список сокращений и условных обозначений

БАВ – биологически активные вещества.

ВЛТ – высокоинтенсивная лазерная терапия.

ВМ - внутриклеточный матрикс.

ГА - гликозаминогликаны.

ГС - Глюкозамина сульфат.

ИМТ – индекс массы тела.

ИФА – иммуноферментный анализ.

ЛС – лекарственные средства.

НЛТ – низкоинтенсивная лазерная терапия.

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

ММП- Металлопротеиназы - семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса.

Играют роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей. Задействованы в расщеплении мембранных рецепторов, выбросе апоптозных лигандов, таких как FAS, а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов.

ОАКС - Остеоартроз коленных суставов.

Полипрагмазия – одновременное (часто необоснованное) назначение множества лекарственных средств или лечебных процедур.

Хемокины - хемоаттрактантные цитокины, которые синтезируются в клетках и тканях в начале иммунной реакции организма на появление патогена, аллергена, какое-либо повреждение и контролирующее природу и величину инфильтрации иммунных клеток, инициируют локальное воспаление в результате вовлечения инфламаторных (воспалительных) клеток в процесс хемотаксиса, а далее в процесс активации их функции.

ХС - хондроитина сульфат.

TNF-  $\alpha$  - Фактор некроза опухоли.

IL-1 $\beta$  (4,6,8,10) - Интерлейкины - семейство цитокинов, синтезируемое главным образом лейкоцитами. Всего на сегодняшний день известно более тридцати интерлейкинов. Обозначаются буквосочетанием ИЛ (IL) и порядковым номером. Выделяют противовоспалительные и провоспалительные цитокины.

COMP – Олигомерный матриксный протеин хряща.

ESCEO - Европейское общество изучения клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартроза.

International Cartilage Repair Society - Международное общество восстановления суставного хряща. Нидерланды. Функционирует с 2000 г.

ММП – факторы, подавляющие процессы ангиогенеза.

KSS - Клиническая Система Оценки Общества Коленного Сустава (Knee Society Clinical Rating System разработана международным Обществом Коленного Сустава.

OARSI - Osteoarthritis Research Society International - Международное общество исследований остеоартрита. Некоммерческая научная организация. Цель OARSI - продвигать исследования для профилактики и лечения остеоартрита. OARSI публикует международный рецензируемый междисциплинарный журнал, остеоартрит. Многие специалисты, практические врачи и исследователи используют этот журнал в качестве форума для распространения идей, связанных с заболеваниями суставов.

WHO - Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, 2001 год).

VEGF - сосудистый фактор роста эндотелия.

(\*) - Знак статистически значимой разницы. Т.е. если появление имеющихся данных (или ещё более крайних данных) было бы маловероятно, если предположить, что эта разница отсутствует; это выражение не означает, что данная разница должна быть велика, важна, или значима в общем смысле этого слова. Характеристика статистически значимые даётся результатам, вероятность случайного появления которых равна или ниже некоторого общепринятого уровня. За статистически значимый уровень принимается, как правило, 5% (или

ниже) вероятность случайного получения результата. В публикациях это обычно выглядит как  $p < 0,05$  или  $p < 0,01$ , означая, что, если бы данное исслед. повторили 100 раз, случайного появления таких результатов можно было бы ожидать менее чем в 5 случаях (или менее чем в 1 случае соответственно).



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Л.И. Внутрисуставное и периартикулярное введение кортикостероидных препаратов / Л.И.Алексеева, С.Г. Аникин // Методические рекомендации – 2013. - С. 32.
2. Бадюкин В.В. Пути оптимизации терапии остеоартроза / В.В. Бадюкин // РМЖ. 2006. - Т. 14, №25. -С. 1824-1828.
3. Бадалов Н.Г. Комплексное лечение больных остеоартрозом / Н.Г. Бадалов, Л.И.Дергачева, М.Т.Эфендиева. // Consilium medicum. -2008.- №7.-С. 134-138.
4. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания у взрослого населения в Федеральных округах России / Р.М. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. -2014 - N1 – С. 5-7.
5. Боголюбов В.М. Общая физиотерапия / В.М. Боголюбов, Г.Н. Пономаренко // 2007. - С. 213- 217.
6. Бондаренко О.Г. Морфофункциональные изменения эозинофилов периферической крови при воздействии лазерного излучения / О.Г. Бондаренко, А.И. Козель, Г.К. Попов, Т.Г. Кравченко // Лазерная медицина. - 2004. – Т. 8. – С. 24-26.
7. Бурдина Н.С. Изменения лабораторных показателей у больных остеоартрозом с кардиоваскулярными расстройствами при метаболическом синдроме / Н.С.Бурдина, Л.В.Васильева, С.А. Фисунова // Вестник новых медицинских технологий. – 2012, № 2. – С. 246-247.
8. Верткин А.Л., Наумов А.В. Деформирующий остеоартроз: стратегия ведения пациентов при соматической патологии / А.Л.Верткин, А.В. Наумов // РМЖ. - 2007. - №14. – С. 319.
9. Вуачидзе О. Ш. Возможности артроскопии в лечении нестабильности надколенника / О. Ш. Вуачидзе, В. В. Зар и др. // Материалы III пленума правления Ассоциации ортопедов и травматологов. — Санкт-Петербург —1998. — С. 53 — 54.

10. Витюгов И. А. Повреждение и регенерация менисков коленного сустава / И. А. Витюгов // Экспериментально-клиническое исследование, Санкт-Петербург, - 2003.- С. 3-15
11. Владимиров Ю.А. Биостимулирующее действие лазерного излучения / Т.В. Мачнева, Д.М. Протопопов, Ю.А. Владимиров, Осипов А.Н. // Биофизика - 2008 - том 53, № 5 - С. 894-901
12. Галушко Е.А. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования Галушко Е.А. Т.В. Большакова, И.Б. Виноградова, О.Н. Иванова, О.М. Лесняк, Л.В. Меньшикова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2009 – 47 – С. 11-17.
13. Гарипова М.И. Повышение общей концентрации катионов цинка и снижение концентрации лабильного цинка в крови больных сахарным диабетом / М.И. Гарипова, О.С. Ильина // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 4 – С. 368-370.
14. Давыдов С.О. Спектр провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и синовиальной жидкости тазобедренного сустава при деформирующем коксартрозе / С.О. Давыдов, А.В. Олейниченко, Е.В. Шильников // Бюллетень СО РАМН. – 2003. - № 4 (110). – С. 63-66.
15. Ильницкий А.Н. Стандарты как основа управления системой медицинской реабилитации / А.Н. Ильницкий // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2003.-N 2.- С.15-18.
16. Ильницкий А.Н. Этапная медицинская реабилитация / А.Н. Ильницкий // Проблемы социальной гигиены и история медицины. - 2003. -N 4.- С.45-46.
17. Ильницкий А.Н., Организация этапной медицинской реабилитации больных терапевтического профиля / А.Н. Ильницкий, Э.Э.Вальчук // Белорусская наука - 2003.- 317 с.

18. Кветной И.М. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения / И.М. Кветной, М.А.Пальцев, Т.В. Кветная и соавт.// Успехи геронтологии. - 2009.-N 1.-С.24-36.
19. Кирьянова В.В. О значении рефлекторно-сегментарных воздействий в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов у пациентов пожилого возраста. / В.В Кирьянова., А.П Патрухин. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры - 2016 - N 1. -С. 16-20.
20. Лазебник Л.Б. Генез полиморбидности / Л.Б. Лазебник, В.П. Дроздов // Клиническая геронтология. - 2001. - №1-2. - С. 3-6.
21. Лесняк О.М. Остеоартрит: Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов / П.С. Пухтинская, О.М. Лесняк // ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 176 с.
22. Лазебник Л.Б. Полиморбидность в гериатрической практике: количественная и качественная оценка / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Конев, Л.И. Ефремов // Клиническая геронтология - 2012. N 1-2.-С.36-42.
23. Мазуров В.И., Болезни суставов/ В.И. Мазуров // СПб: Спец.Лит, 2008 - 262 с.
24. Маколкин В.И. Остеоартроз коленного сустава: современный подход к проблеме лечения / В.И. Маколкин, И.В. Меньшикова // Тер. архив. - 2005. -№5. С. 83-86.
25. Миронов С.П. Плече-лопаточный болевой синдром. / С.П. Миронов и др. // Монография -2006 - С. 28-31.
26. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии / С.В. Москвин. – М.: НПЛЦ «Техника» // - 2014. – том 2.- С. 329-331.
27. Михлина Н.М. Сравнительная эффективность монотерапий пероральными хондропротекторами и их сочетания внутрисуставным введением алфлутопа или препаратов гиалуроновой кислоты у больных остеоартрозом коленного сустава: автореф. дисс. канд. мед.наук 14.01.22 / Михлина Нина Михайловна.- М., 2011- 26 с.

28. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики / В.А.Насонова, О.М. Фоломеева, Ш.Ф. Эрдес // Терапевтический архив - 2009.-N 6.- С. 5-10.
29. Насонова В.А. Ацеклофенак (аэртал) в практике ревматолога / В.А. Насонова // Тер. архив. - 2005. - № 5. С. 87–90.
30. Носков С.М, Реабилитация при заболеваниях сердца и суставов / С.М. Носков, В.А. Маргазин, А.Н. Шкробко.- М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010.- 623 с.
31. Пешехонова Л.К. Назначение хондропротекторов в реальной клинической практике / Л.К.Пешехонова, Д.В.Пешехонов, В.В. Пилипенко // РМЖ.- 2011. №25. С. 1530.
32. Прощаев К.И. Физиологическое и преждевременное старение человека и человечества в контексте обеспечения безопасности жизнедеятельности / К.И. Прощаев, Н.М. Позднякова, Х.С. Мартинес Гарсес. // Безопасность жизнедеятельности. – 2011. – № 12. – С. 45 – 51.
33. Ребров А.П. Новые возможности в лечении остеоартроза / А.П. Ребров, И.А. Харитонов // РМЖ. - 2008. - №24. С. 1638.
34. Скальный А.В. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных / А.В. Скальный, Д. Оберлис, А. Харланд // Аналитические методы в биоэлементалогии – 2008. – электронный ресурс E902/O-14.
35. Танькут В. А. . Консервативное лечение больных с гонартрозом на ранних стадиях / В. А. Танькут, К. В. Маколинец // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2013. - № 4. - С. 122-127.
36. Трачук А.П. Основы диагностической артроскопии коленного сустава / А.П.Трачук, В.М.Шаповалов, Р.М.Тихилов / Военно-мед. академия, 2000. - 85 с.
37. Чичасова Н.В., Нимесулид в лечении хронических заболеваний суставов / Н.В.Чичасова, Е.Л. Насонов, Г.Р. Имамединова // Лечащий врач - 2008. - № 4 – С. 8

38. Шабалин В.Н. Основные закономерности старения организма человека / В.Н. Шабалин // *Здравоохранение РФ*. - 2009. - № 2. - С. 13-18.
39. Шостак Н.А. Остеоартроз (остеоартрит): новые технологии лечения / Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.М. Бабадаева и соавт. // *Consilium medicum*. - 2007. - Т.9, №2. - С. 24-27.
40. Хонинов Б.В. Возможности применения биodeградируемых материалов в травматологии и ортопедии / Б.В. Хонинов, О.Н. Сергунин, П.А. Скороглядов // *Вестник Российского Государственного Медицинского университета*. - 2014 -№1- С. 20-24.
41. Эрдес Ш. Ф. Проблема ревматических заболеваний в России с позиции общества и пациента / Ш. Ф. Эрдес, О. М. Фоломеева, В. Н. Амирджанова // *Вестник Российской Академии медицинских наук* - 2003. – № 7. - С. 11-14.
42. Aguirre J.I. Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss / J.I. Aguirre, L.I. Plotkin, S.A. Stewart // *J Bone Miner Res.* – 2006. – Vol. 21. – P. 605-615.
43. Alfredo P.P. Efficacy of low level laser therapy associated with exercises in knee osteoarthritis: a randomized double-blind study. / Alfredo PP, Bjordal JM, Dreyer SH, Meneses SR, Zaguetti G, Ovanessian V, Fukuda TY, Junior WS. // *Clin Rehabil.* - 2012 - 26(6) – P. 523-533.
44. Alkatan M. Improved Function and Reduced Pain after Swimming and Cycling Training in Patients with Osteoarthritis / Alkatan M, Baker JR, Machin DR, Park W, Akkari AS, Pasha EP, Tanaka H. // *J Rheumatol.* - 2016 №3 – P. 666-72
45. Al. Tarek A.R. Monochromatic Infrared Photo Energy versus Low Level Laser Therapy in Patients with Knee Osteoarthritis. / Abdel Tarek Rahman Ali Ammar // *J Lasers Med Sci.* - 2014 - 5(4) – P. 176–182.
46. Arenberg D.A. Epithelial neutrophil activating peptide (ENA-78) is an important angiogenic factor in non-small cell lung cancer. / Arenberg D.A.

- Keane MP, DiGiovine B, Kunkel SL, Morris SB, Xue YY, Burdick MD, Glass MC, Iannettoni MD, Strieter RM. // *J Clin Invest.* - 1998-102- P. 465– 472.
47. Bauer D.C. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach / D.C. Bauer, D.J. Hunter, S.B. Abramson et al. // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2006. – Vol. 14. – P. 723-727.
48. Bijlsma J.W. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice / Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. // *Lancet.* - 2011 -Vol 18 - P. 2115-26.
49. Blagojevic M. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis / Blagojevic M., Jinks C., Jeffery A., Jordan K.P. // *Osteoarthritis Cartilage.* - 2010 – Vol. 18 – P. 24-33.
50. Baltzer AW. Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis / A.W. Baltzer, C. Moser, S.A. Jansen, R. Krauspe // *Osteoarthritis Cartilage* – 2009 - Vol. 17 №2 – P. 152-60
51. Bruyère O. 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 , et al. // *Semin Arthritis Rheum.* - 2014 - №3 – P. 253-63.
52. Bonnet C.S. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation / C.S. Bonnet, D.A. Walsh // *Rheumatology.* – 2014. – Vol. 44. – P. 7-16.
53. 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. / Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, Gatterová J, Giacobelli G, Olejarová M, Deroisy R, Reginster JY. // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2008. – Vol. 16 №2 – P. 254-60.

54. Brittberg M. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation / M. Brittberg, A. Lindahl, A. Nilsson et al. // *N. Engl J Med.* - 1994. - Vol. 331. - P. 889-895.
55. Brosseau L. Low level laser therapy for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a metaanalysis / L. Brosseau, V. Welch, G. Wells et al. // *J. Rheumatol.* - 2010. - Vol. 27, N8. - P. 1961-1969.
56. Brosseau L. Deep transverse friction massage for treating tendinitis. / L. Brosseau, L. Casimiro, S. Milne, V. Robinson, G. Wells G. // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2002- № 4 – P. 528.
57. Brzusek D. Treating knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronans / D. Brzusek, D. Petron // *Curr Med Res Opin.* - 2008. - Vol. 24. - P. 3307-3322.
58. Calza S. Obesity and prevalence of chronic diseases in the 1999-2000 Italian National Health Survey / S. Calza, A. Decarli, M. Ferraroni // *BMC Public Health.* - 2008. - N8. –P. 140-149.
59. Canizares M. The development of a short measure of physical function for knee OA KOOS-Physical Function Shortform (KOOS-PS) - an OARSI/OMERACT initiative / M. Canizares, A.V. Perruccio, L. Stefan Lohmander, A. Tennant, G.A. Hawker, P.G. Conaghan, J.M. Jordan, J.F. Maillefert, M. Dougados, A.M. Davis // *Osteoarthritis Cartilage* - 2008 – Vol. 16 – P. 542-50.
60. Caron J.P. Chondroprotective effect of intraarticular injections of interleukin-1 receptor antagonist in experimental osteoarthritis: Suppression of collagenase-1 expression / J.P. Caron, J.C. Fernandes, J. Martel-Pelletier et al. // *Arthritis Rheum.* - 1996. - Vol. 39. - P. 1535-1544.
61. Chevalier X. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study / X. Chevalier, P. Goupille, A.D. Beaulieu // *Arthritis Rheum.* - 2009. - Vol. 61. - P. 344-352.
62. Chevalier X. Safety study of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in patients with painful knee osteoarthritis: a multicenter study / X.

- Chevalier, B. Giraudeau, T. Conrozier et al. // *J Rheumatol.* - 2005. - Vol. 32. - P. 1317-1323.
63. Chevalier X. Targeted anti-cytokine therapies for osteoarthritis / X. Chevalier, B. Mugnier, G. Bouvenot // *Bull Acad Natl Med.* - 2006. - Vol. 190. - P. 1411-1420.
64. Christensen R. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials / R. Christensen, P.K. Kristensen, E.M. Bartels, H. Bliddal, A. Astrup // *Lancet.* - 2007 - №17 – P. 1706-13.
65. Saxne T. Serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein and bone sialoprotein in hip osteoarthritis: a one year prospective study / T. Conrozier, T. Saxne, C.S. Fan et al. // *Ann Rheum Dis.* - 1998. - Vol. 57. - P. 527-532.
66. Corti M.C. Epidemiology of osteoarthritis: prevalence, risk factors and functional impact / M.C. Corti, C. Rigon // *Aging Clin Exp Res.* - 2003. - N15. –P. 359-363.
67. Corti M.C. The impact of cardiovascular and osteoarticular diseases on disability in older men and women: rationale, design and sample characteristics of the PRO.V.A (Progetto veneto Anziani) Study / M.C. Corti, J.M. Guralnik, L. J. Sartori et al. // *Am Geriatr Soc.* – 2002. - N50. – P. 1535-1540.
68. Dayer E. Primer: the practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases / E. Dayer, J-M. Dayer, P. Roux-Lombard // *Nature Clinical Practice Rheumatology.* – 2007. - N3. – P. 512-520.
69. Dayer J.M. Adipose tissue has anti-inflammatory properties / J.M. Dayer, R. Chicheportiche, C. Juge-Aubry et al. // *Ann NY Acad Sci.* - 2006. - N1069. – P. 444-453.
70. Dayer J-M. The process of identifying and understanding cytokines: from basic studies to treating rheumatic diseases/ J-M. Dayer et al. // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* - 2004. - N18. – P. 31-45.



71. De Laurentiis A. Effect of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha on GABA release from mediobasal hypothalamus and posterior pituitary / A. DeLaurentiis, D. Pisera, M. Lasagaetal. // Neuroimmunomodulation. – 2000. - № 7(2). – P. 77-83.
72. Dominick K.L. Health-related quality of life and health service use among older adults with osteoarthritis / K.L. Dominick, F.M. Ahern, C.H. Gold et al. // Arthritis Rheum. - 2004. - Vol. 51. - P. 326-331.
73. Dai L. Generic indicators for loss of resilience before a tipping point leading to population collapse. / L. Dai , D. Vorselen , K.S. Korolev , J. Gore // Science - 2012 - Vol. 1 – P. 1175-7
74. Dray A. New horizons in pharmacologic treatment for rheumatic disease pain / A. Dray // Rheum. Dis. Clin. North. Am. - 2008. - Vol. 34, N 2. - P. 481-505.
75. Esche C, Chemokines: key players in innate and adaptive immunity / C. Esche, C. Stellato // Invest Dermatol. 2005 N 125. 615-28.
76. Enas F. Effect of Laser Therapy on Chronic Osteoarthritis of the Knee in Older Subjects / F. Enas , I. Qassim, A. Isayed // J Lasers Med - 2016 - 7(2) P. 112–119.
77. Evans C.H. Osteoarthritis gene therapy / C.H. Evans, J.N. Gouze, E. Gouze et al. // Gene Ther. - 2004. - N11. - P. 379-389.
78. Felson D.T. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis / D.T. Felson, S. McLaughlin, J. Goggins et al. // Ann Intern Med. – 2003. – Vol. 139. – P.330-336.
79. Felson D.T. Evidence for a Mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: the Framingham study / D.T. Felson, N.N. Couropmitree, C.E. Chaisson et al. // Arthritis Rheum. - 1998. - N41. – P. 1064-1071.
80. Fernandes J.C. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology / J.C. Fernandes, J. Martel-Pelletier, J.P. Pelletier et al. // Biorheology. - 2002. - Vol. 39, N1-2. - P. 237-246.

81. Filkova M. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis / M. Filkova, M. Liskova, H. Hulejova et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 295-296.
82. Gignac P. M. Diffusible iodine-based contrast-enhanced computed tomography (dice CT): an emerging tool for rapid, high-resolution, 3-D imaging of metazoan soft tissues / P. M. Gignac et al. // *J Anat.* - 2016 - №6 – P. 889–909.
83. Gill D.L .Physical activity and quality of life. / D.L. Gill, C.C. Hammond, E.J. Reifsteck, C.M. Jehu, R.A. Williams , M.M. Adams, E.H. Lange, K. Becofsky, E. Rodriguez , Y.T. Shang // *J Prev Med Public Health.*- 2013 - № 46 - P. 28-34
84. Glasson S.S. Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis / S.S. Glasson, R. Askew, B. Sheppard et al. // *Nature.* – 2005. – Vol. 434. – P. 644-648.
85. Goldring M.B. Defining the roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism / M.B. Goldring, M. Otero, K. Tsuchimochi et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2008. – № 67 (suppl. III). – P. 75-82.
86. Goldring M.B. Anticytokine therapy for osteoarthritis / M.B. Goldring et al. // *Expert Opin Biol Ther.* - 2001. - № 1. – P. 817-829.
87. Goldring M.B. Interleukin 1 suppresses expression of cartilage-specific types II and IX collagens and increases types I and III collagens in human chondrocytes / M.B. Goldring, J. Birkhead, L.J. Sandell et al. // *J Clin Invest.* – 1988. - N82. - P. 2026-2037.
88. Goldring M.B. Osteoarthritis / M.B. Goldring, S.R. Goldring // *J Cell Physiol.* – 2007. - N213. – P. 626-634.
89. Goldring M.B. Regulation of collagen gene expression by prostaglandins and interleukin-10 in cultured chondrocytes and fibroblasts / M.B. Goldring, L.F. Suen, R. Yamin et al. // *Am J Ther.* - 1996. - N3. – P. 9-16.

90. Goldring M.B. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: Prostaglandins and nitric oxide / M.B. Goldring, F. Berenbaum // Clin Orthop. – 2004. - N427. – P. S37-S46.
91. Goldring S.R. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis / S.R. Goldring, M.B. Goldring // Clin Orthop. – 2004. -N423. – P. S27-S36.
92. Guerne P.A. Effects of IL-6 and its soluble receptor on proteoglycan synthesis and NO release by human articular chondrocytes: comparison with IL-1. Modulation by dexamethasone / P.A. Guerne, A. Desgeorges, J.M. Jaspard et al. // Matrix Biol. - 1999. - N18. – P. 253-260.
93. Hamerman D. Ageing and the musculoskeletal system // Ann Rheum Dis. 1997. - N56. P. 578-585.
94. Halpern B. Clinical and MRI outcomes after platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis. / B. Halpern, S. Chaudhury, S.A. Rodeo, C. Hayter, E. Bogner, H.G. Potter, J. Nguyen // Clin J Sport Med. 2013 - 23(3) –P. 238-239.
95. Hay E.M. Effectiveness of community physiotherapy and enhanced pharmacy review for knee pain in people aged over 55 presenting to primary care: pragmatic randomised trial. / E.M. Hay, N.E. Foster, E. Thomas, G. Peat, M. Phelan, H.E. Yates, A. Blenkinsopp, J. Sim // BMJ. – 2006 - №11- P. 333
96. Hegedus B. The effect of low-level laser in knee osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial/ B. Hegedus, L. Viharos, M. Gervain et al. // Photomed Laser Surg. - 2009. - Vol. 27, N4. - P. 577-584. - doi: 10.1089/pho.2008.2297.
97. Heidari B. Factors affecting bone mineral density in postmenopausal women / Heidari B, Hosseini R, Javadian Y, Bijani A, Sateri MH, Nouroddini HG. // Arch Osteoporos - 2015 - №10 – P.15
98. Hellemans J. qBase relative quantification framework and software for management and automated analysis of real-time quantitative PCR data / G.

- Mortier, A. De Paepe, F. Speleman , J. Vandesompele // *Genome Biol.* – 2007 - №8(2) – P. 19.
99. Hitchon C. A distinct multicytokine profile is associated with anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in patients with early untreated inflammatory arthritis / C.A. Hitchon , P. Alex , L.B. Erdile , M.B. Frank , I. Dozmorov, Y. Tang , K. Wong , M. Centola , H.S. El-Gabalawy // *J Rheumatol.* - 2004 №12 – P. 2336-2346.
100. Hui J.H. Treatment of chondral lesions in advanced osteochondritis dissecans: a comparative study of the efficacy of chondrocytes, mesenchymal stem cells, periosteal graft, and mosaicplasty (osteochondral autograft) in animal models / J.H. Hui, F. Chen, A. Thambyah et al. // *J Pediatr Orthop.* - 2004. - Vol. 24. - P. 427-433.
101. Hunter D.J. Increase in bone marrow lesions associated with cartilage loss: a longitudinal magnetic resonance imaging study of knee osteoarthritis / D.J. Hunter, Y. Zhang, J. Niu et al. // *Arthritis Rheum.* – 2014. – Vol. 54. – P. 1529-1535.
102. Iversen M.D. Self-management of rheumatic diseases: state of the art and future perspectives. / M.D. Iversen, A Hammond, N. Betteridge // *Ann Rheum Dis.* - 2010 - 69(6) –P. 955-963.
103. Jonas J. Crystal structure of cyclin-dependent kinase 2 / J. Jonas et al. // *Nature.* -1993. N 17. 595-602.
104. Jordan K.M. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis - report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT) / K.M. Jordan, W. Zhang, M. Doherty, N. Arden et al. // *Ann Rheum Dis.* - 2005. - Vol. 64 - P. 669-681.
105. Jordan K.M. EULAR recommendations 2003: an evidence based medicine approach to knee osteoarthritis. Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials

- (ESCISIT) / K.M. Jordan, N.K. Arden, M. Doherty et al. // *Ann Rheum Dis.* - 2003. - Vol. 62. - P. 1145-1155.
106. Kaliakatsos M. Asporin and knee osteoarthritis in patients of Greek origin / M. Kaliakatsos, M. Tzetis, E. Kanavakis et al. // *Osteoarthritis Cartilage.* - 2006. - N14. – P. 609-611.
107. Lawrence J.S. Genetic factors in generalised osteoarthritis / J.H. Kellgren, J.S. Lawrence, F. Bier // *Ann Rheum Dis.* - 1963. - № 22. – P. 237-255.
108. Kitadai Y. Expression of IL-8 correlates with vascularity in human gastric carcinomas / Y. Kitadai, K. Haruma, K. Sumii, S. Yamamoto, T. Ue, H. Yokozaki, W. Yasui, Y. Ohmoto, G. Kajiyama, I.J. Fidler, E. Tahara // *Am. J Pathol.* 1998;152:93–100
109. Krzeski P. Development of musculoskeletal toxicity without clear benefit after administration of PG 116800, a matrix metalloproteinase inhibitor, to patients with knee osteoarthritis: a randomized, 12 month, double-blind, placebo-controlled study / P. Krzeski, C. Buckland-Wright, G. Balint et al. // *Arthritis Res Ther.* - 2007. - N9. - P. 109.
110. Lotz MK. Autophagy and cartilage homeostasis mechanisms in joint health, aging and OA. / M.K. Lotz, B. Caramés // *Nat Rev Rheumatol* - 2011 - №7 Vol. 10 579-87.
111. Lane N.E. Frizzled-related protein variants are risk factors for hip osteoarthritis / N.E. Lane, K. Lian, M.C. Nevitt et al. // *Arthritis Rheum.* - 2006. – N 54. – P. 1246-1254.
112. Laslett L.L. Moderate vitamin D deficiency is associated with changes in knee and hip pain in older adults: a 5-year longitudinal study / L.L. Laslett, S. Quinn, J.R. Burgess , V. Parameswaran, T.M. Winzenberg // *Ann Rheum Dis.* – 2014 – №73 - P. 697-703
113. Lee J.H. Resistin is elevated following traumatic joint injury and causes matrix degradation and release of inflammatory cytokines from articular cartilage in vitro / J.H. Lee, T. Ort, K. Ma et al. // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2009. – Vol. 17. – P. 613-620.

114. Leeb BF. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. / B.F. Leeb, H. Schweitzer, K. Montag, J.S. Smolen // *J Rheumatol.* – 2000 - №27 – P. 205-211.
115. Lessi G. Muscle atrophy and functional deficits of knee extensors and flexors in people with chronic stroke / C.L. Prado-Medeiros, M.P. Silva, M.Z. Alves, A. Tannus, A.R. Lindquist, T.F. Salvini // *Phys Ther.* – 2012- № 92 - P. 429-39.
116. Li Y. Lessons from genetic forms of osteoarthritis for the pathogenesis of the disease / Y. Li, L. Xu, B.R. Olsen // *Osteoarthritis Cartilage.* - 2007. - N15. – P. 1101-1105.
117. Lin W. Physical activity in relation to knee cartilage T2 progression measured with 3 T MRI over a period of 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative / W. Lin, H. Alizai, G.B. Joseph, W. Srikkum, M.C. Nevitt, J.A. Lynch, C.E. McCulloch, T.M. Link // *Osteoarthritis Cartilage.* - 2013 №10 – P. 1558-66.
118. Maillefert J.F. Multi-language translation and cross-cultural adaptation of the OARSI/OMERACT measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP) / J.F. Maillefert, M. Kloppenburg, L. Fernandes et al. // *Osteoarthritis Cartilage.* - 2009. - 17. - P. 1293-1296.
119. Malhotra P.S. Expression of proinflammatory and proangiogenic cytokines in patients with head and neck cancer / P.S. Malhotra, G.R. Thomas, F.G. Ondrey // *Clin Cancer Res.* - 1999 N5 – P. 1369-79.
120. Martel-Pelletier J. Subchondral bone and osteoarthritis progression: a very significant role / J. Martel-Pelletier, D. Lajeunesse, J-P. Pelletier // In “Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum”– N.YIOS Press, 2007. - P. 206-218.
121. Messier S.P. Weight loss reduces knee-joint loads in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis / S.P. Messier, D.J. Gutekunst, C. Davis, P. DeVita // *Arthritis Rheum.* - 2005 Vol 52 – P. 2026-32.

122. Muraki S. Prevalence of radiographic knee osteoarthritis and its association with knee pain in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD study / S. Muraki et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. - 2009 №9 – P. 1137-43.
123. Murphy G. Reappraising metalloproteinases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: destruction or repair? / G. Murphy, H. Nagase // *Nat Clin Pract Rheumatol*. - 2008. - N4. – P.128-135.
124. Pierer M. Chemokine secretion of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts stimulated by Toll-like receptor 2 ligands / M. Pierer, J. Rethage, R. Seibl, R. Lauener, F. Brentano, U. Wagner, H. Hantzel, B.A. Michel, R.E. Gay, S. Gay, D. Kyburz // *J Immunol*. - 2004 - 172(4) - P. 1256-1265.
125. Plaas A. Aggrecanolytic activity in human osteoarthritis: confocal localization and biochemical characterization of ADAMTS-5-hyaluronan complexes in articular cartilages / A. Plaas, B. Osborn, Y. Yoshihara et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. - 2007. - N15. - P.719-734.
126. Perandin F. Development of a real-time PCR assay for detection of *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, and *Plasmodium ovale* for routine clinical diagnosis. / F. Perandin, N. Manca, A. Calderaro, G. Piccolo // *J Clin Microbiol*. - 2004 - 42(3) – P. 1214-1219.
127. Peter W.F. Physiotherapy in hip and knee osteoarthritis: development of a practice guideline concerning initial assessment, treatment and evaluation. / W.F. Peter, M.J. Jansen, E.J. Hurkmans, H. Bloo, J. Dekker . // *Acta Reumatol Port*. - 2011 - 36(3) – P. 268-281.
128. Punzi L. Laboratory investigations in osteoarthritis / L. Punzi, F. Oliviero, R. Ramonda et al. // *Aging Clin Exp Res*. - 2003. – Vol. 15. – P. 373-379.
129. Punzi L. New biochemical insights into the pathogenesis of osteoarthritis and the role of laboratory investigations in clinical assessment / L. Punzi, F. Oliviero, M. Plebani // *Crit Rev Clin Lab Sci*. – 2005. – Vol. 42. – P. 279-309.
130. Punzi L. Biomarkers of matrix fragments, inflammation markers in osteoarthritis / L. Punzi, F. Oliviero, P. Sfriso // *In Osteoarthritis*,

- Inflammation and Degradation: A continuum. J.Buckwalter, M.Lotz and Stolz J-F Eds. – Amsterdam: IOS Press, 2007. – P. 267-279.
131. Punzi L. Clinical significance of cytokine determination in synovial fluid / L. Punzi, L. Calo, M. Plebani // *Crit Rev Clin Lab Sci.* - 2002. - N39. – P. 63-88.
132. Punzi L. Laboratory findings in osteoarthritis / L. Punzi, F. Oliviero, R. Ramonda et al. // *Semin Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 34/2S. – P. 58-61.
133. Punzi L. The complexity of the mechanisms of action of hyaluronan in joint diseases // *Clin Exp Rheumatol.* - 2001. - Vol. 19. - P. 242-246.
134. Punzi L. Value of C-reactive protein determination in erosive osteoarthritis / L. Punzi, R. Ramonda, F. Oliviero et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2005. – Vol. 64. - P. 965-967.
135. Rahme E. Postdischarge thromboprophylaxis and mortality risk after hip-or knee-replacement surgery / E. Rahme, K. Dasgupta, M. Burman, H. Yin, S. Bernatsky, G. Berry, H. Nedjar, S.R Kahn // *CMAJ.* - 2008 - №3 – P. 1545-54.
136. Rengel Y. Proteinases in the joint: clinical relevance of proteinases in joint destruction / Y. Rengel, C. Ospelt, S. Gay // *Arthritis Res Ther.* - 2007. - N9. – P.221 -227.
137. Reginster J.Y. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest. / J.Y. Reginster at al. // *Arthritis Rheum.* – 2007. -№ 7- P. 105-110.
138. Chen K. Neurexin in embryonic *Drosophila* neuromuscular junctions / J. Richmond , E.O. Gracheva, S.C. Yu, Q. Sheng , D.E. Featherstone // *PLoS.* – 2010 - N5 -1371.
139. Ringdahl E. Treatment of knee osteoarthritis. / E. Ringdahl, S. Pandit // *Am Fam Physician.* - 2011 - 83(11) – P. 1287-1292.
140. Rodriguez-Lopez J. Lack of association of a variable number of aspartic acid residues in the asporin gene with osteoarthritis susceptibility: case-control



- studies in Spanish Caucasians / J. Rodriguez-Lopez, M. Pombo-Suarez, M. Liz et al. // *Arthritis Res Ther.* - 2006. - N8. – P. R55.
141. Rosa A.S. Effects of low-level laser therapy at wavelengths of 660 and 808 nm in experimental model of osteoarthritis. / A.S. Rosa, A.F. dos Santos, M.M. da Silva, G.G. Facco, D.M. Perreira, A.C. Alves // *Photochem Photobiol.* – 2012 - 88(1) – P. 161-166.
142. Sandell L.J. Obesity and osteoarthritis. Is the leptin the link? / L.J. Sandell et al. // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol.60. – P. 2858-2860.
143. Stanton H. ADAMTS5 is the major aggrecanase in mouse cartilage in vivo and in vitro / H. Stanton, F.M. Rogerson, C.J. East et al. // *Nature.* – 2005. – Vol. 434. P.648-652.
144. Tetlow L.C. Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage / L.C. Tetlow, D.J. Adlam, D.E. Woolley // *Arthritis Rheum.* – 2001. - N44. – P. 585-594.
145. Tetlow L.C. Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes / L.C. Tetlow, D.J. Adlam, D.E. Woolley // *Arthritis Rheum.* - 2001. - N44. – P.585-594.
146. Tu G. Progress in the development of matrix metalloproteinase inhibitors / G. Tu, W. Xu, H. Huang et al. // *Curr Med Chem.* - 2008. - Vol. 15. P. 1388-1395.
147. Urquhart D.M. What is the effect of physical activity on the knee joint? A systematic review / D.M. Urquhart, J.F. Tobing, F.S. Hanna, P. Berry, A.E. Wluka, C. Ding, F.M. Cicuttini // *Med Sci Sports Exerc.* - 2011 №3 – P. 432-42.

148. Vaapio S. Effects of risk-based multifactorial fall prevention on health-related quality of life among the community-dwelling aged / S. Vaapio, M. Salminen, T. Vahlberg // Health and Quality of Life Outcomes - 2007 – P. 5-20.
149. Van Damme J. Differential recognition and scavenging of native and truncated / J. Van Damme, A. Mantovani // Epub - 2005 -N6. - 403-11.
150. Van der Kraan P.M. Stem cell therapy in osteoarthritis: a step too far? / P.M. Van der Kraan // Bio Drugs– 2013 - Vol. 27 - 175-80.
151. Van den Berg WB. Osteoarthritis year 2010 in review: pathomechanisms / W.B. Van den Berg // Osteoarthritis Cartilage. - 2011- Vol.19 №4- P. 338-41.
152. Vincent K. R. The pathophysiology of osteoarthritis: a mechanical perspective on the knee joint. / K.R. Vincent, B.P. Conrad, B.J. Fregly, H.K. Vincent // PM R. - 2012 -4(5) – P. 3-9.
153. Winet H. Approach esto study of ischemiain bone / H. Winet, A. Hsieh, J.Y. Bao // J. Biomed Mater Res. – 1998. – Vol. 43. – P. 410-421.
154. Yoshida S. Gene expression analysis of rheumatoid arthritis synovial lining regions by cDNA microarray combined with laser microdissection: up-regulation of inflammation-associated STAT1, IRF1, CXCL9, CXCL10, and CCL5 / F. Arakawa, F. Higuchi, Y. Ishibashi, M. Goto, Y. Sugita, Y. Nomura, D. Niino, K. Shimizu, R. Aoki, K. Hashikawa, Y. Kimura, K. Yasuda, K. Tashiro, S. Kuhara, K. Nagata, K. Ohshima // Scand. J Rheumatol. - 2012 - Vol 41- P. 170.
155. Yusuf E. Do knee abnormalities visualised on MRI explain knee pain in knee osteoarthritis? A systematic review / E. Yusuf , M.C. Kortekaas, I. Watt, T.W. Huizinga, M. Kloppenburg // Ann Rheum Dis. – 2011 - Vol. 70 №1 – P.60-7.

156. Youssef E.F. Effect of Laser Therapy on Chronic Osteoarthritis of the Knee in Older Subjects. / E.F. Youssef, Q.I. Muaidi, A.A. Shanb // J Lasers Med Sci. - 2016 - 7(2) – P. 112-119.
157. Zhang W. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. / W. Zhang, R.W. Moskowitz, G. Nuki et al. // Osteoarthritis Cartilage. - 2008. - Vol. 16. - P. 137-162.
158. Zhang W. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis - report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT) / W. Zhang, M. Doherty, B.F. Leeb et al. // Ann Rheum Dis. - 2007. - Vol. 66. - P. 377-388.
159. Zigang G.E. Osteoarthritis and Therapy / G.E. Zigang, Y. Hu, B.C. Heng et al. // Arthritis Rheum. – 2006. - N55. – P. 493-500.