

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Шепеляева Людмила Сергеевна

**Отек костного мозга при остеоартрите коленных суставов
в сопоставлении с клиническими проявлениями**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Носков Сергей Михайлович

Ярославль – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ВЗГЛЯД НА ОСТЕОАРТРИТ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ С УЧЕТОМ ЗНАЧЕНИЯ ОТЕКА КОСТНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1. Социальная значимость, современные теории патогенеза и достижения лекарственной терапии остеоартрита коленных суставов	14
1.2. Гипотезы появления, развития и клинического значения отека костного мозга при остеоартрите коленных суставов	21
1.3. Оценка возможностей влияния медикаментозного лечения на отек костного мозга	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Материалы исследования. Дизайн исследования	35
2.2. Методы исследования	37
2.2.1. Клинические методы исследования	37
2.2.2. Лабораторные методы исследования	38
2.2.3. Инструментальные методы исследования	39
2.3. Статистические методы	40
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВСТРЕЧАЕМОСТИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОТЕКА КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ	41
3.1. Влияние гендерного фактора, возраста и ожирения на отек костного у больных с остеоартритом коленных суставов	41
3.2. Анализ зависимости артралгического синдрома от отека костного мозга	44
3.3. Оценка взаимосвязи отека костного мозга и лабораторных показателей хронического воспаления и метаболизма костной ткани	46
ГЛАВА 4. СООТНОШЕНИЕ ОТЕКА КОСТНОГО МОЗГА С ДЕГРАДАЦИЕЙ ХРЯЦА КОЛЕННОГО СУСТАВА	51
4.1. Отек костного мозга и состояние хряща бедренно-большеберцового сустава при остеоартрите	51
4.2. Оценка значимости отека костного мозга надколенника у больных с	

остеоартритом коленных суставов	60
ГЛАВА 5. ОТЕК КОСТНОГО МОЗГА И ПОВРЕЖДЕНИЕ ВНУТРЕННИХ СТРУКТУР КОЛЕННОГО СУСТАВА	63
5.1. Соотношение отека костного мозга с величиной синовиального выпота и изменениями синовиальной оболочки	63
5.2. Определение зависимости отека костного мозга от дегенерации менисков и крестообразных связок	67
5.3 Анализ клинических состояний со 100% встречаемостью ОКМ.....	72
ГЛАВА 6. ДИНАМИКА ОТЕКА КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ШЕСТИМЕСЯЧНОМ НАБЛЮДЕНИИ	75
6.1. Определение параллелизма изменений отека костного мозга и синовиального выпота	75
6.2. Влияние изменения массы тела на ОКМ	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
ВЫВОДЫ	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	95

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Остеоартрит коленных суставов (ОА КС) остается одной из наиболее распространенных патологий опорно-двигательного аппарата современного человека [16, 107]. ОА не только является инвалидизирующим заболеванием с крайне высоким риском оперативных вмешательств [171], но также доставляет больным психологический дискомфорт из-за постоянного болевого синдрома и ограничения физических возможностей при выраженных вальгульных и варусных деформациях нижних конечностей.

Современная парадигма ОА КС состоит во взгляде на болезнь не как патологию собственно суставного хряща в области пателлофemorального и бедренно-большеберцовых сочленений, а как многокомпонентное, комплексное заболевание КС с низкоинтенсивным воспалением, включающее дисфункциональные и органические изменения в мышечном корсете, наружном и внутреннем связочном аппарате, менисках и перихондральной кости [15, 27]. Факторами, влияющими на скорость прогрессирования ОА КС, являются избыточная масса тела, гиподинамия и слабость мышц бедра [52], длительное нахождение в статических позах (стояние, полное сгибание), переохлаждение. Усугубляющее воздействие могут оказать деформации нижних конечностей, синдром гипермобильности суставов, операции на менисках и др. В дополнение к старению и биомеханическим факторам определенную роль могут играть сердечно-сосудистые факторы риска, включая сахарный диабет 2 типа (СД 2), артериальную гипертензию, венозный застой [159].

Несмотря на изменения воззрений на протекание ОА КС подавляющее большинство научных исследований по-прежнему сосредоточены на изучении болевых индексов во взаимоотношении с динамикой деградации суставного хряща [61,75] и выраженностью синовита [94, 142]. При этом недостаточно учитывается тот факт, что вызванная уменьшением болевого синдрома

возрастание физической активности, несомненно, должно приводить к увеличению негативного влияния ударных механических воздействий на поврежденный хрящ и приводить к увеличению скорости его деструкции. Кроме того, ни в одном исследовании не удалось доказать параллелизма между регрессией толщины хряща и нарастанием суставных болей (за исключением 4 рентгенологической стадии). То есть, ОА КС может иметь как безболевого, так и разными причинами вызванные болевые формы [57].

В последние годы, в связи с развитием МРТ технологий, повышенное внимание научных изысканий привлек такой признак, как отек костного мозга (ОКМ) [100, 175]. Убедительно показана ведущая роль ОКМ в генезе боли при острых травмах костей и суставов, включая синдром физического перенапряжения [181].

Имеются разрозненные клинические данные о выявлении ОКМ при ОА КС. Разработаны балльные МРТ-шкалы для оценки тяжести повреждения КС, учитывающие наличие ОКМ (в частности, шкалы BLOKS - Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score и WORMS - Whole Organ Magnetic Resonance imaging Score) [68]. Однако, у больных с I – III стадиями ОА комплексного изучения количественной интенсивности ОКМ во взаимоотношении с клиническими данными, лабораторными параметрами хронического воспаления, величиной синовиального выпота (СВ), поражением синовиальной оболочки (СО), менисков и крестообразных связок (КрС) не проводилось. Мало исследовался ОКМ в области пателло-фemorального сочленения. Учитывая все вышперечисленное, оценка значимости ОКМ при ОА КС нуждается в дополнительном изучении для выявления его патогенетической значимости, диагностического потенциала и роли как возможного объекта для медицинского вмешательства.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на большие успехи в области лечения воспалительных и метаболических артропатий ОА остается неуклонно-прогрессирующим инвалидизирующим заболеванием с нарастающей распространенностью и

минимальной эффективностью консервативной терапии. Упорный артралгический синдром и снижение функциональности КС составляют основу клиники заболевания и определяют тактику лечения и реабилитации. Однако, сложная структура КС, обеспечивающая подвижность (скольжение) и сопротивление статическим и динамическим нагрузкам и особенности патогенеза, обусловленные сочетанием посттравматических, воспалительных, дегенеративных, репарационных (неогенез сосудистой и нервной ткани, нарастание фиброзных процессов) делают неясными ключевые цели для проведения успешной терапии.

Определенные надежды на совершенствование тактики лечения ОА КС появились после появления публикаций об обнаружении при ОА КС МРТ-синдрома ОКМ, который, как казалось, ассоциируется с выраженностью болевого синдрома. Однако, в ходе дальнейшего изучения данной научно-прикладной тематики выявился целый ряд проблем, затрудняющих согласованную интерпретацию получаемых результатов. Во-первых, до сих пор так и не ясен собственно морфологический субстрат ОКМ. Во-вторых, ОКМ может быть связан с травмой, воспалением, остеонекрозами, разрастанием фиброзной ткани. Вклад любого из этих компонентов в генез ОКМ при ОА КС не установлен. В-третьих, мало исследована динамика ОКМ при естественном течении ОА у лиц с умеренными рентгенологическими изменениями, а также связь ОКМ с повреждением внутренних структур, включая хрящ, мениски, КрС, СО. И, наконец, не определено взаимоотношение ОКМ и объема синовиальной жидкости в полости сустава, связь ОКМ с хроническим системным воспалением и метаболическими процессами в костной ткани. Все вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования

Изучение отека костного мозга при остеоартрите коленных суставов в сопоставлении его с клинической картиной заболевания и состоянием внутренних суставных структур с параллельной оценкой уровня костного метаболизма и

интенсивности воспалительного процесса при динамическом наблюдении.

Задачи исследования

1. Провести клинический анализ встречаемости, локализаций и распространенности отека костного мозга у лиц с остеоартритом коленных суставов не выше III рентгенологической стадии.

2. Оценить соотношение отека костного мозга с деградацией хряща, изменениями внутренних связочных структур и синовиальной оболочки, выраженностью хронического системного воспаления и изменениями костного метаболизма у больных с остеоартритом коленных суставов.

3. Исследовать динамику отека костного мозга при шестимесячном наблюдении с определением возможных факторов неблагоприятного воздействия.

Научная новизна

Проведена комплексная оценка зависимости ОКМ от клинического статуса среди больных с ОА КС не выше III рентгенологической стадии.

Исследована ассоциация ОКМ с повреждением внутренних структур КС, включая дегенерацию хряща, повреждение менисков, КрС, СО.

Установлена клиническая значимость ОКМ надколенника и его вклад в общий ОКМ КС.

Проанализирована взаимосвязь ОКМ с лабораторными показателями хронического воспаления и метаболизма костной ткани, а также тромбоцитарным фактором 4 (PF-4), обладающим антиапоптотическим и репарационным действием.

Произведена динамическая оценка ОКМ в шестимесячном наблюдении с акцентом на сопоставление с изменениями массы тела и объемов СВ.

Теоретическая и практическая значимость исследования

ОКМ является характерной чертой ОА, начиная со II стадии, встречаясь более, чем у 85% больных. Но и при I стадии ОА встречаемость ОКМ достигала почти 40%, что подчеркивает необходимость проведения научных изысканий о

роли ОКМ в патогенезе заболевания.

Выявляемость ОКМ при ОА КС возрастает в зависимости от рентгенологической стадии и возраста пациентов и чаще ассоциируется с выраженным болевым синдромом. Данная зависимость подразумевает поиск возможностей уменьшения выраженности ОКМ и выяснение их потенций к снижению артралгий и торможению деструктивных процессов в КС.

Объем СВ не связан с ОКМ при сохранении минимальной толщины хряща в области тибioфemorального сочленения более 1 мм. Обнаружение явной причинно-следственной связи возросших синовиальных объемов и величины ОКМ при полной хондромалиции позволило сформулировать барьерную теорию патогенеза ОА КС. Данная теория предусматривает первоначальное необратимое поражение синовиального и остеохондрального барьеров с интрузией синовиальной жидкости в интиму СО и субхондральную кость. Клеточная инфильтрация, новообразование сосудистой и нервной ткани параллельно с гиперплазией соединительной ткани приводят в конечном итоге к гипертрофии КС с выраженными фиброзными изменениями. Кроме того, обратное проникновение фосфатов из костной ткани в синовиальное пространство потенцирует развитие микрокристаллических артритов, характерных для поздних стадий ОА КС. Среди анализируемых показателей ОКМ (частота выявления, количество очагов, площадь и площадь, скорректированная на плотность отека) наибольшую степень статистической связи с клиническими и инструментальными параметрами поражения КС зафиксирована относительно площади ОКМ. Именно этот показатель может быть использован в научных исследованиях и в терапевтической практике при динамическом наблюдении и оценке эффективности проводимых лечебных мероприятий.

ОКМ надколенника присутствовал в 37% наблюдений (его доля составила 4,5% от общего размера ОКМ КС) и не имел четкой статистической связи с клиническими проявлениями и степенью хондромалиции. На данной выборке пациентов ОКМ надколенника, вероятно, может быть исключен из клинического анализа.

В ходе исследования выявлены группы пациентов, у которых ОКМ встречался с вероятностью 100%. Это больные с такими изолированными или комбинированными МТР-проявлениями, как полная деструкция хряща в области пателло-фemorального сочленения, уплотнение СО, дегенерация КС, полные разрывы менисков. Данный факт подчеркивает, что ОКМ является общим структурным компонентом тяжелого органного поражения КС при ОА.

В проведенном исследовании не подтверждена связь ОКМ с показателями хронического воспаления, что предполагает нецелесообразность применения противовоспалительных препаратов для коррекции ОКМ. Обнаружение увеличенных концентраций маркера костной резорбции при отсутствии существенных изменений со стороны маркера формирования костного матрикса свидетельствует об отсутствии терапевтического потенциала у средств, усиливающих остеоформацию. У больных ОА с ОКМ отмечается снижение PF-4, протекающее параллельно с нарастанием площади ОКМ. Учитывая вероятное антиапоптотическое и анаболическое действие PF-4 эти данные являются теоретическим обоснованием для проведения клинических исследований по изучению эффективности обогащенной тромбоцитами плазмы, концентрата костного мозга и других биологических препаратов.

Шестимесячное наблюдение за больными установило факт возрастания величины ОКМ у больных с нарастанием в этот период массы тела, что еще раз подчеркивает необходимость разгрузочно-диетической терапии при ОА КС.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось в период с 2017 по 2020 гг. На первом этапе работы выполнен поиск и анализ литературных данных по проблеме ОКМ при ОА КС; сформирована научная гипотеза о необходимости комплексного подхода к изучению ОКМ с учетом клинических и лабораторных показателей, отражающих хроническое системное воспаление, деструктивно-репаративные процессы в костной ткани. Целью второго этапа было подтверждение научной гипотезы, для чего была использована совокупность анамнестических, клинико-

лабораторных и инструментальных данных. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проводимое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Комплексный анализ полученных результатов проводился на основании статистической обработки полученных данных с применением параметрических и непараметрических методов биологической статистики. В результате выявлен ряд клинико-лабораторных и МРТ-обнаруживаемых признаков поражения внутренних структур КС, оказывающих значимое влияние на развитие ОКМ у больных с ОА КС и сформулирована уточняющая теория патогенеза заболевания.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедрах пропедевтики внутренних болезней, факультетской терапии, госпитальной терапии с профпатологией, поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики, при обучении ординаторов и врачей в рамках системы непрерывного медицинского образования по специальности «Терапия» и «Ревматология» на кафедре терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Основные положения диссертации нашли применение в практической деятельности Государственного автономного учреждения здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 3», Государственного автономного учреждения здравоохранения Ярославской области «Ярославская областная больница», Государственного автономного учреждения здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 9».

Положения, выносимые на защиту

1. ОКМ у больных ОА КС I – III стадий присутствует в 80% случаев, завися в разной степени от таких клинических факторов как: возраст больных, стаж заболевания, наличие ожирения и выраженность болевого синдрома. ОКМ надколенника выявлен в 37% наблюдений (его доля составила 4,5% от общей

величины ОКМ КС) и не имел четкой статистической связи с клиническими проявлениями и стадией хондромалиции.

2. При ОКМ у больных с ОА КС не выявлено нарастания лабораторных показателей хронического воспаления (hs-СРБ, отношение нейтрофилов к лимфоцитам), а также уровня маркера формирования костной ткани (P1NP - N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа). Только при выраженном ОКМ площадью выше 10 см² зафиксировано увеличение сывороточных концентрации маркера костной резорбции (СТХ-I - C-концевой телопептид коллагена типа I) и снижение PF-4, что может указывать на усиление разрушения трабекул губчатой кости и, учитывая антиапоптотическое и ранозаживляющее действие PF-4, на недостаточность системных репарационных возможностей.

3. Встречаемость ОКМ нарастает в зависимости от рентгенологической стадии ОА КС, но при хондромалиции 4 стадии в отличие от групп с минимальной толщиной хряща 1 мм (6,3 см²) и 2 мм (7,8 см²) зафиксировано взрывное нарастание среднего площади ОКМ до 23,1 см². Максимальная величина ОКМ отмечена при выраженном СВ 19,4 [5,2-71,7] см² и была гораздо меньшей при незначительной 0,64 [0; 4,04] см² и умеренной 1,63 [0,4; 13,4] см² величине объемов синовиальной жидкости. Объяснением этих фактов может быть теория развития необратимого ОКМ при просачивания синовиальной жидкости в субхондральную кость при сочетании деструкции хряща и внутрисуставной гипертензии.

4. ОКМ в 100% случаев сопровождается выраженным СВ, полный разрыв менисков, уплотнение СО (18%, 23% и 34% случаев, соответственно) и, особенно, дегенерацию КрС (48% наблюдений). Вероятно, развивающаяся при дегенерации КрС характерная для женщин дестабилизация КС приводит к инициации травматического компонента ОКМ.

5. В ходе шестимесячного наблюдения за больными с ОА КС выявлена определенная зависимость между изменениями площади ОКМ и величиной СВ, а также с нарастанием индекса массы тела (ИМТ).

Степень достоверности результатов

Автором проанализирован достаточный объем отечественных и иностранных источников литературы. Использован комплекс современного клинического, лабораторного и инструментального обследования необходимого и достаточного количества больных, что обеспечивает репрезентативность выборки. Для анализа полученных данных применены адекватные параметрические и непараметрические методы биологической статистики. Выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования. Полученные результаты в целом согласуются с современными представлениями по данной проблеме и данными других исследователей. Статистическая значимость и научная обоснованность полученных выводов обусловлена.

Апробация работы

Основные результаты работы доложены и обсуждены на XII Всероссийском съезде травматологов-ортопедов «Динамика трабекулярного отека костного мозга при остеоартрите коленных суставов при полугодовом мониторинге», Москва, 1-3 декабря 2022 года; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Дни остеопороза в Санкт-Петербурге», «МРТ-отек костного мозга и масса тела пациентов с остеоартритом коленных суставов в процессе шестимесячного наблюдения», Санкт-Петербург, 16-17 марта 2023 года; на 1 съезде терапевтов Центрального федерального округа Российской Федерации «Клиническое значение выявления отека костного мозга на МРТ при остеоартрите коленных суставов», Рязань, 8-9 июня 2023 года; на XVII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2023» «Динамика отека костного мозга и синовиального объема при остеоартрите коленных суставов», Москва, 30 мая – 01 июня 2023 года; на XVII Международном конгрессе ассоциации ревмоортопедов «Зависимость отека костного мозга и выраженного синовиального объема при остеоартрите коленных суставов», Москва, 15-16 сентября 2023 года.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 16 научных трудов, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований.

Личный вклад соискателя

Непосредственное участие автора заключалось в анализе состояния научной проблемы, планировании и организации исследования, формировании цели и задач, разработке дизайна и методологии всех этапов работы, проведении исследования, статистической обработке, анализе и интерпретации полученных результатов, оформлении их в виде публикаций, научных докладов и текста диссертации с формулировкой научных положений и выводов.

Структура и объем диссертации

Диссертация включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, четыре главы результатов собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа изложена на 118 страницах машинописного текста, иллюстрирована 9 таблицами и 43 рисунками. Список литературы включает 182 источника, в том числе 27 отечественных и 155 иностранных.

ГЛАВА 1. ВЗГЛЯД НА ОСТЕОАРТРИТ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ С УЧЕТОМ ЗНАЧЕНИЯ ОТЕКА КОСТНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Социальная значимость, современные теории патогенеза и достижения лекарственной терапии остеоартрита коленных суставов

Почти у 30% людей старше 45 лет имеются рентгенологические признаки ОА коленного сустава, примерно у половины из которых наблюдается клиническая симптоматика [91]. Общая заболеваемость ОА с явными клиническими проявлениями, ограничивающими ежедневную жизненную активность, достигла 240 млн [96]. В реальности ОА обычно сочетается с сопутствующими заболеваниями, ряд из которых может быть вызван недостатком физической способности, токсичностью лекарств и воздействием воспалительных цитокинов. Подсчитано, что 31% людей с ОА имеют ≥ 5 сопутствующих заболеваний, а смертность среди лиц с ОА превышает 20% по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста, отчасти из-за более низкого уровня физической активности [80]. Многообразие патогенных факторов, включенных в развитие ОА ставит под сомнение даже такие, казалось бы, незыблимые аксиомы о негативной роли старения, ожирения, женского пола, предшествующей травмы и др.

Патогенез ОА включает, как минимум, механические факторы, воспаление и изменения метаболизма, и эти факторы взаимодействуют друг с другом, что приводит к плохому лечебному эффекту большинства узконаправленных методов лечения, за исключением эндопротезирования суставов на конечной стадии [36, 84].

Современные методы лечения симптомного ОА можно разделить на несколько типов: пероральное введение лекарств, внутрисуставные инъекции лекарств, внутривенное введение лекарств и хирургические операции. Как правило, пероральное лечение представлено нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и глюкозаминогликанами; лекарства, вводимые в суставное пространство, включают гиалуронат натрия,

глюкокортикоиды (ГКС) [48] и анестетики; а хирургические варианты включают, но не ограничиваются ими, полную или частичную замену сустава, артроскопическую хирургию [98] и остеотомию большеберцовой кости. Реже используются такие моды лечения, как терапия обогащенной тромбоцитами плазмой и стволовыми клетками [70, 122], экстракорпоральная ударно-волновая терапия [95], эмболизация подколенной артерии [65].

Чувствительные нервы прорастают через места микропереломов костей во время нормального заживления [85], что указывает на механизм самозащиты, предотвращающий несвоевременное перенесение веса поврежденными конечностями. Аномальная иннервация возникает на всех стадиях патологии ОА и является основной причиной постоянно усиливающейся боли. Боль часто делят на три основных типа: ноцицептивная боль, которая вызвана повреждением тканей *in situ*; невропатическая боль, которая вызвана поражением чувствительных нервов; и идиопатическая боль, этиология которой не может быть четко объяснена [163]. Классификацией боли у пациентов с ОА долгое время пренебрегали, даже несмотря на то, что прием НПВП делает не подходит для всех пациентов, жалующихся на стойкий дискомфорт в суставах [76]. Невропатическая боль как важный компонент болевого синдрома при ОА с большей вероятностью реагирует на нестандартные анальгетики, такие как трициклические антидепрессанты [60].

Ноцицептивная боль естественным образом связана с периферическими тканями, включая субхондральную кость, мениск и СО [115]. Экспериментальная боль при ОА может быть устранена путем избирательного воздействия на первичные ноцицептивные афференты [87] подтверждая существование и терапевтический потенциал ноцицептивной боли при ОА. Воспаление суставного пространства играет ключевую роль в хронической боли при ОА и выступает в качестве инициатора каскадных реакций. Соответственно, облегчение боли, правда в эксперименте, наблюдалось при терапии, направленной на медиаторы воспаления, такие как фактор некроза опухоли альфа [114], IL-1 β [71], IL-6 [33] и простагландин-E2 [129], сигнальные медиаторы, такие как p38, факторы,

индуцируемые гипоксией (HIF) и RUNX2 [134], и протеиназы, такие как матриксная металлопротеиназа [118] и ADAMTS-5 [109].

В 2019 году были обновлены основные врачебные рекомендации по лечению ОА КС OARSI и ESCEO [35, 43]. На начало 2024 года эти обновления сохраняют свою актуальность. OARSI и ESCEO рекомендуют обучение, структурированные физические упражнения и снижение веса в качестве основных методов лечения. Местные НПВП рассматриваются в качестве первой линии лечения, а пероральные НПВП и внутрисуставные инъекции ГКС рекомендуются при выраженной и постоянной боли. ESCEO рекомендует в качестве начального лечения низкие дозы ацетаминофена кратковременного действия, глюкозамин фармацевтического класса и хондроитинсульфат. OARSI, напротив, считает абсолютно противопоказанными для терапии ОА КС гликозаминогликаны (включая все препараты глюкозамина и хондроитина), бисфосфонаты, гидроксихлорохин, метотрексат, биологические препараты (ингибиторы внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты, плазмы, обогащенной тромбоцитами, стволовых клеток) [32].

Далее будет представлен анализ литературных данных о влиянии отдельных типов лекарственной терапии на клинические проявления и скорость рентгенологической прогрессии ОА.

У 605 больных в качестве вероятных модифицируемых факторов риска рассматривали боль, физическую функцию, использование НПВП, прием статинов, несоблюдение рекомендаций по физической активности, наличие узлов Гебердена, хирургия/травма КС в анамнезе и занятия физическим трудом. Был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ с поправкой на возраст, пол, ожирение, высокое кровяное давление, назначение лечения глюкозамином и хондроитином и исходную тяжесть структурного заболевания (стадии Келлгрена и Лоуренса, ширина суставной щели и варусное выравнивание). Рентгенологическое прогрессирование остеоартрита наблюдалось у 58 участников (12%). Клиническими факторами, независимо связанными с рентгенологическим прогрессированием, были использование НПВП и

несоблюдение рекомендаций по физической активности, Авторы сделали заключение, что люди с легким рентгенологическим ОА КС, которые принимают НПВП и/или не соблюдают рекомендации по физической активности, имеют больший риск прогрессирования ОА [159].

Достаточно определенные негативные данные получены о последствиях внутрисуставной глюкокортикостероидной (ГКС) терапии. Ее в разных видах получают 38% больных ОА КС [37]. В 12-месячном исследовании (156 больных ОА КС 1 - 4 стадий ОА по Келлгрена-Лоуренса) инъекции триамцинолона по потребности от одной до трех в течение года привели к худшим результатам, чем лечебная физкультура, проводимая по известному протоколу [59] и включающая инструкции и изображения упражнений, мобилизацию суставов и обучение в «школе артроза». WOMAC исходно составил $108,8 \pm 47,1$ и $107,1 \pm 42,4$, через 1 год он был $55,8 \pm 53,8$ в группе ГКС и $37,0 \pm 30,7$ в группе ЛФК [58].

Определяли влияние регулярных внутрисуставных инъекции ГКС каждые 3 месяца на динамику потери хряща и болевого синдрома в колене у 140 пациентов с ультразвуковыми признаками синовита и 2 или 3 стадиями ОА по Келлгрена-Лоуренса. Внутрисуставно вводили триамцинолон ($n = 70$) или физиологический раствор ($n = 70$) каждые 12 недель в течение 2 лет. Двухлетнее применение ГКС по сравнению с внутрисуставным физиологическим раствором привело к значительно большей потере объема хряща (уменьшение толщины хряща $-0,21$ мм против $-0,10$ мм) с отсутствием существенной разницы в оценке боли в колене. Эти данные не позволяют рекомендовать данное лечение у пациентов с симптоматическим остеоартритом коленного сустава [120].

В кохрановском обзоре 2015 года об эффективности локальной ГКС терапии при ОА авторами не выявлено какой-либо пользы данной терапии: не обнаружено доказательств влияния кортикостероидов на качество жизни и не найдено доказательств влияния кортикостероидов на замедление сужения суставной щели по сравнению с контрольными вмешательствами [92]. В последнем научном обзоре обобщены данные исследований о проведении внутрисуставной ГКС-терапии при лечении ОА тазобедренного (10) и коленного (12) суставов. Было

зафиксировано, что инъекции ГКС в тазобедренный сустав более эффективны, чем гиалуроновая кислота, мепивакаин, НПВП и физиологический раствор с точки зрения улучшения боли и / или функции при меньшем влиянии на качество жизни. Было обнаружено, что инъекции в колено либо оказывали незначительное воздействие, либо вообще не оказывали его, либо были аналогичны или уступали инъекциям сравнения (внутрисуставная гиалуроновая кислота, PRP, НПВП, физиологический раствор, блокада приводящего канала). Из систематического обзора сделаны выводы как о положительных результатах для тазобедренного сустава, так и об отрицательных для колена, хотя инъекции в тазобедренный сустав могут нести риск серьезных неблагоприятных исходов.

Недавнее рандомизированное клиническое исследование показало, что повторные внутрисуставные кортикостероиды (ИАК) были связаны с большей потерей хряща у больных с начальными стадиями остеоартрита [180].

Людям с симптоматическим ОА коленного сустава с легкой степенью тяжести структурного поражения следует поощрять соблюдение рекомендаций по физической активности, поскольку это может снизить риск прогрессирования рентгенологического ОА в течение 1-2 лет.

Внутрисуставное введение НПВП при ОА КС имеет определенный потенциал, но нуждается в дополнительных исследованиях [155]. Так, внутрисуставные инъекции кеторолака обеспечивают сопоставимое с триамцинолоном улучшение при ОА тазобедренного и КС. Величина снижения боли у 110 больных была максимальной через одну неделю и затем быстро таяла [93].

Растет интерес к средствам, нацеленным на периферические ноцицептивные пути боли при ОА. Фактор роста нервов (NGF) – это нейротрофин, который также повышает чувствительность периферических ноцицепторов после повреждения тканей или воспаления. NGF связывается с киназой рецептора тропомиозина А (TrkA) и рецепторами нейротрофина p75 на аксонах сенсорных нервов [116] и стимулирует рост ноцицептивных нервных волокон и экспрессию рецепторов на поверхности ноцицептивных клеток, которых много, особенно в капсуле сустава,

связках, надкостнице, менисках, субхондральной кости и СО КС [115]. Внутривенное введение танезумаба в дозе 2,5 мг или 5 мг в сравнении с НПВП (напроксен 500 мг, целекоксиб 100 мг или диклофенак ЭР 75 мг перорально) в 80-недельном исследовании с участием 2996 пациентов с ОА тазобедренного или КС не выявила превосходства танезумаба через 56 недель [81].

Токсичность местных анестетиков для хондроцитов не подвергается сомнению. Бупивакаин и лидокаин более хондротоксичны, чем мепивакаин и ропивакаин. Остеоартритный хрящ, по-видимому, более уязвим по сравнению с неповрежденным хрящом. Токсические эффекты проявляются сначала в поверхностных слоях хряща и включают повреждение целостности мембран, митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты и ядерных изменений. Однократное внутрисуставное введение местных анестетиков должно проводиться только в низких концентрациях, а применения лидокаина следует избегать [90,106].

Назначение гидроксихлорохина не привело к значительному структурному или симптоматическому улучшению по сравнению с плацебо при эрозивном ОА кистей [69,97].

Применение метотрексата при ОА КС с увеличением дозы от 10 мг до 25 мг (еженедельно) у 207 больных показали значительное улучшение первичного результата (оценка боли по ВАШ) через 6 месяцев. Снижение потребления НПВП, скованности и функциональной недостаточности по WOMAC по сравнению с плацебо не сопровождалось уменьшением синовита при МРТ исследовании [99].

Влияние IL-6 на хрящевую ткань изучено не полностью, хотя эксперименты на животных доказали значимость IL-6 в прогрессирующей потере хряща при ОА [172]. Допускают, что IL-6 может играть определенную роль в чувствительности к боли [111]. Однако 12-недельное исследование с участием 91 участника с симптомным ОА кистей не продемонстрировало значительного улучшения боли по ВАШ через 6 недель при применении тоцилизумаба по сравнению с плацебо.

Вторичные конечные точки, включая болезненные и опухшие суставы, продолжительность утренней скованности, общую оценку пациентов и врачей и показатели функции, также не были достигнуты [145].

Никаких преимуществ не выявило применение блокаторов IL-1 в терапии ОА. Это касалось рекомбинантной формы антагониста рецептора IL-1 анакинры [49], иммуноглобулин, нацеленный на IL-1 α и IL-1 β лутикизумаба [108].

Явные надежды в терапии ОА связаны с применением рекомбинантного человеческого аналога фактора роста фибробластов (FGF-18) сприфермина. Ежемесячное в/в введение сприфермина в течение 2 лет сопровождалось дозозависимым увеличением общей толщины хряща по сравнению с плацебо [42] без каких-либо преимуществ в изменении клинической картины (?) [63]. При выделении подгруппы с меньшей шириной медиальной суставной щели и более высокими показателями боли (WOMAC 40-90), с повышенным риском прогрессирования ОА КС, проявились клинические преимущества применения самой высокой дозы сприфермина на 3-м году лечения [78].

Колхицин традиционно использовался для лечения кристаллических артропатий, в т.ч. пирофосфатной артропатии при ОА [121]. Однако применение колхицина при ОА КС [112] и при ОА кистей [54] не продемонстрировало эффективности в отношении снижения боли.

Итак, фундаментальные и клинические исследования ОА проводились на протяжении десятилетий, но многие вопросы остаются без ответа. Точная роль субхондральной кости во время возникновения и прогрессирования ОА остается неясной. Накопленные данные показывают, что поражения субхондральных костей, включая ОКМ и ангиогенез, развиваются раньше, чем дегенерация хряща. Важно отметить, что не существует единой терапии, которая могла бы полностью устранить это заболевание со сложным происхождением, и дальнейшая классификация подтипов ОА на основе их патогенеза может стать единственным методом разрешения заболевания в будущем.

В целом, до сих пор не существует единой терапии, которая могла бы полностью устранить ОА, как заболевание с многофакторным происхождением, и

дальнейшая классификация подтипов ОА на основе их патогенеза может стать единственным методом разрешения заболевания в будущем. Поскольку методы лечения, направленные на суставной хрящ или синовиальный компонент, не являются удовлетворительными, возможная оценка важной артрогенной роли субхондральной кости может быть новой мишенью для новых терапевтических стратегий.

1.2. Гипотезы появления, развития и клинического значения отека костного мозга при остеоартрите коленных суставов

В 1988 году у 10 пациентов с сильной болью в бедре и колене впервые было выявлено изменение сигнала при МРТ исследовании, которое предположительно было связано с повышенным содержанием жидкости в костном мозге и получило, соответственно, название «синдрома преходящего отека костного мозга» ввиду его спонтанного разрешения [174].

Золотым стандартом выявления ОКМ является МРТ-исследование, выявившее связь ОКМ с болевым синдромом, образованием кист субхондральной кости и прогрессированием ОА КС [181]. Повышение содержания внеклеточной жидкости в костном мозге проявляется снижением интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях или повышением интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях с жироподавлением [103]. Интересно, что в век дорогостоящих рентенологических методов исследования предложен достаточно простой перкуSSIONный тест на выявление ОКМ КС. Тест основан на сравнительной перкуSSION отдельных фрагментов КС и, соответственно, его возможности лимитированы односторонним ОКМ [152].

Типичные изменения интенсивности МРТ-сигналов, характерных для ОКМ, являются неспецифическими и обнаруживаются при совершенно различных по этиологии и патогенезу патологических процессах в коленном суставе (травмах, опухолях, инфекционных и неинфекционных артритах и др.) [66,160]. Уже из определения синдрома ОКМ становится очевиден его вклад в формирование болевого синдрома. Однако, есть данные об отсутствии зависимости

выраженности суставной боли и площади ОКМ. Тяжесть болевого синдрома при ОА КС может зависеть от наличия и объема кист внутри зон ОКМ. Конкретно, исследователи не выявили связи между болью в колене и величинами субхондрального или околосвязочного ОКМ. Выраженность боли отчетливо коррелировала с объемами кист и синовиальной ткани [141]. Вероятно, ОКМ сопровождается болевым синдромом при ОА, но его тяжесть не коррелирует с выраженностью болей [67].

У пациентов с явными рентгенологическими проявлениями первичного ОА КС без ОКМ у одной трети пациентов он обнаруживался при последующем наблюдении. У 66% обследуемых ОКМ изменялся в размерах, при этом у 50% он уменьшался или разрешался [149].

Предложено выделение нескольких групп клинических ситуаций, при которых возможно развитие ОКМ [126]. К первой группе можно отнести заболевания с явными воспалительными проявлениями, в т.ч. в виде остейта (ревматоидный артрит, спондилоартриты и др.). Вторую группу можно определить как круг метаболических (в т.ч. ишемических) поражений костной ткани, таких как вторичный и спонтанный остеонекроз, транзиторный остеопороз тазобедренного сустава и региональный мигрирующий остеопороз. Третью когорту формирует круг механического перенапряжения и травматического повреждения. Даже при таком упрощенном взгляде на ОКМ становится очевидно, что ОКМ при ОА не может быть строго отнесен ни к одному из перечисленных классов.

Вторичный остеонекроз наблюдается у относительно молодых пациентов (20-55 лет), обычно имеющих типичные факторы риска развития остеонекроза. Механизмы развития остеонекроза: увеличение количества и размеров адипоцитов, нарушение сосудистого обеспечения интра- и экстравазального генеза (алкоголизм, стероидная терапия); ухудшение «качества» собственно костной ткани вследствие генерализованного или локального остеопороза; нарушение факторов внутрисосудистого свертывания, способствующих образованию микротромбов [7]. У пациентов обычно проявляются

множественные очаги некроза в метафизарной и/или диафизарной кости.

Спонтанный остеонекроз наблюдается у пожилых пациентов (> 55 лет) без классических факторов риска остеонекроза. Наблюдается преобладание женщин с изолированным участком медиального мыщелка бедренной кости. В проспективном МРТ-исследовании среди 176 пациентов, страдающих от боли в КС спонтанный остеонекроз выявлен в 3,4% случаев. В категории лиц старше 65 лет распространенность достигла 9,4%. [136].

Наиболее понятна роль травмы в генезе ОКМ. Костные ушибы КС являются распространенным явлением и часто наблюдаются после прямого контакта, компрессионных или дистракционных травм. При ударе, сдавливающая сила непосредственно поражает кортикальную кость и рассеивается в губчатом веществе кости. Величина травмирующей силы является основным фактором, имеющим решающее значение для визуальных МРТ-изображений. В случае значительного локального удара может наблюдаться вдавленный перелом коркового слоя кости, при меньшей травмирующей силе, недостаточной, чтобы разрушить губчатую кость, возникает контузия (ушиб) костного мозга. Ушиб кости не виден как перелом на пленочных рентгенограммах или КТ [24]. Некоторые из наиболее распространенных состояний, сопровождающихся ОКМ, включают контузию кости при разрыве передней КрС и поражении латерального мыщелка бедра [69].

На МРТ травматический ОКМ обычно локализуется субхондрально и визуально связан с трабекулярными или кортикальными линиями перелома, часто их маскируя. ОКМ при травмах и ушибах обычно обратим и проходит примерно через 2–4 месяца [40].

Стресс-переломы подразделяют на усталостные и переломы в зонах субхондральной костной недостаточности. Усталостный перелом развивается вследствие многократной перегрузки нормальных костных структур. В отличие от этого, переломы в зонах субхондральной костной недостаточности возникают спонтанно в патологически измененных костных тканях (например, остеопоретические кости), без каких-либо травм или перегрузок [143].

Гистологическое исследование поврежденной субхондральной кости при травматическом ОКМ выявляет кровоизлияния, микроразрушения костных трабекул, клеточные и сосудистые аномалии, которые переходят в очаговый некроз через несколько дней [73]. В связи с этим ряд авторов считает термин ОКМ несостоятельным и использует аббревиатуру повреждение костного мозга («bone marrow lesion» – BML) [113, 146].

Среди спортсменов олимпийских видов спорта наибольшая частота ОКМ надколенника выявлена у игроков по волейболе и пляжному волейболу [89].

Логично предположить появление ОКМ в результате хронической перегрузки суставов с развитием микротрещин в трабекулярной кости. При варусных коленях, неправильное расположение определяет перегрузку медиальных отделов КС и появление в них зон отека и остеонекроза [117]. В исследовании здоровой популяции зафиксировано, что гиперпронация стопы приводила повсеместно к увеличению ОКМ гомолатерального колена [154].

Была выдвинута гипотеза, что ОКМ может возникать при гипоперфузии кости и гипоксии в результате внутрикостной гипертензии из-за венозного застоя. Этот аспект согласуется с сосудистым механизмом патогенеза ОА, который предполагает, что провоспалительные и прокоагулянтные цитокины способствуют гиперкоагуляции и отеку с развитием очагового остеонекроза. Поскольку структуры находятся в контакте, эти цитокины также будут действовать на хрящ, вызывая деградацию, высвобождение антигенов и развитие синовита [74].

Высказано мнение, что ОКМ при ОА включает ряд патологических процессов, представляющих как острое травматическое повреждение, так и хроническое ремоделирование, включая медуллярный некроз, фиброз, микротрещины и врастание фиброваскулярных сосудов [117]. При гистологическом исследовании так называемая “зона ОКМ” состоит из здоровой ткани, 11% медуллярного некроза, 8% реконструированной или некротизированной трабекулярной кости, 4% медуллярного фиброза, 4% отека и 2% медуллярного кровотечения [179]. Ткань костного мозга в пределах зоны

ОКМ также характеризовалась повышенной артериолярной плотностью и измененными сосудистыми характеристиками, такими как увеличенной толщиной стенки и возрастанием коэффициента толщина стенки/просвет сосуда. Вероятно, повышенное микроповреждение костного матрикса и измененная васкуляризация при ОКМ отражают костную перегрузку и сосудистую несостоятельность. Предположительно эти изменения могут быть потенциальными целями в разработке стратегии профилактики и лечения ОА [128]. В последнее время превалирует точка зрения, что МРТ-сигналы, связанные с ОКМ, возникают при ОА из-за увеличения концентрации крови и интерстициальных жидкостей (в том числе инфильтрирующих макрофагов) в областях трабекулярных микротрещин и коллапса в костном мозге [101].

Трещины и полнослойная потеря хряща обуславливают особый механизм формирования ОКМ при ОА. Сформулирована теория интрузии (просачивания) синовиальной жидкости в субхондральную кость через трещины или изъязвления хряща с последующим развитием кистозных полостей. Была обнаружена сильная и значимая ассоциация кистовидной перестройки с ОКМ в том же субрегионе со значительно меньшей ролью полнослойной потери хряща [51]. Содержащаяся в синовиальной жидкости молочная кислота «растворяет» костную ткань с вымыванием фосфатов в синовиальное пространство. Следствием этого является образование различных кристаллов производных фосфорной кислоты, которые индуцируют синовиальное воспаление, увеличение продукции синовиальной жидкости и прогрессию ОКМ и болевого синдрома [44]. Подтверждением данной теории являются факт частой ассоциации ОКМ с поздними стадиями ОА [26, 105].

ОКМ при ОА в зависимости от местоположения подразделяют на субхондральный и связочный тип [41]. Субхондральный ОКМ проявляется аномальными сигналами на МРТ под кальцифицированным слоем хряща и обнаруживается более, чем у половины бессимптомных людей старше 50 лет, еще чаще сопровождая старение человека и ранние стадии ОА [79].

Примерно у двух третей пациентов с ОА с ОКМ эрозии хряща возникают в

проекции зоны ОКМ на поверхность хряща, что указывает на связь между ОКМ и прогрессированием ОА [41, 140]. Это особенно четко проявляется в плато большеберцовой кости [127].

ОКМ при ОА КС коренным образом отличается от ОКМ ишемического и механического типа – это в первую очередь касается разнонаправленной его динамикой. Опубликованы данные по естественному течению ОКМ при ОА. В течение двух лет наблюдения только 20% локализаций ОКМ уменьшились или даже разрешились, тогда как увеличение зон ОКМ и появление новых локализаций отмечено у 80% больных ОА [104]. Уменьшение размера ОКМ в большеберцовой кости после 30 месяцев наблюдения было выявлено менее, чем в 1% наблюдаемых случаев ОА [86]. Отсутствие ОКМ было связано со сниженным риском потери хряща, в то время как прогрессирующие и новые очаги ОКМ ассоциировались с высоким риском потери хряща в том же субрегионе [147].

К интересным выводам пришли исследователи, наблюдавшие 251 больного ОА КС с ОКМ на протяжении двух лет. Общий размер ОКМ увеличился у 26% участников, регрессировал у 31% и оставался стабильным у 43%. Увеличение ОКМ может приводить к большей потере хряща, но регрессия не связана с уменьшением потери хряща, тогда как ни одно, ни другое не связаны с изменением клинической симптоматики [45].

Формируется мнение, что не все случаи ОКМ при ОА КС имеют непосредственное отношение к ОА. Предложено считать остеоартритным ОКМ случаи, прилегающие к суставному хрящу и не имеющие какой-либо видимой линии перелома [169].

Среди 144 больных, наблюдаемых не менее 5 лет после операций однокомпонентного эндопротезирования КС по поводу ОА медиального бедренно-большеберцового сустава (ББС), наличие и степень выраженности преоперационного ОКМ сопровождалось худшей постоперационной клинической картиной (шкала WOMAC и Forgotten Joint Score), не влияя на выживаемость [177].

1.3. Оценка возможностей влияния медикаментозного лечения на отек костного мозга

Консервативное лечение метаболического и травматического ОКМ основано на применении противовоспалительных и обезболивающих препаратов в сочетании со снижением нагрузки на пораженную конечность в течение 3-8 месяцев в зависимости от клинических симптомов и результатов рентгенологического исследования [178]. В одном исследовании было зарегистрировано отсутствие связи между потерей веса и ОКМ вовремя 16-недельной программы потери веса с помощью диетической программы. Было включено 169 пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг / м², возрастом ≥ 50 лет с наличием ОА. После 16 недель диетической программы 39 пациентов (23%) по ОКМ были классифицированы как ответчики. Размер ОКМ у 130 пациентов (77%) увеличился или остался стабильным – они были классифицированы как не ответчики. Логистический регрессионный анализ в группах, снизивших и не снизивших массу тела более, чем на 10%, не выявил связи между потерей веса и тяжестью ОКМ (ОР= 1,13 [0,39;3,28] p=0,81) [77].

Ежедневное использование трости во время ходьбы в течение 3 месяцев у 79 больных с медиальным тиббиофemorальным ОА с целью снижения нагрузки на КС не изменило величины ОКМ по сравнению с пациентами, не использующими трость [167]. Мета-анализ, проведенный с целью оценки влияния длительной лечебной физкультуры (более 6 месяцев) на состояние суставных структур у пациентов с ОА КС не обнаружил какой-либо динамики рентгенологической картины, морфологии хрящей, синовита и СВ, но выявил вероятность незначительного нарастание ОКМ в бедренной и большеберцовой кости [166].

Два дополнительных лекарства, которые были предложены для лечения ОКМ – это простаглицлин и бисфосфонаты [137].

Простаглицлин является сосудорасширяющим средством; его использование направлено на улучшение перфузии тканей с нарушением кровотока. Это также снижает проницаемость капилляров, ингибирует агрегацию тромбоцитов и снижает концентрацию свободных радикалов. Однако механизм, который

объясняет уменьшение боли при ОКМ, неизвестен. Некоторые исследования продемонстрировали эффективность простациклина для лечения ОКМ в короткие периоды наблюдения [119] со значительной динамики боли в течение первых 3-6-ти месяцев. Отмечены неудовлетворительные итоги на более поздних стадиях заболевания [88].

Бисфосфонаты ингибируют активность остеокластов, таким образом, уменьшая резорбцию кости. Их использование направлено на то, чтобы избежать коллапса субхондральной кости, возникающего в результате локальной резорбции кости, вызванной реакцией на перелом. Результаты клинических исследований противоречивы. Meier С. и соавторы [124] не наблюдали значительных различий между ибандронатом и плацебо в рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании. Изменения интенсивности ОКМ через 6 месяцев были минимальны и не отличались в группах однократной инфузии золедроновой кислоты изолированно или в сочетании с 10 мг Солу-Медрола и плацебо [30, 46].

Для изучения эффектов однократной инфузии золедроновой кислоты (5 мг/100 мл) препарат или плацебо назначались 59 больным с ОА [30]. ОКМ по МРТ-картине оценивали в исходном состоянии, через 6 и 12 месяцев. До назначения лечения оценка боли по ВАШ составила 54 мм, а средняя общая площадь ОКМ 468 мм². Снижение уровня боли по сравнению с плацебо отмечалось только в период 6 месяцев (-14,5 мм), но не регистрировалось в срок 3 и 12 месяцев. Снижение общей площади ОКМ было больше в группе золедроновой кислоты по сравнению с плацебо также через 6 месяцев (-175,7 мм², 95% ДИ от -327,2 до -24,3), как и число пациентов со значимым уменьшением размера ОКМ (39% против 18% в группе плацебо, P=0,044).

У 64 пациентов ОА с острой болью в колене (длительность < 3 мес.) изучали эффективность неридроната 100 мг (4 раза в/м в течение 10 дней) по сравнению с плацебо. Оценку клинико-рентгенологических показателей проводили исходно и через 50 дней. В группе неридроната ВАШ снижалась с 59 до 15,6 мм и оставалась неизменной в группе плацебо. Значимые улучшения по сравнению с плацебо были обнаружены для большинства других показателей боли и качества

жизни. Тяжесть поражения КС по шкале Whole Organ Magnetic Resonance imaging Score (WORMS) достоверно уменьшалась в группе неридроната (с 6,3 до 3,7 баллов; $P = 0,01$), в то время как в группе плацебо не наблюдалось существенных изменений. Через четыре месяца после лечения 72% пациентов, получавших плацебо, возобновили прием анальгетиков или противовоспалительных препаратов, тогда как в группе неридроната таких было только 12,9% [168]. Подводя итоги этим работам следует отметить следующее: бисфосфонаты оказывают при ОА КС достаточно скромное в абсолютном значении воздействие как на ОКМ, так и на величину боли.

При целенаправленном лечении ОКМ КС и стопы (не ОА) провели сравнение результатов внутривенного введения простациклина (Иломедин[®], 10 пациентов) и бисфосфоната (Бондронат[®], 10 пациентов). Через 3 месяца и 1 год после терапевтического вмешательства было обнаружено значительное улучшение показателей WOMAC, SF-36 и ВАШ как в группе простациклина, так и в группе бисфосфоната. Также было зафиксировано отчетливое снижение ОКМ в 47% и полная регрессия в 40%. При сравнении обеих групп улучшение показателей было больше в группе простациклина, чем в группе бисфосфоната, однако разница не была существенной [34].

11 пациентов со спонтанным остеонекрозом КС получали однократную дозу 5 мг золедроновой кислоты внутривенно в сочетании с 35 мг два раза в неделю перорального алендроната в течение 16 недель. Клиническую оценку проводили до начала терапии, через 8 недель и через 16 недель наблюдения. Такая комбинированная терапия вызывает раннее облегчение боли и уменьшение ОКМ с 80% до 11,8% [29].

Внутримышечное введение терапевтической дозы бисфосфоната клодроната (200 мг ежедневно в течение 15 дней, а затем один раз в неделю в течение следующих 11,5 месяцев) с последующей поддерживающей дозой эффективно при лечении симптомного ОА КС, улучшая функциональные исходы и уменьшая боль и отек костного мозга [72].

50 больных с ОА (63 года, 74% женщины) принимали на протяжении двух

лет в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании витамин D (800 МЕ холекальциферола ежедневно) или плацебо. Результатом исследования явилась констатация факта, что витамин D не оказывает положительного влияния на ОКМ и синовиальные объемы [139].

Однократное внутрисуставное введение метилпреднизолона в дозе 40 мг с последующей 12-недельной программой физической реабилитации имело преимущество перед плацебо на 14 неделе по влиянию на ОКМ. Различия между группами составили 3,8% ($p = 0,03$). К 26 неделе различия были нивелированы (0,8%, $p = 0,65$). Авторы сделали заключение, что эти результаты являются доказательством малой силы наличия зависимости между внутрисуставным применением ГКС и динамикой ОКМ [130].

Пероральный прием 70 больными ОА хондроитин сульфата в дозе 800 мг/сутки или плацебо на протяжении 6 месяцев с последующим 6-месячным приемом хондроитина сульфата всеми больным не обнаружил статистически достоверного различия между группами по интенсивности ОКМ через 6 месяцев и выявил тенденцию к его уменьшению ($P = 0,062$) через 12 месяцев. [173]. Из 50 больных ОА II – III стадий с подтвержденным синовитом с оценкой боль по ВАШ более 40 мм и ухудшением клинического состояния более 6 месяцев 30 принимали хондроитин сульфат (Структум) по 500 мг/сутки и 20 человек – плацебо на протяжении 6 месяцев. Авторы сделали вывод, что лечение хондроитин сульфатом существенно снижает потерю объема хряща и субхондральный ОКМ. Выраженность ОКМ составила изначально в группах $1,8 \pm 2,2$ и $2,1 \pm 1,9$ баллов. В конце 6-месячного периода она составила $0,13 \pm 0,04$ и $0,80 \pm 0,01$ ($p < 0,001$), соответственно [64].

Опубликованы данные о положительном влиянии сприфермина на ОКМ в области пателло-фemorального сустава у больных с ОА КС, однако не было отмечено существенной разницы в изменениях суммарного ОКМ КС через 24 месяца наблюдения ($p > 0,05$) [148].

В ходе рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований моноклональных антител к NGF, включая танезумаб и фулранумаб,

были отмечены сообщения о серьезных нежелательных явлениях в суставах, вызванных остеонекрозом. Подавляющее большинство зарегистрированных исследователями случаев остеонекроза было расценено как быстрое прогрессирование ОА. Высказано мнение, что синдром быстрого прогрессирования ОА, связанный с хондролизом и костной деструкцией, по-видимому, является сигналом безопасности, который связан не только с увеличением дозы анти-NGF антител, но и с сопутствующей терапией НПВП [82]. Отмечено, что у пациентов, получавших танезумаб, было больше случаев полной замены сустава. За 40 недель наблюдения 8 случаев (3,5%) в группе 2,5 мг танезумаба и 16 случаев (6,9%) в группе 2,5/5 мг танезумаба, по сравнению с 4 случаями (1,7%) в группе плацебо. Различия были статистически значимыми и свидетельствовали о дозозависимом повышении частоты полной замены сустава [153, 162].

Если принять во внимание важную роль острой/хронической травмы с макро/микрповреждением кости в становлении ОКМ, то терапия данного состояния может включать репаратное (восстановительное) направление посредством применения обогащенной тромбоцитами плазмы, мезенхимальных стволовых клеток, факторов роста (?), физиотерапевтического воздействия.

Обогащенная тромбоцитами плазма включает преимущества нескольких аутологичных факторов роста, содержащихся в альфа-гранулах тромбоцитов, которые, как известно, способствуют остеогенной дифференцировке резидентных мезенхимальных стволовых клеток [176]. Проведены исследования оценки между 2 различными методами лечения: 1 субхондральная инъекция обогащенной тромбоцитами плазмы с последующей 2 внутрисуставными инъекциями того же препарата PRP с интервалом в 1 неделю по сравнению с 3 простыми внутрисуставными инъекциями. В случае субхондральных инъекций 5 мл PRP применяли как на границе бедренной, так и большеберцовой кости с хрящом, в то время как 8 мл PRP использовали для внутрисуставной доставки. Внутрисуставные инъекции при тяжелом ОА КС не приносили никакой пользы. Комбинация внутрисуставных и внутрикостных инфильтраций не имела

клинического преимущества через 2 месяца, но показала лучшие клинические результаты через 6 и 12 месяцев по сравнению с внутрисуставными инъекциями [150]. При клинической оценке одна, а еще лучше три с интервалом в неделю внутрисуставные введения обогащенной тромбоцитами плазмы были более эффективны при оценке через 12 месяцев в сравнении с инъектированием триамцинолона [123].

Сравнение применения обогащенной тромбоцитами плазмы с плацебо у пациентов с симптомным медиальным ОА КС (2-3 степень Келлгрена-Лоуренса). не выявило значимой ($p = 0,31$) пользы обогащенной тромбоцитами плазмы по сравнению с плацебо при 12-месячном наблюдении в отношении замедления прогрессирования ОКМ (24,3% против 18,9%) [38].

В эксперименте *in vivo* трансформирующий фактор роста (TGF- β 3) индуцированный стимуляцией мезенхимальных стволовых клеток полностью восстанавливал структуру хряща без имплантации ксеногенных клеток [110] указывая на то, что прочное субхондральное костное микроокружение может поддерживать регенерацию суставного хряща на всю толщину. При этом интактная субхондральная костная среда может способствовать процессу самовосстановления хряща в большей степени, чем популяция мезенхимальных стволовых клеток [28].

В единичном наблюдении три еженедельные внутрисуставные инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы с фотоактивированными лейкоцитами 65-летнему больному с ОА тазобедренного сустава привели к полной регрессии боли и значительному снижению объема ОКМ [55]. В целом, наличие ОКМ не влияет на клинические результаты внутрисуставных инъекций обогащенной тромбоцитами плазмы у больных ОА КС. В сроки 2, 6 и 12 месяцев у 80 пациентов с ОКМ наблюдалась сравнимая частота неудач и клинического улучшения после лечения обогащенной тромбоцитами плазмы по сравнению со 121 больными с ОА без ОКМ. Площадь и локализация ОКМ также не влияли на клинические исходы, однако у пациентов с более высокой выраженностью ОКМ частота неудач была выше [39]. Клинические результаты по оценке больными

были сравнимы в группах внутрисуставного введения концентрата аспирата костного мозга и тромбоцитов и при сочетании с внутрикостным введением [47].

Комбинированные субхондральные и внутрисуставные инъекции концентрата аспирата костного мозга (9 мл) имели преимущества перед изолированным внутрисуставным введением [158]. При 24-месячном периоде наблюдения динамика оценки боли по ВАШ была следующая: $6,3 \pm 1,8$ мм исходно, $3,0 \pm 1,9$ через 12 месяцев и $4,4 \pm 1,8$ при завершении ($p = 0,0001$). Рентгенологическая оценка не выявила признаков улучшения или ухудшения степени ОА. Результаты МРТ показали ухудшение краевых остеофитов и синовита на фоне значительного уменьшения ОКМ через 24 месяца ($p < 0,0005$) [102].

Внутрисуставное введение стромальной васкулярной фракции позитивно воздействовало на ОКМ у больных ОА КС по сравнению с плацебо. В сроки 0, 12 и 24 месяца длина ОКМ у 18 больных была $2,4 \pm 0,34$ мм, $1,5 \pm 0,5$ мм и $0,9 \pm 0,73$ мм. А 15 пациентов группы плацебо динамика ОКМ выглядела следующим образом: $1,9 \pm 0,74$ мм, $2,0 \pm 0,53$ мм и $2,1 \pm 0,64$ мм. Авторы отметили большую клиническую эффективность стромальной васкулярной фракции у больных с 3 рентгенологической степенью по сравнению со 2 [165].

Оценка эффективности применения ударно-волновой терапии у 82 пациентов с ОА КС была проведена в сравнении с лечением алендронатом (44 больных). Все пациенты находились под клиническим и рентгенологическим наблюдением в течение как минимум 12 месяцев. Показатели шкал ВАШ и WOMAC снизились более значительно после лечения в группе ударно-волновой терапии ($P < 0,01$) уже в течение 3 месяцев. Через 6 месяцев частота отчетливого уменьшения и полной регрессии ОКМ пораженного колена была выше в группе ударно-волновой терапии ($P < 0,01$) [102].

Подводя итоги, следует еще раз отметить, что субхондральная кость находится под слоем хряща и обеспечивает механическую и питательную поддержку хряща. Многочисленные исследования показали, что бессимптомные субхондральные поражения костного мозга проявляются раньше, чем боль при

ОА или разрушение хряща. Ненормальная механическая нагрузка приводит к увеличению оборота субхондральной кости, в то время как ангиогенез и нервная иннервация способствуют гипертрофии хондроцитов и деградации хряща. Эти процессы, в свою очередь, ускоряют ремоделирование кости и приводят к неправильной механической поддержке из-за склероза субхондральной кости, вызывая разрушение хряща.

Окончательная формулировка теории происхождения и значения ОКМ при ОА далека от завершения. Исследования ОКМ пока носят накопительный характер и необходимы для накопления знаний и созданию перспективных терапевтических подходов к ОА.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования. Дизайн исследования

Работа проводилась в период с 2017 по 2020 гг. на кафедре госпитальной терапии с курсом профпатологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Носков С. М.); на базе кафедры в поликлиническом отделении (зав. поликлиникой К.А. Кулаева) ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 3» г. Ярославля (главный врач А.А. Корнилов). Лабораторная часть исследования выполнена на базе клинико-диагностического центра ООО «Сеть» - высокоточная современная лаборатория (зав. лабораторией – О.П. Речкина)

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 67 от 18.04.2024). От всех участников было получено информированное согласие на проведение клинико-инструментального исследования и взятие образцов крови.

Результаты работы основаны на наблюдении за 123 пациентами с достоверным диагнозом остеоартрита коленных суставов I-III рентгенологических стадий. Диагностика ОА КС осуществлялась на основе критериев Американской ревматологической ассоциации [31]. При определении рентгенологической стадии заболевания использовали классификацию по J.A. Kellgren и J.S. Lawrense. Согласно рабочей классификации ОА различали первичный и вторичный ОА [56]. В исследование включены пациенты только с первичным ОА.

Критерии включения больных в исследование:

- пациенты в возрасте от 42 до 75 лет с наличием клинически выраженного достоверного первичного ОА КС;
- боль в суставах по ВАШ не менее 40 мм;
- неизменная доза лекарственной терапии за 10 дней до включения в исследование;
- отсутствие внутрисуставных вливаний ГКС в течение 3 месяцев до включения в исследование;

- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения из исследования:

- 0 и 4 рентгенологическая стадия гонартроза по Келлгрэн-Лоуренс;
- другие ревматические заболевания;
- тяжелая соматическая патология, способная повлиять на результаты исследования;
- неадекватность оценки своего состояния, психические расстройства;
- беременность и лактация;
- психические расстройства.

В одномоментное исследование было включено 123 пациента, из которых 80 с ОКМ КС вошли в наблюдательную шестимесячную часть. Первоначально все исследованные пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия выявляемости ОКМ при МРТ исследовании КС: ОА + ОКМ – 98 чел. (79,7%), ОА без ОКМ – 25 чел. (20,3%). Среди обследованных пациентов преобладали женщины – 112 (91,1%), мужчин было 11 (8,9%). Средний возраст больных на момент включения в исследование составил для группы ОА с отсутствием ОКМ $56,4 \pm 8,2$ лет, для ОА+ОКМ – $62,0 \pm 8,9$ года. Длительность заболевания ОА в этих группах соответствовала $5,5 \pm 4,6$ и $7,6 \pm 6,6$ лет соответственно.

Клиническая характеристика больных ОА коленных суставов, на момент их первичного обследования представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Основные клинико-демографические характеристики исследуемых групп пациентов в остеоартрозом коленных суставов

Показатели	Всего	ОА с ОКМ	ОА без ОКМ
Число больных, абс.	123	98	25
Пол: женщины, абс. (%)	112 (91,1)	89 (79,7)	23 (20,5)
мужчины, абс. (%)	11 (8,9)	9 (8,8)	2 (18)
Средний возраст, лет, $M \pm \delta$	$61,3 \pm 8,5$	$62,0 \pm 8,9$	$56,4 \pm 8,2$
Индекс массы тела, $кг/м^2$, $M \pm \delta$	$31,2 \pm 4,7$	$31,7 \pm 5,2$	$30,3 \pm 4,1$

Степень ожирения: М±δ	2,3±0,7	2,5±0,6	2,3±0,7
Норма и избыток массы, абс. (%)	12 (9,8)	5 (5,1)	7 (28)
1, абс. (%)	58 (47,2)	41(41,8)	17 (68)
2, абс. (%)	53 (43)	52(53,1)	1 (4)
Длительность заболевания	7,9±6,17	7,6±6,6	5,5±4,6
Рентгенологическая стадия: М±δ	2,4±0,6	2,5±0,5	2,3±0,7
1, абс. (%)	33 (27)	16 (16)	17 (68)
2, абс. (%)	65 (53)	58 (59)	7 (28)
3, абс. (%)	25 (20)	24 (25)	1 (4)
Сопутствующая патология: абс. (%)			
ГБ	106 (86,2)	86 (87,7)	20 (80)
ИБС	26 (21,1)	20 (20,4)	6 (24)
СД II тип	67 (54,4)	56 (57,1)	11(44)
Заболевания ЖКТ	56 (45,5)	47 (47,9)	9 (36)
Заболевания щитовидной железы	27 (21,9)	21 (21,4)	6 (24)
Варикозная болезнь вен ног	57 (46,3)	47 (47,9)	10 (40)
Дегенеративная болезнь позвоночника	98 (79,7)	80 (81,6)	20 (72)

На момент включения в исследование 58 больных (72,5%) были нативны относительно лекарственной терапии. В остальных случаях пациенты принимали по требованию при наличии интенсивных ночных болей парацетамол 0,5 г в сутки (8 больных – 10%) или мелоксикам 7,5 мг в сутки (14 больных – 17,5%).

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования

Проведение клинического осмотра больных осуществлялось по общепринятым методическим подходам и включало:

1. Сбор анамнеза: уточнение длительности заболевания, характера его течения, наличия или отсутствия синовита и частоты его рецидивирования; применяемое ранее локальное лечение и его эффективность; потребность в приеме НПВП, препаратов терапии замедленного действия, профессиональная деятельность, характер механической нагрузки, травмы, сопутствующие

заболевания и другие данные.

2. Антропометрические данные: рост, масса тела, ИМТ. Степень нарушения массы тела оценивалась по индексу массы тела (ИМТ=отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат). Согласно классификации ожирения по рекомендациям ААСЕ/АСЕ (Американская Ассоциация Клинических Эндокринологов/ Американская Коллегия Эндокринологов) от 2014 года все пациенты с избыточным весом соответствовали 1 стадии ожирения.

3. Объективный локальный осмотр в области исследуемого коленного сустава для оценки выраженности болевого синдрома, наличия синовита и функциональной активности суставов. Фиксировали значения интенсивности боли по ВАШ (от 0 до 100) днем во время движения и ночью в покое. Оценка боли, скованности и физической функции в целевом коленном суставе по опроснику WOMAC в баллах.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Исследование лабораторных показателей крови проводились в лицензированных учреждениях: диагностический центр «Медицинский инновационный комплекс «МедИнКом» (директор – д.м.н., профессор А.А. Баранов), клиническо-диагностическая лаборатория (зав. лабораторией – А.Ю. Цветкова) ГБУЗ ЯО «КБ №3» (главный врач – А.А. Корнилов).

Среди лабораторных параметров, отражающих хроническое воспаление, оценивали концентрацию hs-СРБ (референсные значения: 0 – 1 мг/л) и отношение нейтрофилы/лимфоциты (нормальными считали значения 1,76(0,83;3,92)) при использовании гематологического анализатора Mindray

ВС-5000). Учитывали данные о том, что hs-СРБ > 3 мг/л является значимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний [122], зависимым от гендерных различий [56], а отношение нейтрофилы/лимфоциты отражает системные иммунные нарушения [157, 161].

Для оценки параметров костного метаболизма исследовали два плазменных

показателя метаболизма костной ткани: показатель формирования костного матрикса PINP (N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа) и СТХ-I — С-концевой телопептид коллагена типа I, опосредованный катепсином К и поступающий только из костной ткани (СТХ-I, Бета-CrossLaps). В качестве показателя суммарной репаративной функции организма анализировали уровень в крови тромбоцитарного фактора PF-4. Использовали следующие коммерческие наборы для иммуноферментного анализа: ELISA Kit for Cross Linked C-Telopeptide Of Type I Collagen (СТХ-I), ELISA Kit for Procollagen I N-Terminal Propeptide (PINP), ELISA Kit for Platelet Factor 4 (PF4) производства Cloud-Clone Corp, ELISA Kit for Human high sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) производства Cusabio Biotech.

2.2.3. Инструментальные методы исследования

МРТ-исследование всем 123 пациентам было проведено однократно и 80 больным с ОКМ дважды с интервалом в шесть месяцев. МРТ коленных суставов осуществлялось в ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина» на высокопольном компьютерном томографе Siemens Magnetom Avanto Tim 1,5 Тесла в трех режимах T1, T2 и PD и трех проекциях с жироподавлением в положении лежа на спине дважды с интервалом в шесть месяцев. Оценку ОКМ проводили по измерению областей пониженной интенсивности сигнала на T1-взвешенной МРТ с соответствующей областью повышенной интенсивности сигнала на T2-взвешенной МРТ и выражали в см². Анализировали 4 показателя ОКМ: два количественных (факт наличия и количество очагов) и 2 количественных (вычисляемые программным обеспечением томографа суммарная площадь и площадь, с поправкой на плотность отека). ОКМ подразделяли на небольшой (до 1 см²), умеренный (от 1 см² до 10 см²) и выраженный (более 10 см²). Динамику ОКМ оценивали по изменению абсолютных значений. Оценка суставного хряща проводилась количественно по глубине поражения: 0 – нормальная толщина

(толщина хряща 3 и более мм), 1 – толщина от 3 до 2 мм, 2 – от 2 до 1 мм, 3 – менее или равно 1 мм в зоне наибольшей дегенерации. Степень повреждений передней и задней КрС была в градации: 0 – целая связка, 1 – поврежденная. Оценка повреждений менисков включала следующие значения: 0 – интактный; 1 – краевой горизонтальный или радиальный разрыв; 2 – разрыв без смещения; 3 – разрыв со смещением фрагмента; 4 – полный разрыв мениска. Состояние СО оценивали качественно как невизуализируемую (нормальную) – 0 или уплотненную – 1. СВ характеризовали полуколичественно: 0 – физиологическое количество синовиальной жидкости, 1 (легкий) – выпот в ретропателлярном пространстве, 2 (умеренный) – с легким выбуханием надколенниковой сумки, 3 (выраженный) – с наличием растяжения капсулы [131,144].

Для верификации диагноза учитывались данные предшествующего рентгенологического и ультразвукового исследования коленных суставов.

2.3. Статистические методы

Статистическую обработку проводили с применением программы Statistica 10. Количественные переменные при правильном распределении описывали в виде количества случаев в группе, среднего арифметического в виде M для таблиц и μ для графиков, стандартного отклонения (SD). Для определения центральной тенденции выборки вычисляли медиану (Me) с 25-ными и 75-ными перцентилями. Качественные переменные представлены абсолютными и относительными частотами (процентами). За уровень достоверной значимости различий принимали $p < 0,05$. В математическом анализе использовали t-критерий Стьюдента и непараметрических методы Вилкоксона, Манн-Уитни, Краскела-Уоллиса, Пирсона (χ^2) [2,5].

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ВЫРАЖЕННОСТИ ОТЕКА КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

3.1. Влияние гендерного фактора, возраста и ожирения на отек костного у больных с остеоартритом коленных суставов

Среди больных ОА явно преобладали женщины. Мужчин в группе было 11 (8,9%), женщин – 112 (91,1%).

В целом по группе выявляемость ОКМ составила 79,7%. У мужчин ОКМ был обнаружен в 81,8%, у женщин – в 79,5% ($P > 0,05$).

Средний возраст в группе без ОКМ был $56,4 \pm 8,2$ года. Группа с ОКМ была почти на 4 года старше – $62,0 \pm 8,9$ лет ($p < 0,005$). Основные различия коснулись 5 возрастной декады. В этом возрасте ОКМ был выявлен только у 45% больных, тогда как в более возрастных декадах он присутствовал более, чем у 80% пациентов (Хи-квадрат 14,56, $P < 0,001$). Структуру различий мы можем наблюдать на Рисунке 3.1.

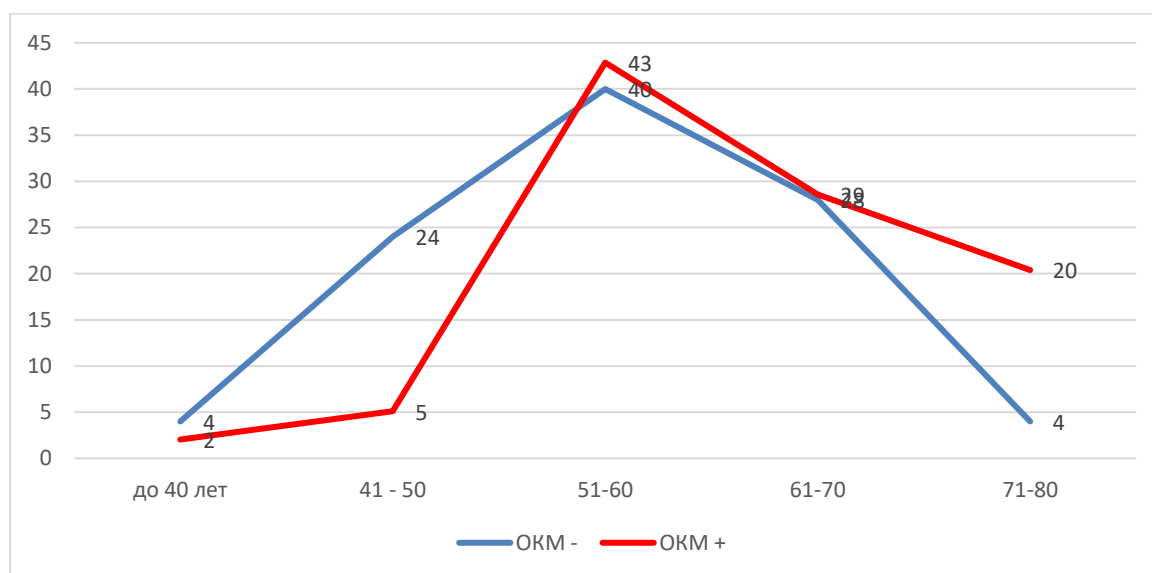


Рисунок 3.1 – Частотные диаграммы возраста при ОА без и с наличием ОКМ (%)

Представленные данные можно интерпретировать как отсутствие гендерной зависимости в выявляемости ОКМ при ОА, тогда как наибольший прирост его наличия отмечается на 4 и 5 возрастной декаде, достигая 80% (Рисунок 3.2).

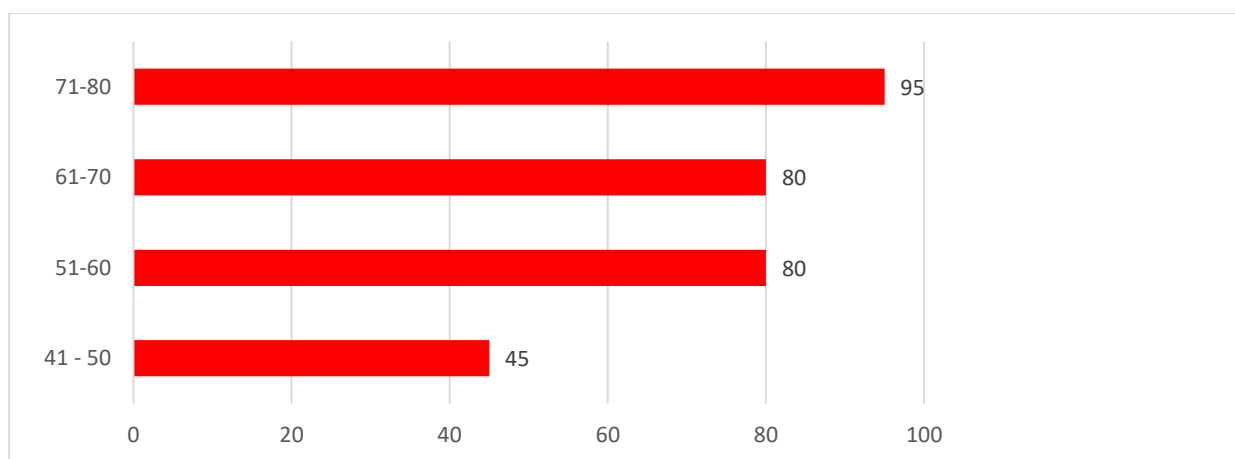


Рисунок 3.2 – Выявляемость ОКМ на разных возрастных декадах больных ОА (%)

Длительность заболевания и выявляемость ОКМ при разной длительности остеоартрита в группах больных без ОКМ и с ОКМ (Рисунки 3.3, 3.4) составила $5,5 \pm 4,6$ и $7,6 \pm 6,6$ лет ($t=6,3$, $p < 0,0001$). Различия в основном были обусловлены разным процентом лиц со стажем заболевания до 5 лет среди пациентов без ОКМ (72%) и с ОКМ (50%) (Хи-квадрат 10,1, $p < 0,001$).

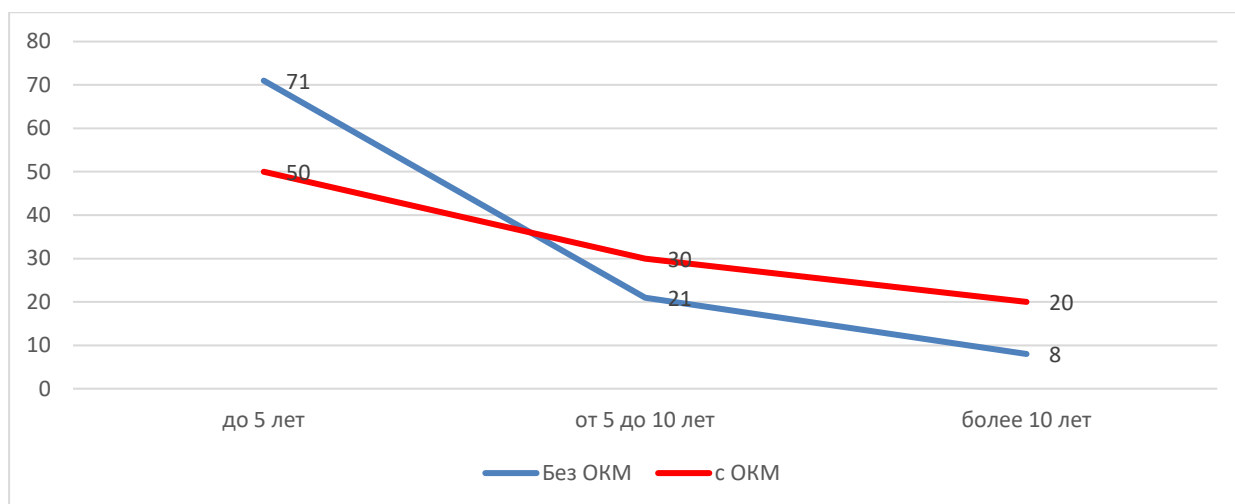


Рисунок 3.3 – Частотные диаграммы длительности ОА без и с наличием ОКМ (%)

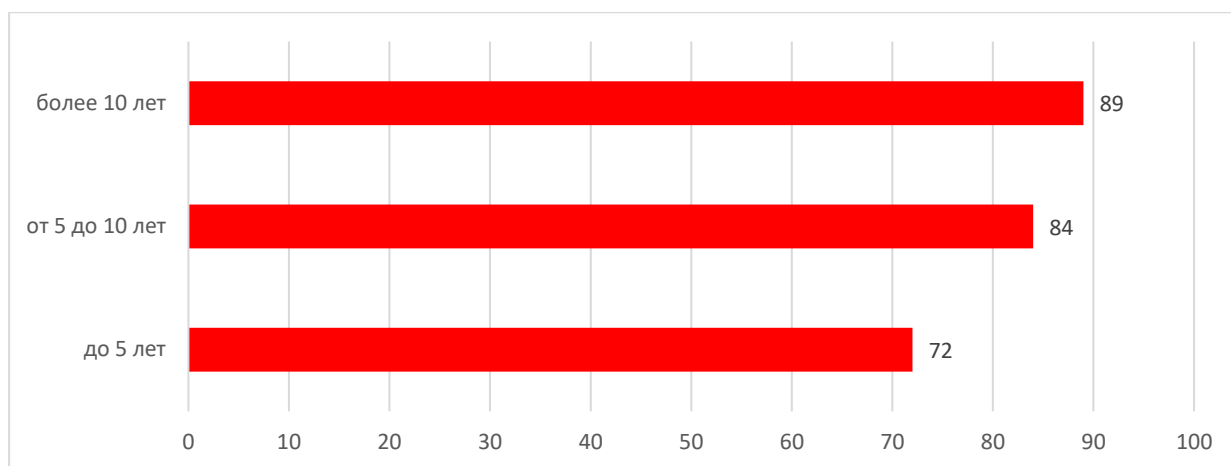


Рисунок 3.4 – Выявляемость ОКМ при разной длительности заболевания больных при ОА (%)

Средний индекс массы тела у больных без и с ОКМ был сравним: $30,3 \pm 4,1$ и $31,7 \pm 5,2$ ($t=1,22$, $p=0,22$). Вместе с тем кривые распределения частот ОКМ при различных ИМТ, представленные на Рисунке 3.5, различались за счет меньшего числа пациентов с ОКМ при избыточной массе тела (Хи-квадрат = 8, $P=0,005$) и большего их большего при II и III степени ожирения (Хи-квадрат = 6,05, $P=0,04$).

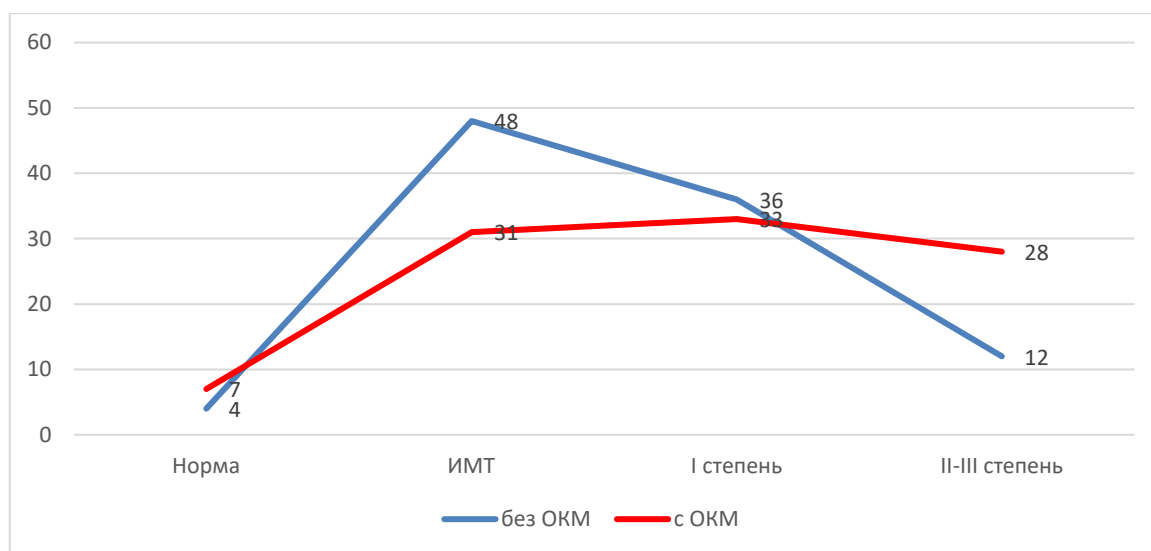


Рисунок 3.5 – Частотные диаграммы ИМТ у больных без и с наличием ОКМ (%)

Выявляемость ОКМ (Рисунок 3.6) возрастала в градации от нормальной и избыточной массы тела (74%) к ожирению I степени (78%) и к ожирению II-III степени (90%) (Хи-квадрат = 8,7, $P=0,03$).

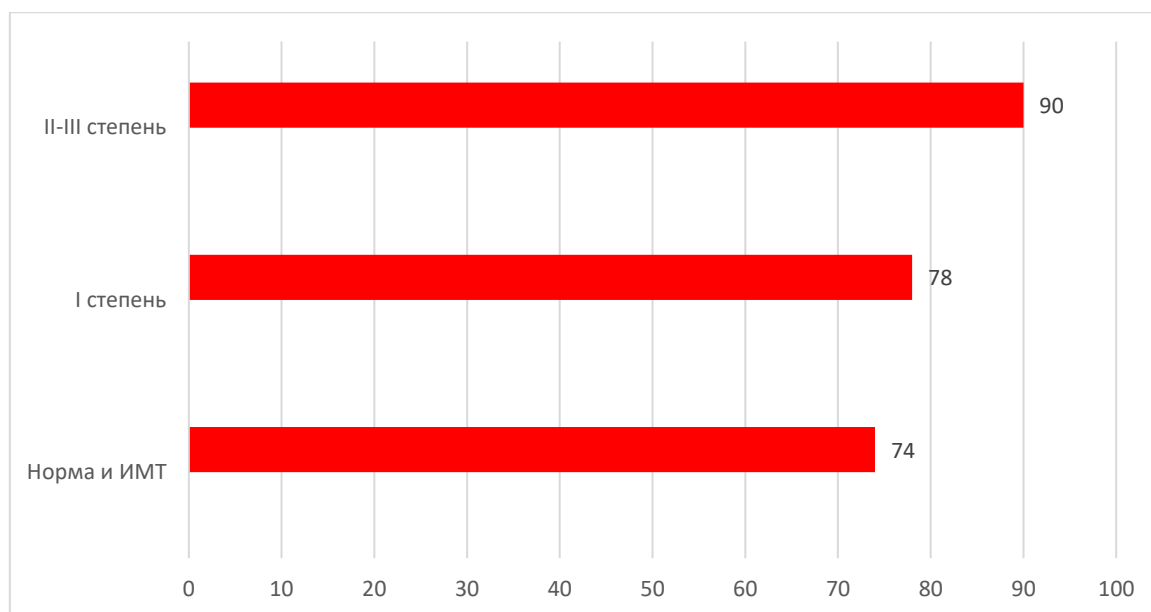


Рисунок 3.6 – Выявляемость ОКМ при разном ИМТ у больных при ОА (%)

Таким образом частота обнаружения ОКМ при ОА зависит от двух временных факторов (возраст и длительность течения заболевания) и степени ожирения пациентов.

3.2. Анализ зависимости артралгического синдрома от отека костного мозга

В соответствие с критериями включения для анализа было отобраны больные ОА с болевым синдромом выше 40 мм во ВАШ. У пациентов без ОКМ средняя величина ВАШ составила 58 [53;63] мм, у больных с ОКМ – 64 [56;70] мм. Различия между группами достоверны по критерию Манн-Уитни ($Z=2,12$, $P=0,034$).

Как видно на Рисунке 3.7 у больных без ОКМ преобладали больные с ВАШ от 40 до 60 мм, тогда как в группе с ОКМ – пациенты с ВАШ более 61 мм (Хи-квадрат = 8,82, $P=0,03$).

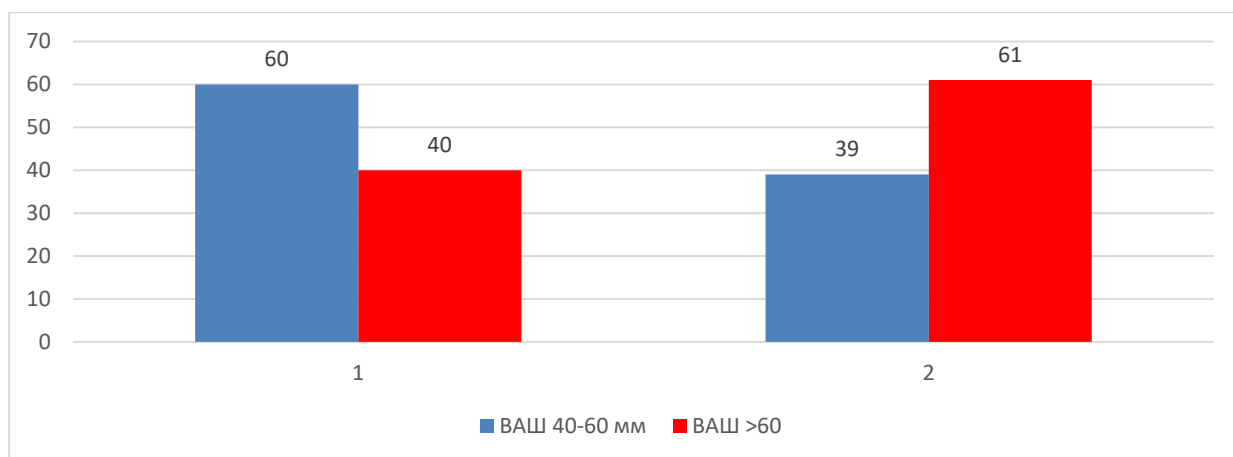


Рисунок 3.7 – ВАС у больных без (1) и с наличием (2) ОКМ (%)

Выявляемость ОКМ у больных ОА с оценкой боли по ВАС от 40 до 60 мм (Рисунок 3.8) составила 69%, тогда как у больных с ВАС более 61 она достигла 84% (Хи-квадрат = 6,26, P=0,01).

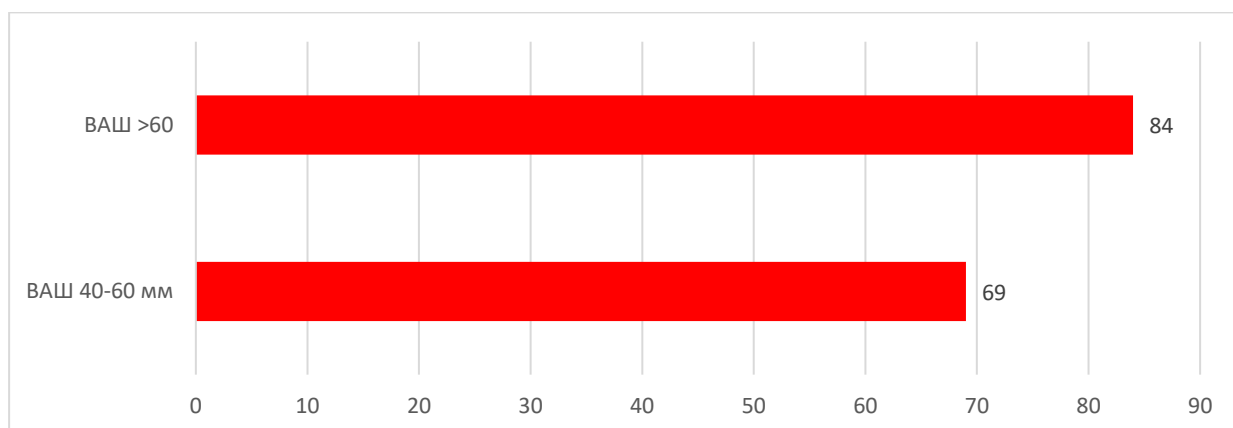


Рисунок 3.8 – Выявляемость ОКМ при разном уровне ВАС у больных при ОА КС (%)

Итак, у больных с ОА наличие ОКМ ассоциировалось с большей величиной боли по ВАС, интенсивная боль с оценкой по ВАС более 61 мм чаще встречалась у больных с ОКМ, а выявляемость ОКМ у пациентов с болью выше 61 мм была на 15% выше, чем при боли от 40 до 60 мм.

Явной зависимости наличия ОКМ с величиной шкалы WOMAC не выявлено. Выявляемость ОКМ нарастала от 76% при WOMAC 30-39 баллов до 88% и 90% при значениях индекса WOMAC 40-49 и 50-59 баллов. При

дальнейшем нарастании WOMAC наблюдалось уменьшение частоты обнаружения ОКМ до 62% (Рисунки 3.9, 3.10).

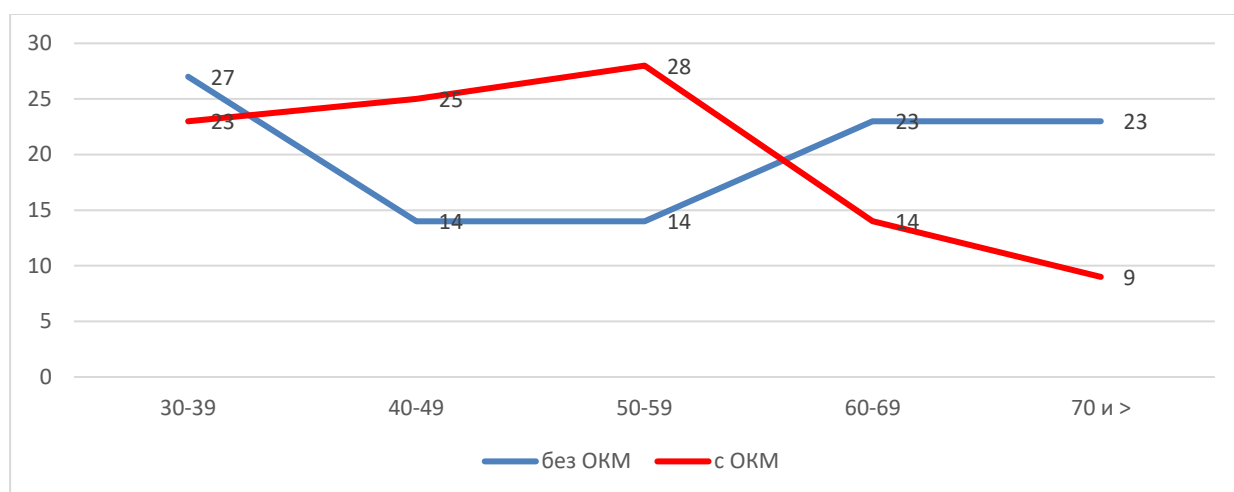


Рисунок 3.9 – Частотные диаграммы WOMAC у больных без и с наличием ОКМ (%)

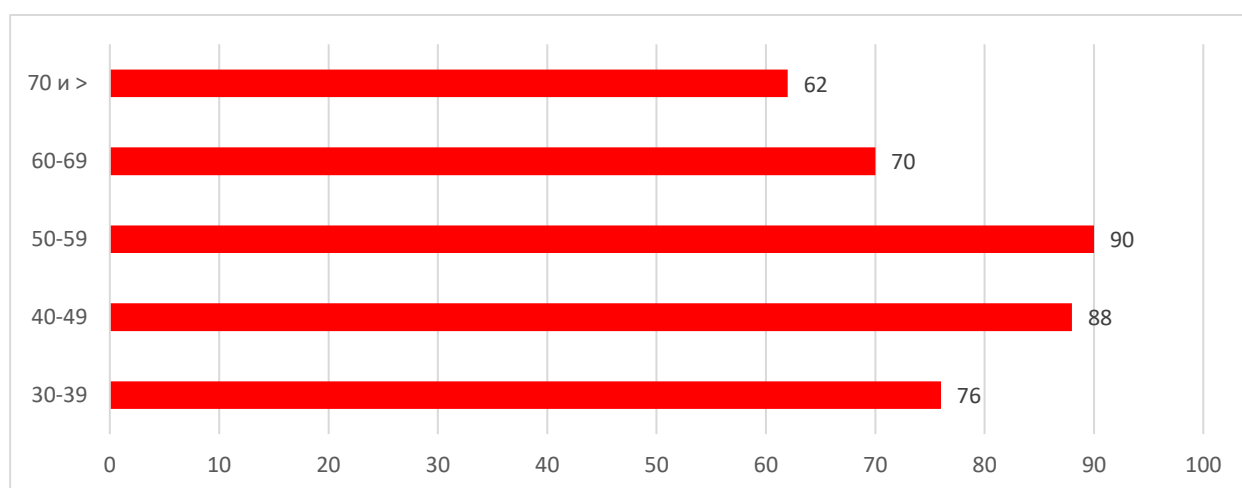


Рисунок 3.10 – Выявляемость ОКМ при разной величине WOMAC у больных с ОА (%)

3.3. Оценка взаимосвязи отека костного мозга и лабораторных показателей хронического воспаления и метаболизма костной ткани

В Таблице 3.1 приведены данные о концентрации hs С-РБ в крови при ОКМ.

Таблица 3.1 – Концентрация hs-СРБ в крови в зависимости от величины ОКМ

Значения	hs-СРБ (мг/л)	Критерий Манн-Уитни
1 - ОКМ до 1 см ²	1,5 [0,46; 2,9]	1-2 NS
2 - ОКМ от 1 до 10 см ²	1,75 [0,6; 4]	1-3 NS
3 - ОКМ более 10 см ²	1,3 [0,7; 1,9]	2-3 NS

Как следует из приведенных данных концентрация hs С-РБ в крови 73 больных ОА не имела достоверных различий в зависимости от площади ОКМ.

На Рисунке 3.11 показано процентное распределение лиц с повышением hsСРБ>3 мг/л среди пациентов с различными величинами ОКМ на МРТ. При минимальном у умеренном отеке (до 10 см²) выявляемость повышенного hs- СРБ была сравнима и составила 22% - 25%. Среди больных с ОКМ более 10 см² лиц с hs-СРБ > 3 было 6,2% (Chi квадрат = 13,8, P=0,002).

Индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам рядом авторов предлагается в качестве метки патологического процесса при различных состояниях организма, начиная от метаболического синдрома и завершая органной недостаточностью в условиях реанимационных отделений.

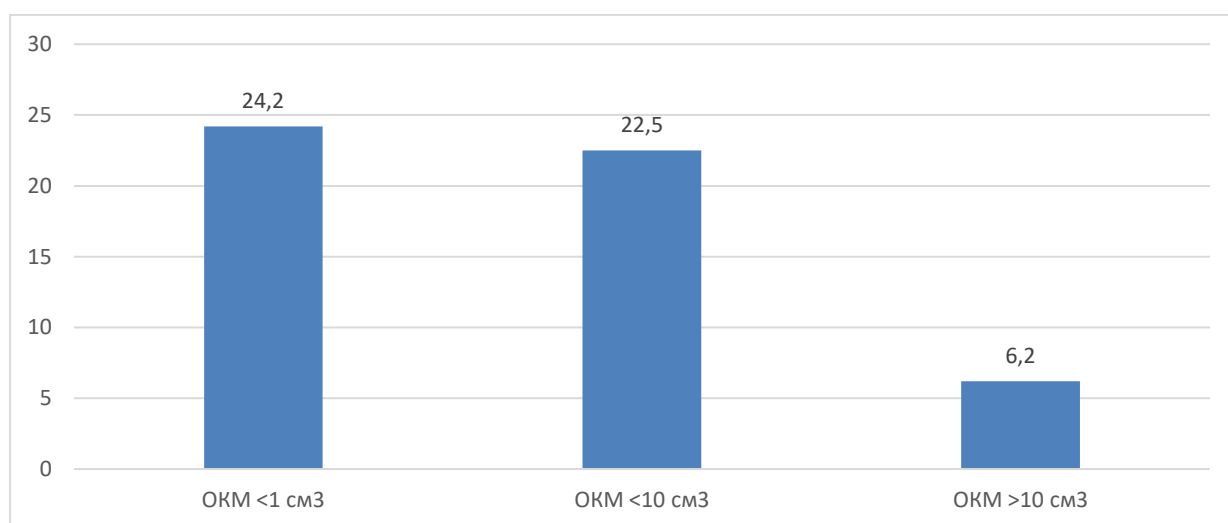


Рисунок 3.11 – Процент лиц с повышением СРБ > 3 мг/л в зависимости от площади ОКМ

Индекс нейтрофилы/лимфоциты у пациентов без ОКМ равнялся 1,74 [1,35; 1,89] и 1,8 [1,44; 2,10] у пациентов с ОКМ. Достоверные различия между группами отсутствовали ($Z=-0,95$, $P=0,33$). Не найдено также различий между группами с различными величинами ОКМ.

Следующему анализу были подвергнуты два плазменных показателя метаболизма костной ткани: показатель формирования костного матрикса PINP (N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа) и СТХ-I — С-концевой телопептид коллагена типа I, опосредованный катепсином K и поступающий только из костной ткани (СТХI, Бета-CrossLaps). В исследование было включено 55 женщин в возрасте от 37 до 80 лет.

В Таблице 3.2 представлены данные о N-терминальном пропептиде проколлагена 1-го типа у больных ОА при различных величинах ОКМ.

Таблица 3.2 – Концентрация PINP в крови в зависимости от площади ОКМ

Значения	N, Возраст,	PINP (нг/мл)	Критерий Манн-Уитни
1 - ОКМ до 1 см ²	23 60[56;63]	67,6[52,2;87,6]	1-2 $Z=0,07$, NS
2 - ОКМ от 1 до 10 см ²	10 62,5[56;70]	65,2[48,7;90,4]	2-3 $Z=0,73$, NS
3 - ОКМ более 10 см ²	22 68,5[59;71]	73,1[57,1;88,6]	1-3 $Z=0,96$, NS

Уровень PINP в крови у пациентов с ОКМ был одинаковым в сравниваемых группах. Процент лиц со значениями PINP превышающими референсные значения (женщины в пременопаузе > 58,6 нг/мл, женщины в постменопаузе > 73,8 нг/мл) в трех группах с различными величинами ОКМ составил 39%, 40% и 60%. Различия между группами с площадью ОКМ до 1 см² и до 10 см² отсутствовали. Лиц с ОКМ более 10 см² было достоверно больше (Хи-квадрат = 8,0 $P=0,005$). Однако, возможно это связано с большим возрастом в группе ОКМ более 10 см² ($Z=2,18$, $P=0,03$). Поэтому можно сделать заключение, что концентрация N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа у больных ОА практически не зависит от наличия и распространенности ОКМ.

В Таблице 3.3 представлены данные о маркере костной резорбции бета

Cross Laps у больных ОА при различных размерах ОКМ.

Таблица 3.3 – Концентрация СТХІ в крови в зависимости от величины ОКМ

Значения	СТХІ (нг/мл)	Критерий Манн-Уитни
1 - ОКМ до 1 см ²	0,73[0,52;0,78]	1-2 Z=1,27, NS
2 - ОКМ от 1 до 10 см ²	0,72[0,67;0,99]	2-3 Z=0,95, NS
3 - ОКМ более 10 см ²	0,86[0,72;1,08]	1-3 Z=3,25, P=0,01

Медианные значения плазменных концентраций СТХІ не различались у пациентов между 1 и 2 группой и 2 и 3 группой. Однако, различия между больными с минимальным отеком или его отсутствием и лицами с размером ОКМ более 10 см² были существенными (17,8%).

Процент лиц со значениями PINP превышающими референсные значения (женщины < 0,95 нг/мл) в трех группах с разными величинами ОКМ составил 4,4%, 20% и 36,4%. Различия между группами с размерами ОКМ до 1 см² и до 10 см² были достоверным (Хи-квадрат=12,1, P=0,005), как и между группами 1 и 3 (Хи-квадрат=32, P=0,000) и 2 и 3 (Хи-квадрат=12,1, P=0,005). Лиц с площадью ОКМ более 10 см² было достоверно больше (Хи-квадрат = 6,35 P=0,012).

Таким образом выраженный ОКМ при ОА КС сопровождался увеличением концентраций маркера костной резорбции при отсутствии существенных изменений со стороны маркера формирования костного матрикса.

Следующим фрагментом исследования было изучение концентрации PF-4 в зависимости от ОКМ.

У 31 больного ОА концентрация PF-4 в крови (2,23 [1,74; 5,53] пк/мл) была достоверно ниже, чем у 14 здоровых людей контрольной группы (2,77 [2,15; 2,88] пк/мл) (Z=-2,04, P=0,04).

Распределение медианных концентраций PF-4 в крови в зависимости от интенсивности ОКМ КС представлено на Рисунке 3.12. Уровень PF-4 при площади ОКМ более 10 см² (2,08 [1,66; 2,39] пг/мл) был достоверно ниже, чем у пациентов с показателем ОКМ менее 10 см² (2,58 [2,14; 2,90] пк/мл) (Z=2,07, P=0,04). Концентрация PF-4 при площади ОКМ менее 1 см² (2,8[2,23;3,03] пк/мл) была достоверно выше, чем у всех других пациентов с большими изменениями (2,16

[1,75; 2,4] пг/мл) ($Z=2,08$, $P=0.04$). Коэффициент корреляции Спирмена между концентрацией PF4 и площадью ОКМ составил $R=-0,53$ ($P<0,05$).

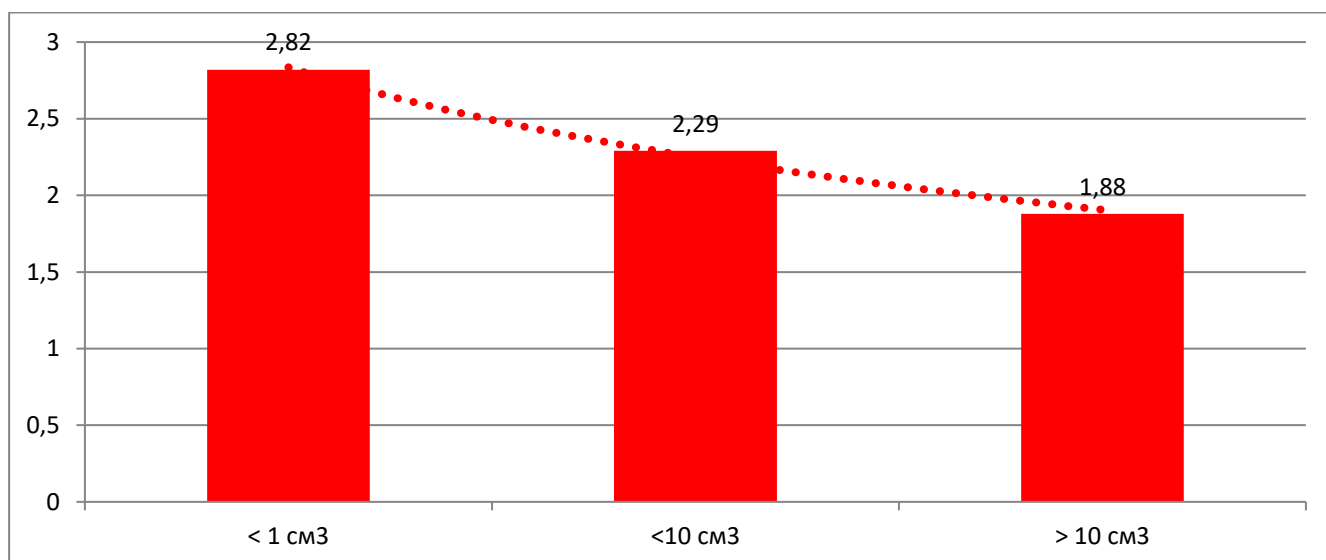


Рисунок 3.12 – Распределение концентраций PF4 при различных площадях ОКМ (пг/мл)

Таким образом, у больных ОА с ОКМ отмечается снижение PF-4, протекающее параллельно с нарастанием размеров ОКМ.

Данные лабораторного исследования указывают на отсутствие четкой зависимости между ОКМ и показателями хронического воспаления. Показано наличие костной резорбции, нарастающей при увеличении массивности ОКМ. Тромбоцитарный компонент не вовлечен в ОКМ при ОА, более того выявлена функциональная тромбоцитарная недостаточность, возможно играющая роль в недостаточной активности восстановительных процессов в костной ткани.

ГЛАВА 4. СООТНОШЕНИЕ ОТЕКА КОСТНОГО МОЗГА С ДЕГРАДАЦИЕЙ ХРЯЩА КОЛЕННОГО СУСТАВА

4.1. Отек костного мозга и состояние хряща бедренно-большеберцового сустава при остеоартрите

На Рисунке 4.1 показано, что у больных без ОКМ преобладали пациенты с I стадией ОА – 68% (Хи-квадрат =25,6, P=0,000), тогда как среди больных с ОКМ их число было минимальным – 16% (Хи-квадрат =44,4, P=0,000). Различия между группами достоверные (Хи-квадрат =55,5, P=0,000).

Среди больных с ОКМ преобладали пациенты со II стадией – 59% (Хи-квадрат =6,5, P=0,01). При этом процент таких больных в группе без ОКМ был меньше и составил 28% (Хи-квадрат =19,5, P=0,000).

Пациенты с III рентгенологической стадией также значительно чаще (25% и 4%) встречались у больных с ОКМ (Хи-квадрат =17,8, P=0,000).

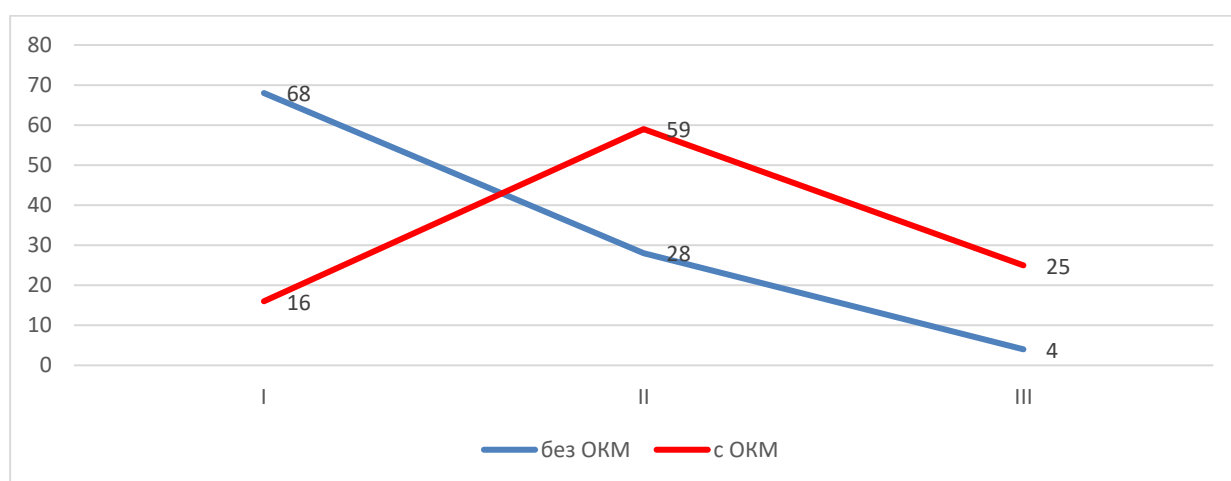


Рисунок 4.1 – Частотные диаграммы R-стадии у больных без и с наличием ОКМ
(%)

На Рисунке 4.2 продемонстрировано нарастание частоты встречаемости ОКМ от I стадии (39%) до 85% и 95% при II и III стадиях ОА (Хи-квадрат =44,9, P=0,000).

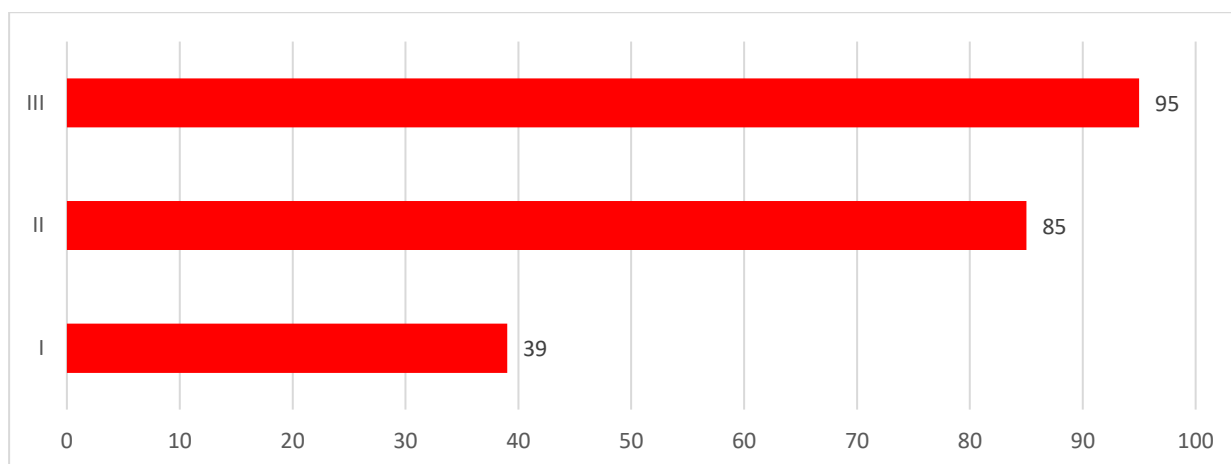


Рисунок 4.2 – Выявляемость ОКМ при разных R-стадиях у больныхс ОА (%)

Итак, ОКМ является характерной чертой ОА, начиная со II стадии, встречаясь более, чем у 85% больных. Но и при I стадии ОА встречаемость ОКМ достигала почти 40% (Хи-квадрат =9,7, P=0,02).

Обращает на себя внимание тот факт, что графики распределения выявляемости ОКМ в группах различного возраста (Рисунок 3.2) и при различных рентгенологических стадиях (Рисунок 3.10) практически тождественны.

По данным МРТ-исследования остеофиты выявлялись у 20% больных без ОКМ и у 82% пациентов с ОКМ (Хи-квадрат =76,9, P=0,000). Влияние фактора влияния наличия остеофитов на величины ОКМ было достоверным (F=13,2, P=0,0000).

У наблюдаемых больных при МРТ обследовании сужение суставной щели было выявлено в 87,6%. В 12,4% наблюдений сужение суставной щели отсутствовало. Встречаемость ОКМ в суставах без сужение суставной щели составила 53%. В группе с сужением суставной щели случаев с ОКМ было достоверно больше - 84% (Хи-квадрат =22,2, P=0,000).

На частоту выявления ОКМ (Рисунки 4.3 и 4.4) не влиял характер сужения: медиальной или латеральной стороны ББС (84% и 86%, P> 0,05).

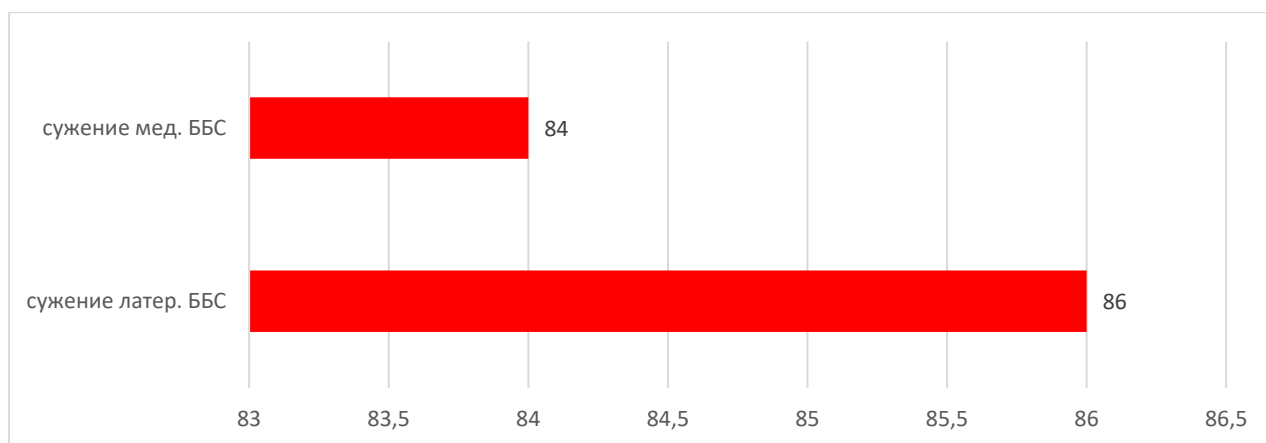


Рисунок 4.3 – Выявляемость ОКМ при сужении медиальной и латеральной суставной щели (%)

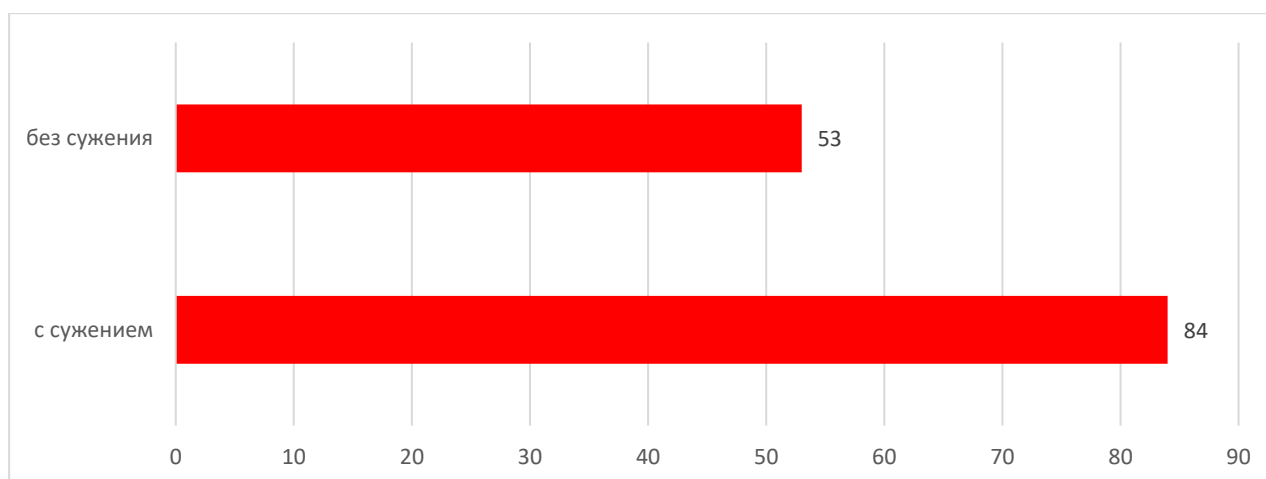


Рисунок 4.4 – Выявляемость ОКМ при при нормальной и суженной суставной щели(%)

На Рисунках 4.5 и 4.6 показано распределение больных с разной толщиной хряща бедренной и большеберцовой кости медиальной части ББС.

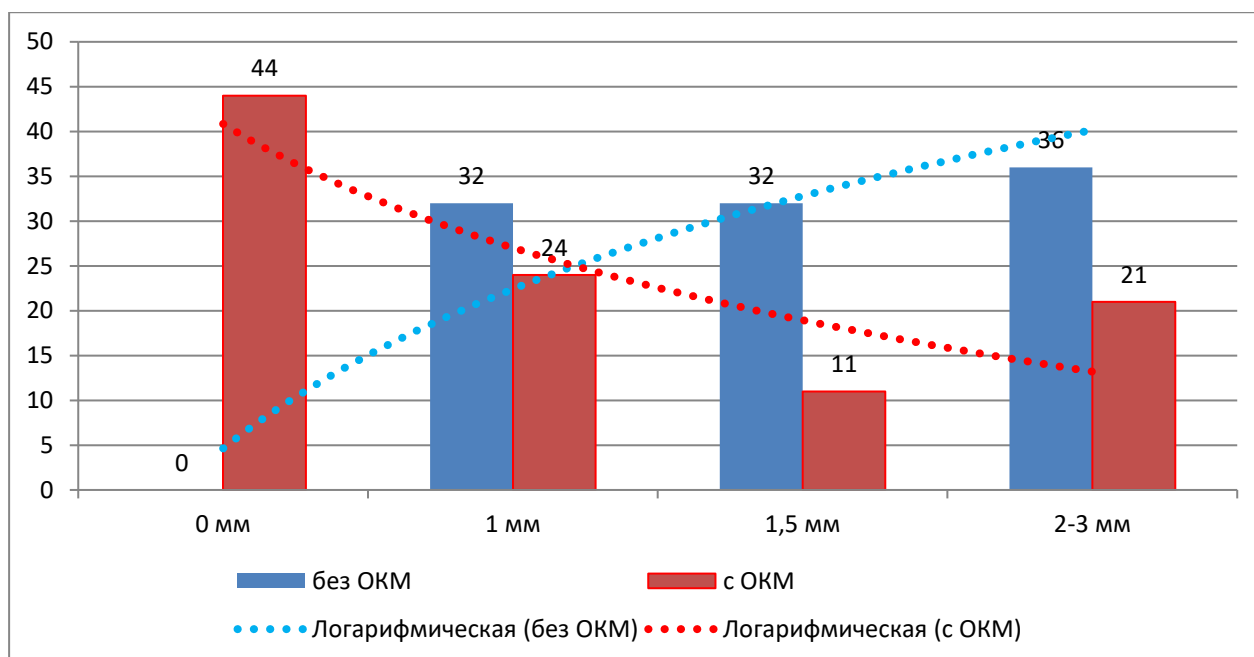


Рисунок 4.5 – Распределение больных по толщине хряща бедренной кости медиальной части ББС (%)

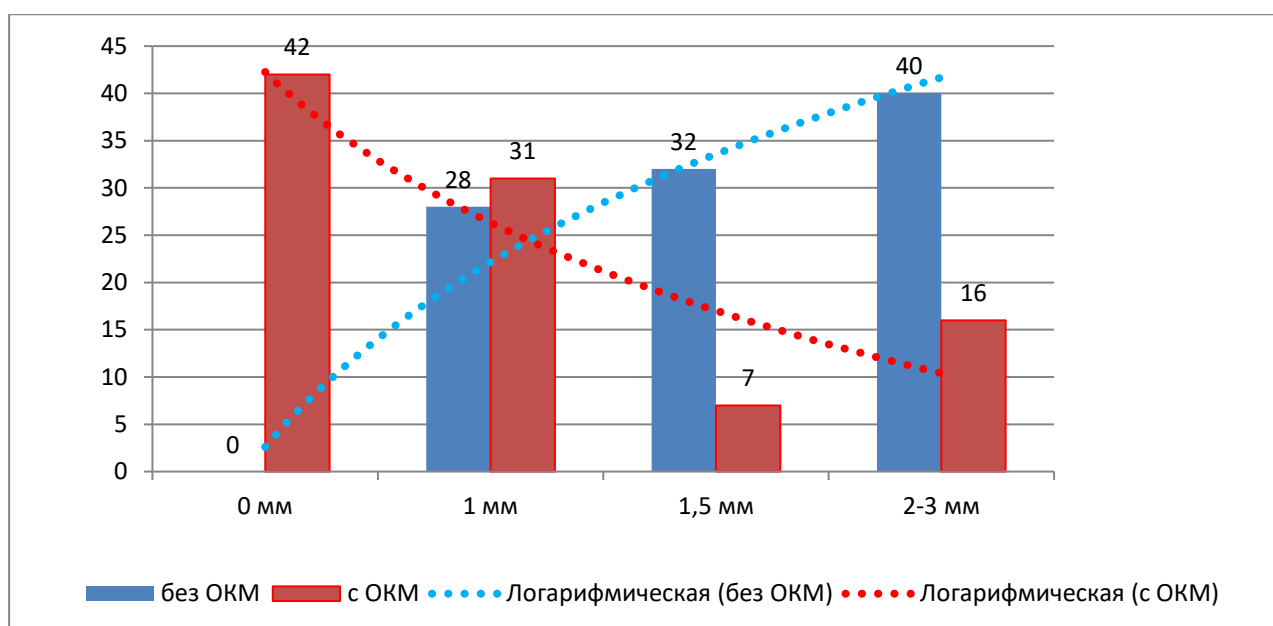


Рисунок 4.6 – Распределение больных по толщине хряща большеберцовой кости медиальной части ББС (%)

Различия в толщине хряща бедренной и большеберцовой кости в медиальном фрагменте ББС внутри групп больных без ОКМ и с ОКМ отсутствуют ($P > 0,05$).

Критический МРТ признак «отсутствия хряща» (0 мм) не был зарегистрирован у пациентов без ОКМ и был выявлен в 44% и 42% (Хи-квадрат

=56,4, $P=0,000$) у больных с ОКМ. Частота выявляемости снижения толщины хряща до 1 мм не отличалась во всех группах, колеблясь от 24% до 32%. Встречаемость нормальной толщины хряща (2-3 мм) была существенно выше (Хи-квадрат =54, $P=0,000$) у больных без ОКМ как в бедренной, так и большеберцовой кости медиальной части ББС.

Распределение больных с разной толщиной хряща бедренной и большеберцовой кости латерального ББС показано на Рисунках 4.7 и 4.8. В отличие от медиального фрагмента частоты встречаемости ОКМ в группах с различной толщиной хряща были практически одинаковы ($P>0,05$). При этом в обеих группах преобладали больные с нормальной толщиной хряща (2-3 мм).

Линии трендов встречаемости разных степеней хондромалиции были индентичны вне зависимости от наличия ОК в латеральном ББС и разнонаправленны в медиальном большеберцовом суставе.

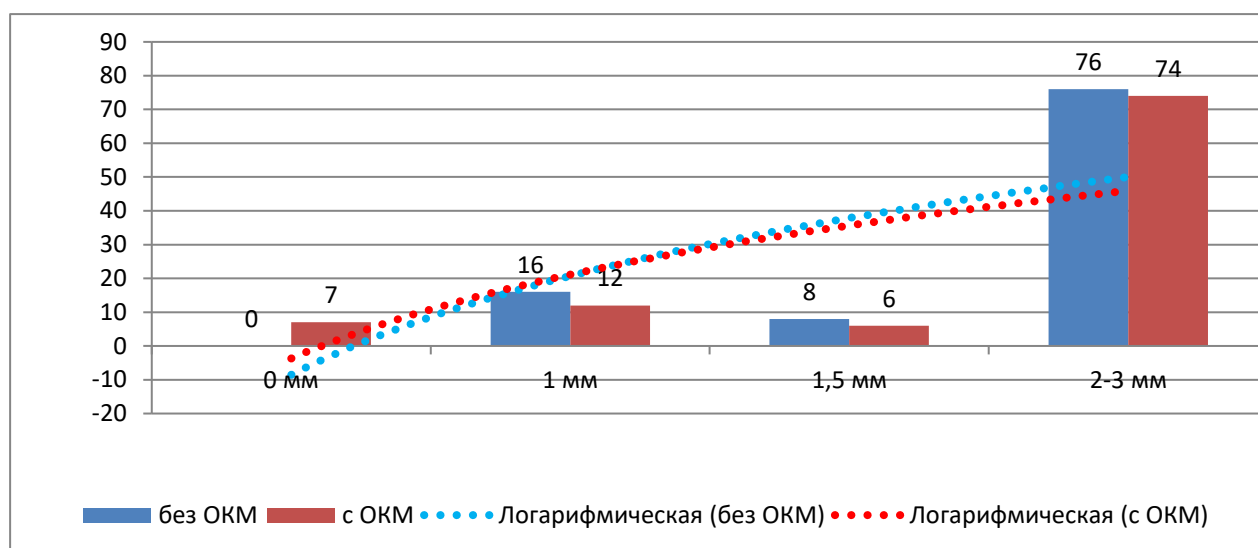


Рисунок 4.7 – Распределение больных по толщине хряща бедренной кости латеральной части ББС (%)

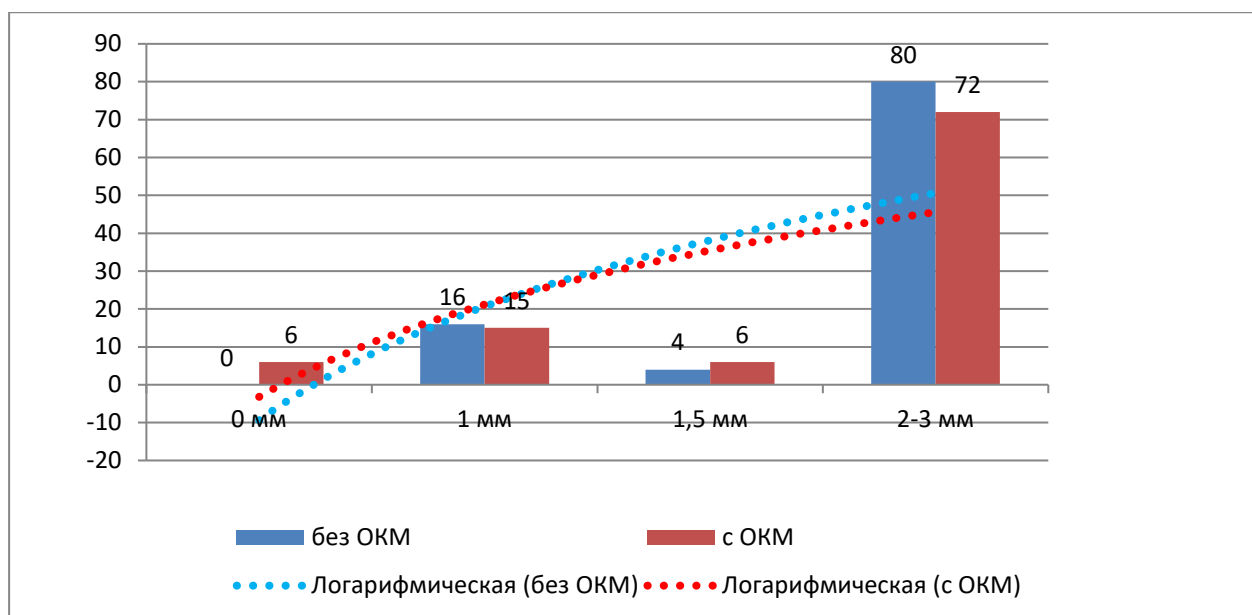


Рисунок 4.8 – Распределение больных по толщине хряща большеберцовой кости латеральной части ББС (%)

Таким образом, ОКМ наиболее характерен для больных с хондромалицией 4 стадии бедренного и большеберцового хряща медиальной части ББС, тогда как у больных с деструкцией хряща латеральной части ББС такая зависимость полностью отсутствует.

Анализ распределения больных с ОКМ (Рисунок 4.9) внутри групп с толщиной хряща > 1 мм и ≤ 1 мм продемонстрировал явные различия по этому параметру при хондромалиции в медиальном фрагменте ББС (Хи-квадрат 31,5, $P=0,000$) и равные величины при хондромалиции в латеральной части ($P > 0,05$).

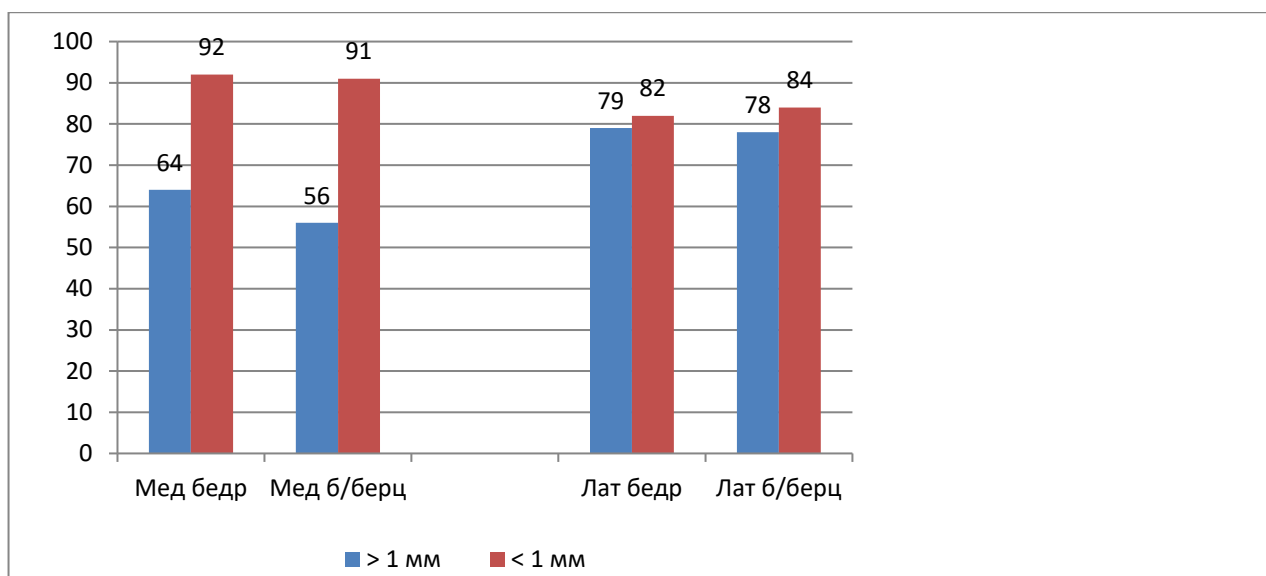


Рисунок 4.9 – Частота ОКМ в группах с толщиной хряща больше и меньше 1 мм в медиальной и латеральной части ББС (%)

ОКМ мог иметь полиочаговое распространение. Количество очагов ОКМ могло колебаться от 1 до 8. Среднее количество очагов у больных с толщиной хряща > 1 мм составило 2,33 и было достоверно меньше, чем при толщине хряща ≤ 1 мм – 3,37 ($t = 3,03$, $p=0,003$). При этом абсолютно большее количество очагов ОКМ было отмечено при хондромалиции 4 стадии (Рисунок 4.10).

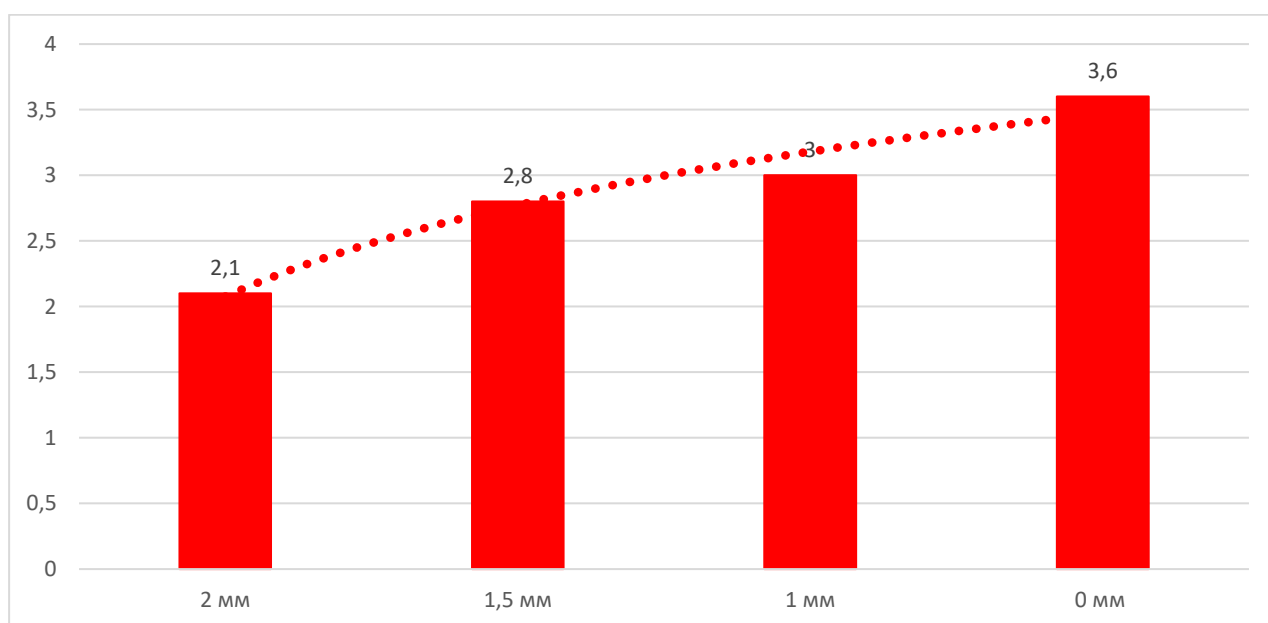


Рисунок 4.10 – Количество очагов ОКМ в группах с различной толщиной хряща в медиальной части ББС (%)

Общий площадь ОКМ был также максимальным при хондромалации 4 стадии (Рисунок 4.11), достигая $23,1 \text{ см}^2$. При толщине хряща более 2 мм средняя величина ОКМ составила $6,3 \text{ см}^2$. Групповой анализ по критерию Манн-Уитни выявил достоверный характер возрастания показателей ОКМ при снижении толщины хряща в медиальной части ББС ($Z = 3,72, P=0,0002$). Средняя величина площади ОКМ при толщине хряща более 1 мм (Рисунок 4.12) составила $10,6 \pm 22,0 \text{ см}^2$; была достоверно меньше, чем при толщине хряща $\leq 1 \text{ мм}$ ($14,9 \pm 18,6 \text{ см}^2, t=3,2, p=0,002$).

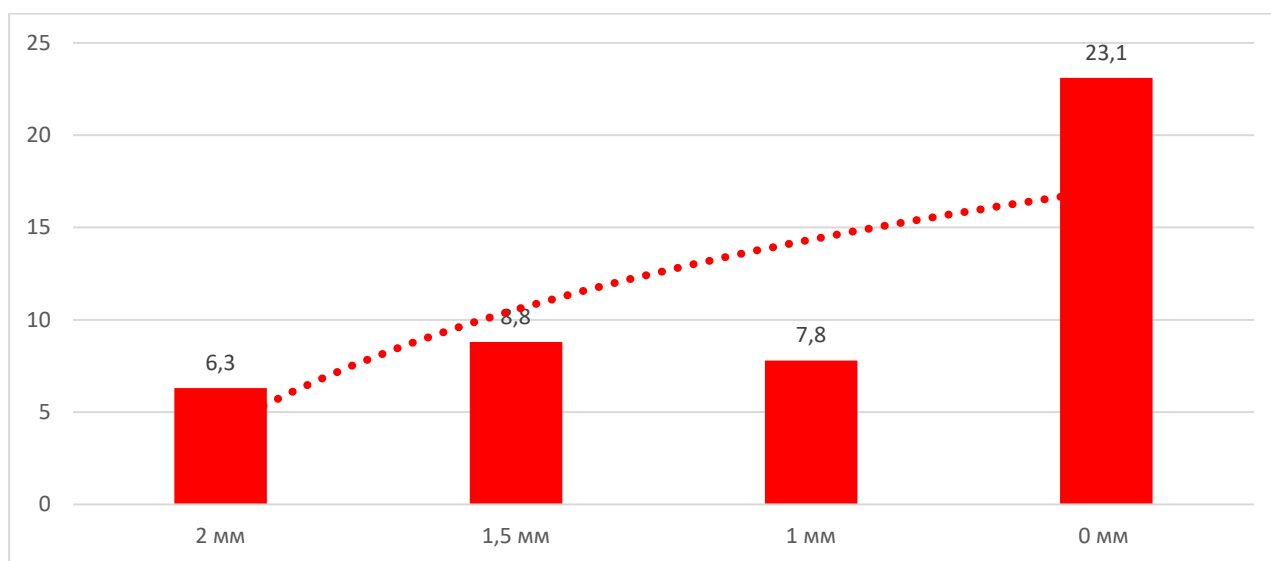


Рисунок 4.11 – Средняя площадь ОКМ в группах с разной толщиной хряща в медиальной части ББС (см²)

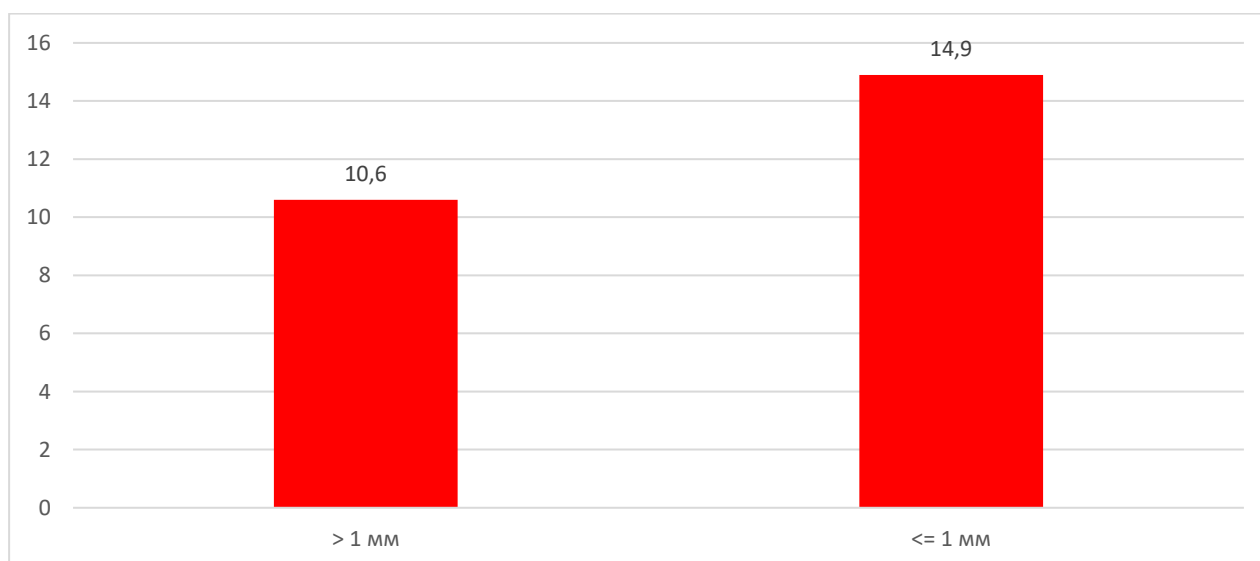


Рисунок 4.12 – Средняя площадь ОКМ в группах с толщиной хряща \leq и $>$ 1 мм (см²)

Очаги ОКМ при МРТ-исследовании имеют разную интенсивность, отражающую, вероятно, различную степень обводнения межклеточного костного матрикса. Корректированный показатель ОКМ с учетом степени интенсивности отека в зависимости от толщины хряща представлен на Рисунках 4.13 и 4.14.

Корректированный ОКМ были максимальным в группе с хондромалицией 4 стадии и минимальным в группе с толщиной хряща более 2 мм. Групповой анализ по критерию Манн-Уитни выявил достоверный характер возрастания корригированного ОКМ при снижении толщины хряща в медиальной части ББС ($Z = 3,52, P=0,0004$).

Величины корригированного ОКМ между больными с толщиной хряща $>$ и ≤ 1 мм также достоверно отличались ($Z=3,54, P=0,004$).

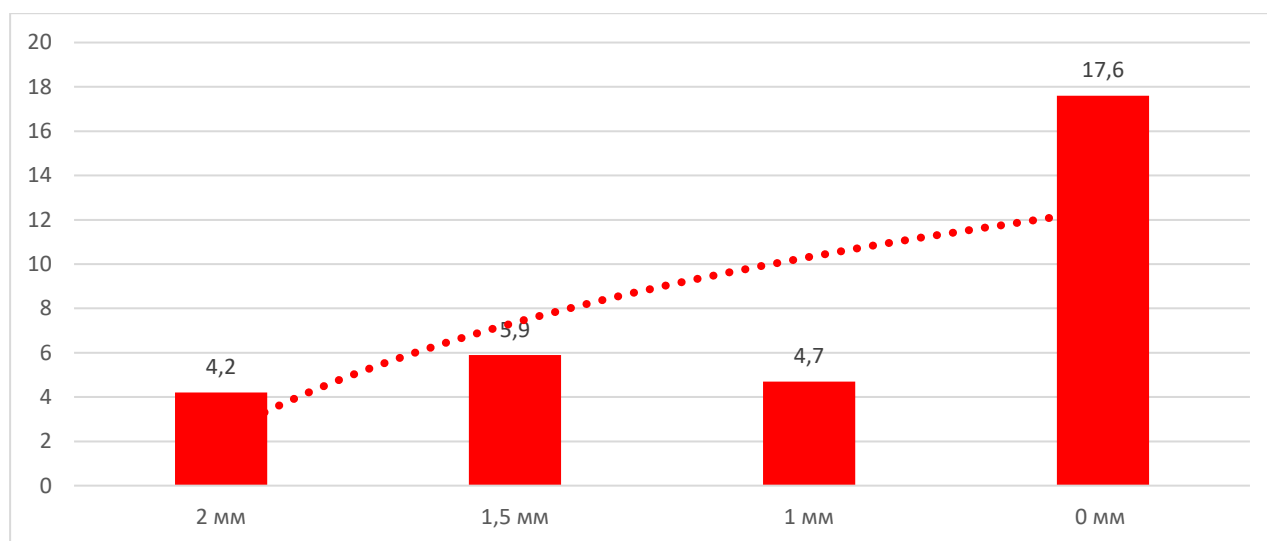


Рисунок 4.13 – Корректированный ОКМ в группах с разной толщиной хряща в медиальной части ББС (см²)

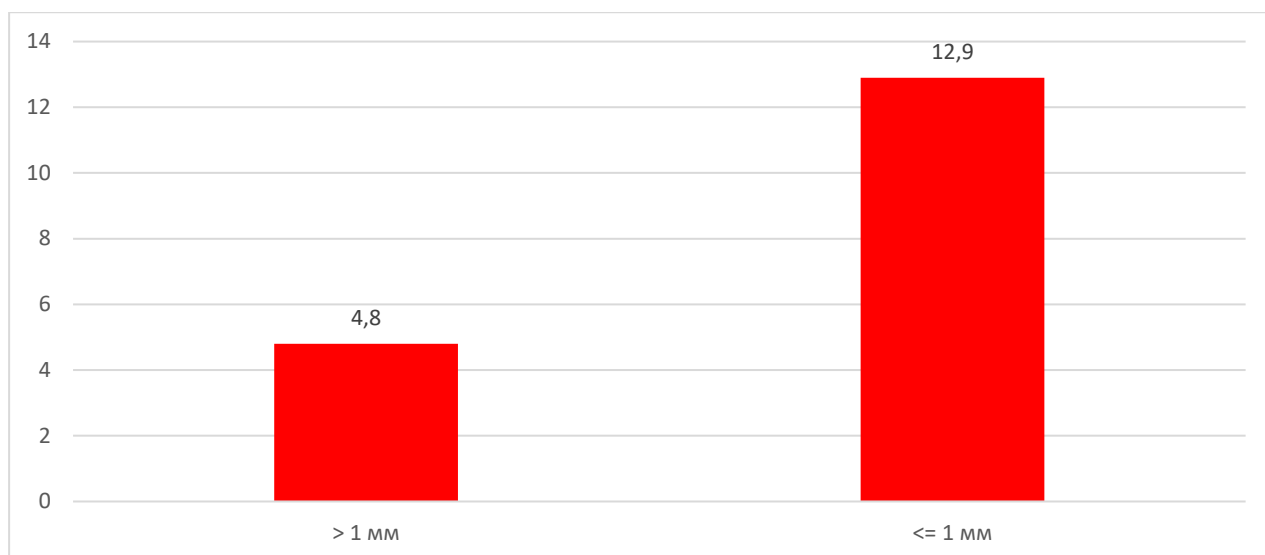


Рисунок 4.14 – Корректированный ОКМ в группах с толщиной хряща \leq и > 1 мм (см²)

Итак, при анализе зависимости степени хондромалиции и ОКМ были использованы 4 показателя: наличие ОКМ, количество очагов ОКМ, площадь ОКМ и корректированный ОКМ. Определенный интерес представляет количественная оценка влияния каждого из этих показателей.

Коэффициент корреляции Спирмана между толщиной хряща и ОКМ был достоверно отрицательным для количества очагов ОКМ ($R=0,406$, $P<0,05$) и площади ОКМ ($R=0,41$, $P<0,05$) и не достоверным для корректированного ОКМ ($R=0,03$, $P>0,05$).

4.2. Оценка значимости отека костного мозга надколенника у больных с остеоартритом коленных суставов

Среди всех пациентов с ОКМ отек в надколеннике присутствовал в 37% случаев, но чаще отсутствовал (63%, Хи-квадрат – 12,5, $Z=-60004$). Средняя величина ОКМ в надколеннике составила $0,69 \pm 0,69$ см², что было в 20,5 раз меньше, чем ОКМ в БС. То есть, ОКМ в надколеннике составил всего 4,6% от общего ОКМ в коленном суставе.

Средняя толщина хряща в медиальном фрагменте БС у больных без ОКМ в надколеннике составила 0,8 мм, у пациентов без ОКМ – 0,92 мм. Различия между группами оказались недостоверными ($Z=-0,47$, $P=0,63$).

Оценка боли по ВАШ у больных без и с ОКМ была сравнима и составила в группах 60,3 и 56,4 мм ($Z=1,92$, $P>0,05$). Внутри группы с ОКМ при боли по ВАШ до 60 мм площадь ОКМ равнялся $0,79 \text{ см}^2$ и не отличался от боли выше 60 мм ($0,56 \text{ см}^2$, $Z=1,36$, $P>0,05$).

Средний возраст больных без ОКМ был $60,2 \pm 9,5$ года не отличался от возраста больных с ОКМ ($62,1 \pm 8,5$ лет, $t= 0,96$, $P>0,05$). Не обнаружено зависимости ОКМ в надколеннике от возраста ($R=0,26$, $P>0,05$). Также не выявлено никакой зависимости ОКМ надколенника от стадии ОА.

На Рисунке 4.15. показано соотношение ИМТ и площади ОКМ надколенника. Средний размер ОКМ у больных без ожирения ($0,82 \text{ см}^2$) был на 22% меньше, чем у пациентов с ожирением ($Z=0,34$, $P>0,05$),

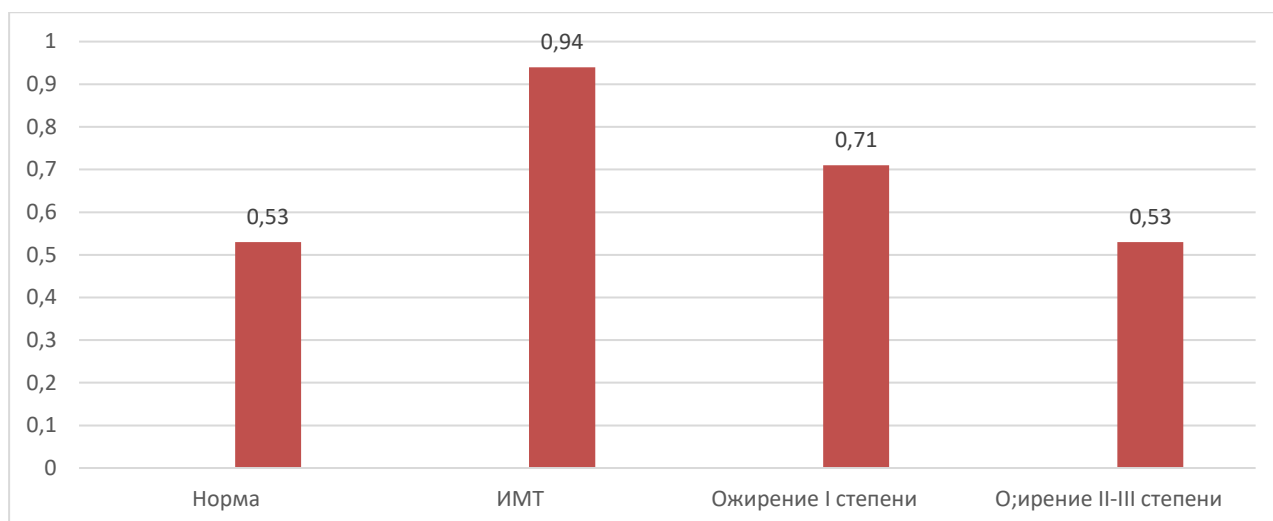


Рисунок 4.15 – Средний размер ОКМ надколенника в зависимости от ИМТ пациентов (см²)

Величина ОКМ надколенника при толщине хряща ББС более и ≤ 1 (Рисунок 4.16.) достоверно не различался ($Z=1,28$, $P>0,05$).

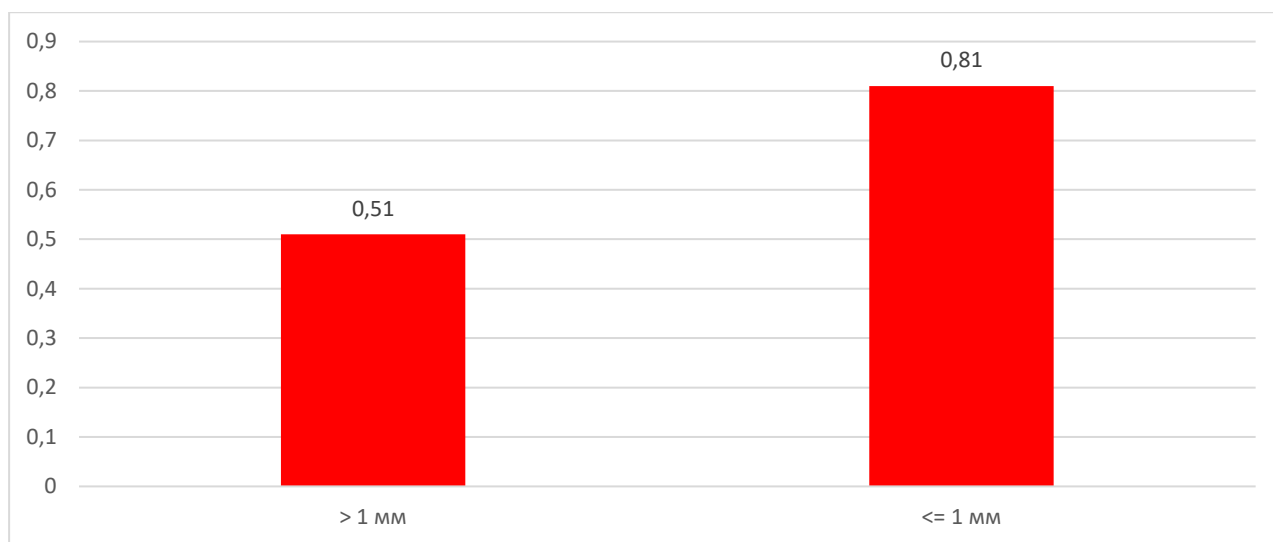


Рисунок 4.16 – Средний размер ОКМ в группах с толщиной хряща \leq и $>$ 1 мм (см²)

Корреляционный анализ не выявил связи между величинами ОКМ в надколеннике и ББС ($R=-0,04$, $P>0,05$).

Таким образом, ОКМ надколенника среди больных с 1-III стадиями ОА встречался в 37% наблюдений и 42% всех случаев ОКМ КС. Его доля составляла лишь 4,5% от общей величины ОКМ. Не выявлено зависимости ОКМ надколенника от возраста больных и стажа болезни, выраженности болевого синдрома, степени ожирения и стадии хондромалиции. Учитывая все приведенные доводы можно считать ОКМ надколенника патологией, не имеющей существенного клинического значения и исключить ее из дальнейшего анализа.

ГЛАВА 5. ОТЕК КОСТНОГО МОЗГА И ПОВРЕЖДЕНИЕ ВНУТРЕННИХ СТРУКТУР КОЛЕННОГО СУСТАВА

5.1. Соотношение отека костного мозга с величиной синовиального выпота и изменениями синовиальной оболочки

Для количественной характеристики СВ условно были выбраны следующие МРТ-параметры: выпот в полости сустава в градациях от 0 до 3, наличие кисты Бейкера. Отдельно анализировали МРТ-симптом уплотнения СО.

Среди больных без ОКМ преобладали люди без выпота или с минимальным СВ (60%, Хи-квадрат=8, P=0,04). При наличии ОКМ акцент СВ сместился в сторону умеренного и выраженного (2-3 балла были у 70%, Хи-квадрат=32, P=0,000).

Распределение больных с ОКМ внутри групп с различным СВ изображено на Рисунке 5.1. Встречаемость ОКМ у больных без СВ составила 50%. Она плавно нарастала при легком, умеренном и выраженном выпоте до 68%, 86% и 96%. Коэффициент ранговой корреляции между выраженностью СВ и наличием ОКМ равнялся 0,26 (P<0,05).

На Рисунке 5.2. представлены данные о величине ОКМ при различных степенях СВ. Медианные значения площади ОКМ при отсутствии или незначительном количестве СВ равнялись 0,64 [0; 4,04] см², при умеренном - 1,63 [0,4;13,4] см², при значительном - 19,4 [5,2; 71,7] см². Нарастание ОКМ в анализируемых группах было достоверным (Критерий Краскела-Уоллиса для нескольких независимых групп составил 17,9, P=0,0005).

Однофакторный дисперсионный анализ для анализа силы влияния СВ на изучаемые показатели ОКМ показал достоверный характер зависимости для наличия ОКМ (F=3,0, P=0,03), количества очагов (F=3,96, P=0,01) и был максимальным для площади ОКМ (F=10,6, P=0,0000).

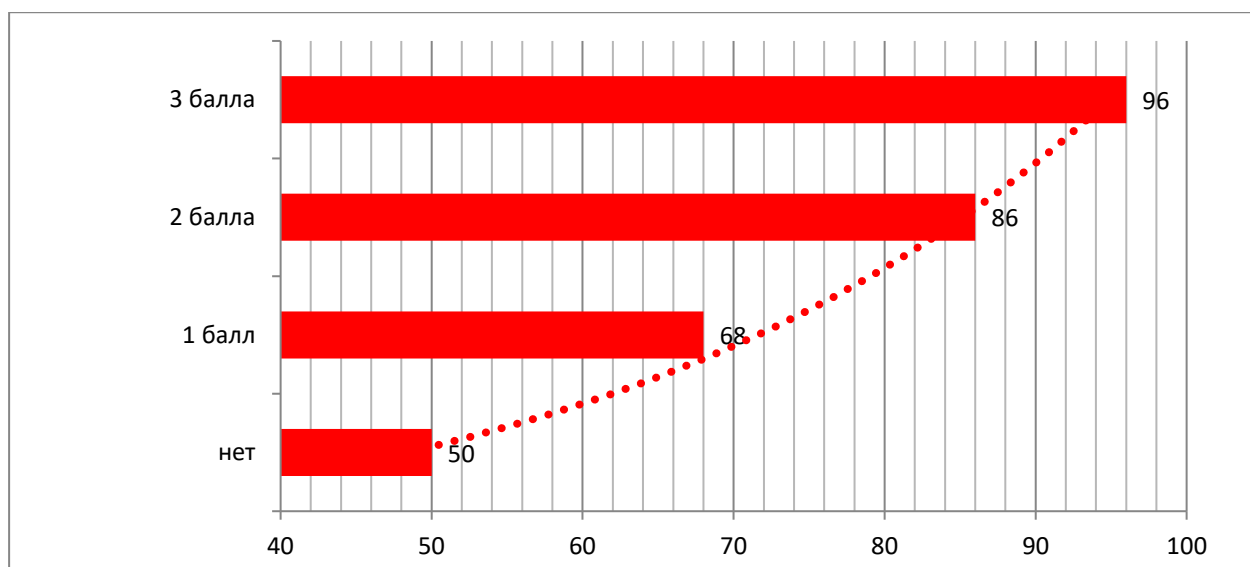


Рисунок 5.1 – Частотные диаграммы наличия ОКМ в зависимости от размера внутрисуставного выпота (%)

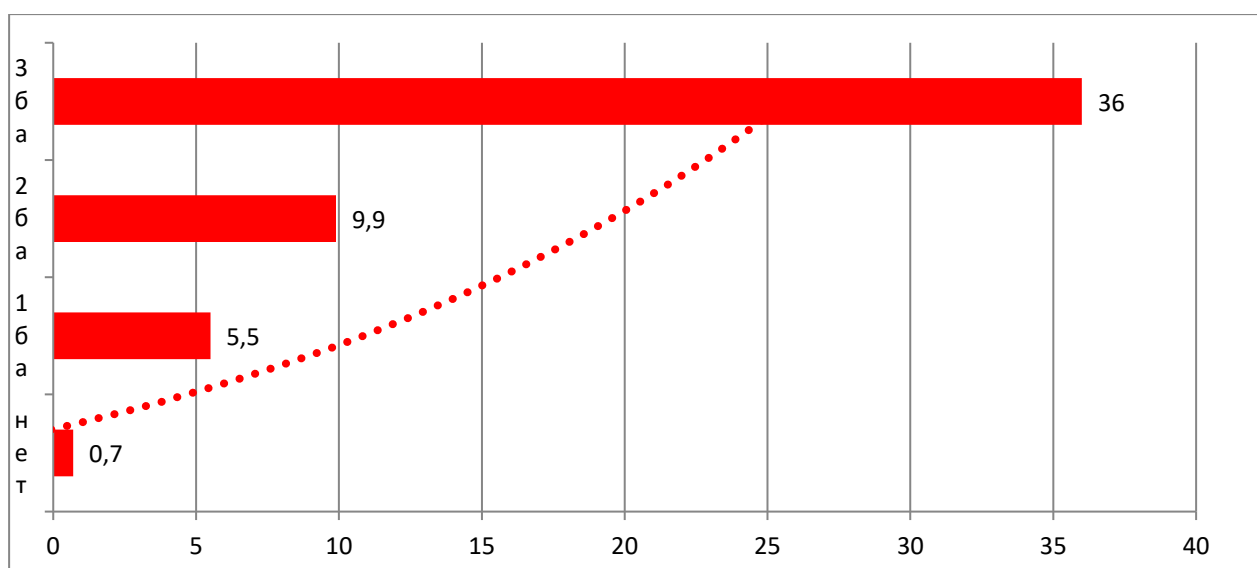


Рисунок 5.2 – Средний размер ОКМ при разной выраженности внутрисуставного выпота у больныхс ОА (см²)

Выявляемость ОКМ у пациентов без и с наличием кисты Бейкера была практически одинаковой и составила 73% и 84% (Хи-квадрат = 3,58, $P > 0,05$). Однако, у пациентов без кисты Бейкера ОКМ присутствовал в 28%, тогда как при наличии ОКМ – в 50% (Хи-квадрат = 10,2, $P = 0,01$). Коэффициент ранговой корреляции Спирмана для выявляемости ОКМ и кисты Бейкера был минимально достоверно значимым ($R = 0,18$, $P < 0,05$). Фактор наличия кисты Бейкера не оказал

существенного статистического влияния на анализируемые показатели ОКМ: наличие ОКМ ($F=4,1$, $P=0,05$), количество очагов ОКМ ($F=2,4$, $P=0,12$), площадь ОКМ ($F=0,6$, $P=0,45$).

Таким образом, хотя ОКМ выявлялся несколько чаще у больных с кистой Бейкера, корреляционный и дисперсионный однофакторный анализ не обнаружил значительного влияния наличия кисты Бейкера на ОКМ.

Утолщение СО зарегистрировано только в одном случае без ОКМ (4%). В группе с ОКМ утолщение СО присутствовало в 33% (χ^2 -квadrat = 23,4, $P=0,000$). Среди 31 больного с утолщением СО ОКМ выявлялся в 100% случаев, тогда как среди 91 пациента с нормальной СО только в 72% (χ^2 -квadrat = 32,6, $P=0,000$).

Медианное количество очагов ОКМ составляло в этих же группах 2 [0;3] и 3 [2;4]. Различия по критерию Манн-Уитни были достоверными ($Z=3,55$, $P=0,0003$).

Медианное количество площади ОКМ составляло в этих же группах 0,68 [0;9,55] cm^2 и 12,8 [0,88;35] cm^2 . Различия по критерию Манн-Уитни были достоверными ($Z=-4,06$, $P=0,0000$). Графические данные представлены на Рисунках 5.3 и 5.4.

Тренды количества очагов и площади ОКМ у пациентов с нормальной СО носят практически горизонтальный характер. При утолщенной СО в обоих случаях тренд явно нарастал в сторону большего содержания в группах лиц с большим количеством очагов ОКМ и с площадью ОКМ более 10 cm^2 .

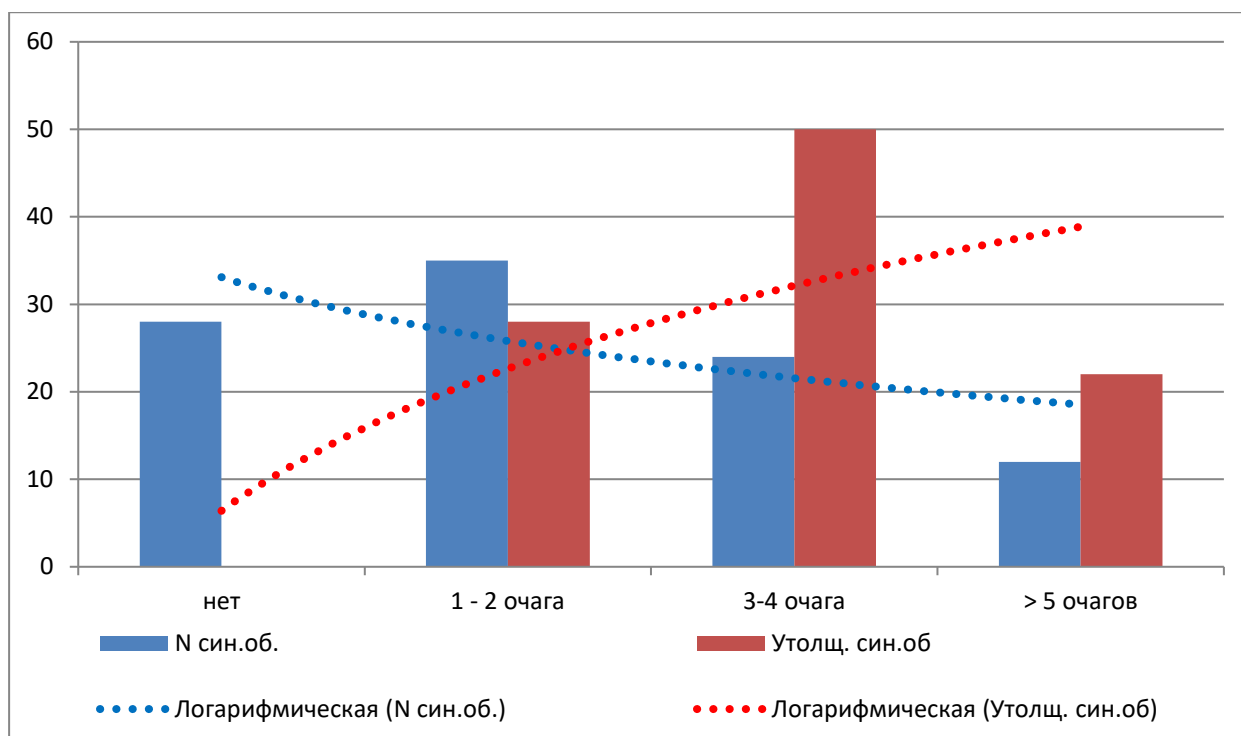


Рисунок 5.3 – Число очагов ОКМ при нормальной и утолщенной синовиальной оболочке

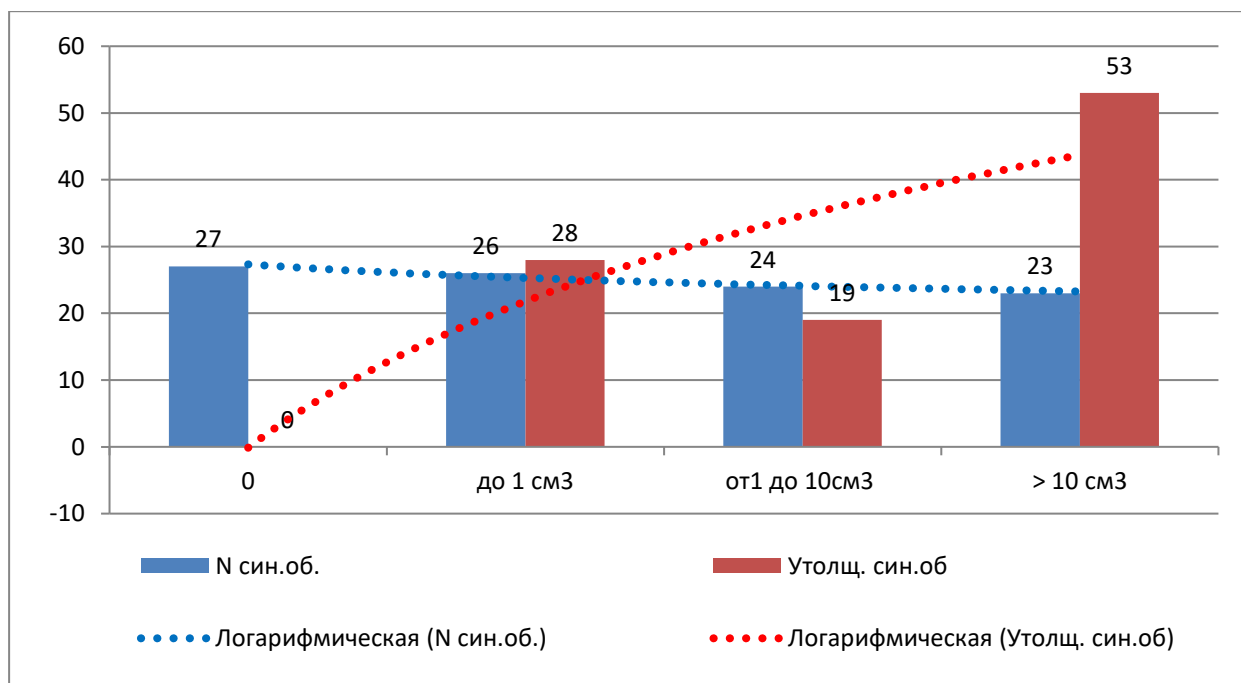


Рисунок 5.4 – Гистограмма площади ОКМ при нормальной и утолщенной синовиальной оболочке (%)

В Таблицу 5.1 сведены результаты дисперсионного однофакторного анализа влияния СВ и изменения СО на анализируемые параметры ОКМ.

Обращает на себя внимание высокая степень влияния фактора СВ в градациях отсутствие, легкий, умеренный и выраженный и фактора уплотнения СО на площадь ОКМ у больных с ОА КС.

Таблица 5.1 – Анализ влияния показателей синовиального выпота и уплотнения синовиальной оболочки на ОКМ

Условные показатели суставного воспаления	Параметры ОКМ	F-критерий	Достоверность Р
Синовиальный выпот	Наличие ОКМ	2,97	0,03
	Количество очагов ОКМ	3,96	0,01
	Площадь ОКМ (см ²)	10,58	0,0000
Киста Бейкера	Наличие ОКМ	4,13	0,044
	Количество очагов ОКМ	2,39	>0,05
	Площадь ОКМ (см ²)	0,56	>0,05
Уплотнение синовиальной оболочки	Наличие ОКМ	4,44	0,013
	Количество очагов ОКМ	5,58	0,005
	Площадь ОКМ (см ²)	9,04	0,002

То есть, выпот в полости сустава и уплотнение СО явно связаны статистически с величиной ОКМ. Зависимость ОКМ с наличием кист Бейкера была минимальна.

5.2. Определение зависимости отека костного мозга от дегенерации менисков и крестообразных связок

В группе из 25 больных ОА коленных суставов без ОКМ при МРТ-обследовании нормальное состояние медиального и латерального мениска отмечалось у 12 и 16 пациентов (48% и 64%, Хи-квадрат=5,2, Р=0,02). Повреждение мениска 1 степени по Stoller присутствовало 3 и 1 человека (12% и 4%), 2 степени – у 8 и 4 больных (32% и 16%), 3 степени - у 2 и 4 больных (8% и 16%).

16%). Данные о распространенности дегенеративных изменений в менисках в группах ОА КС при наличии ОКМ представлены на Рисунках 5.5 и 5.6.

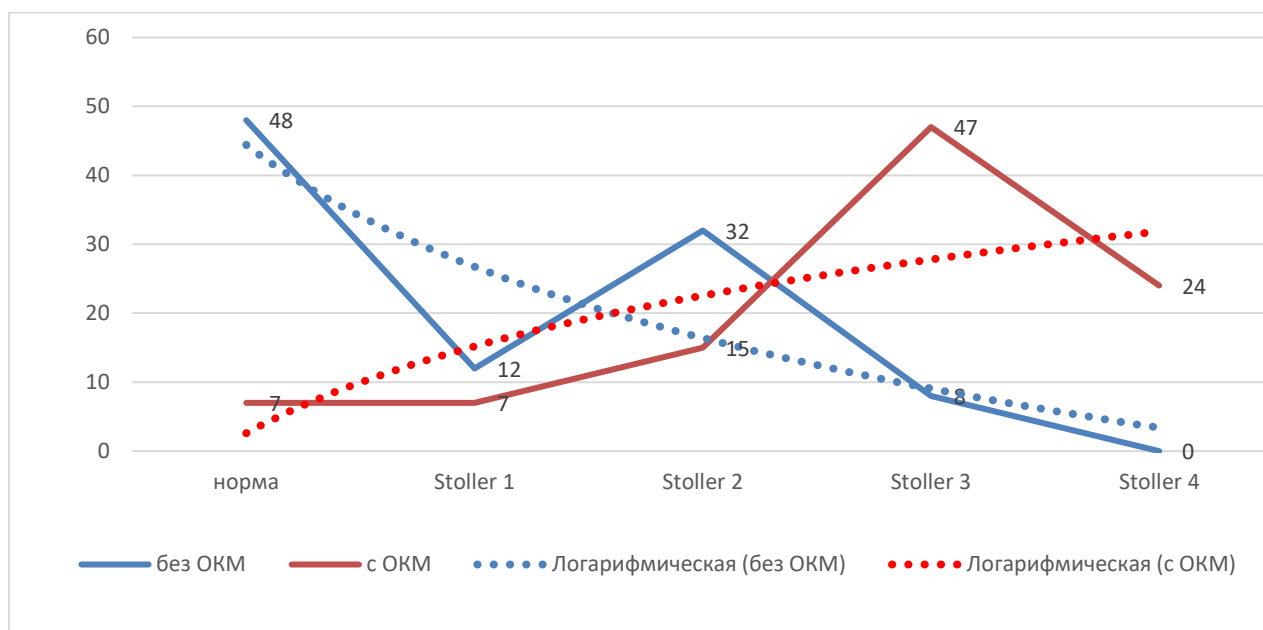


Рисунок 5.5 – Дегенерация медиальных менисков у больных с ОКМ коленных суставов

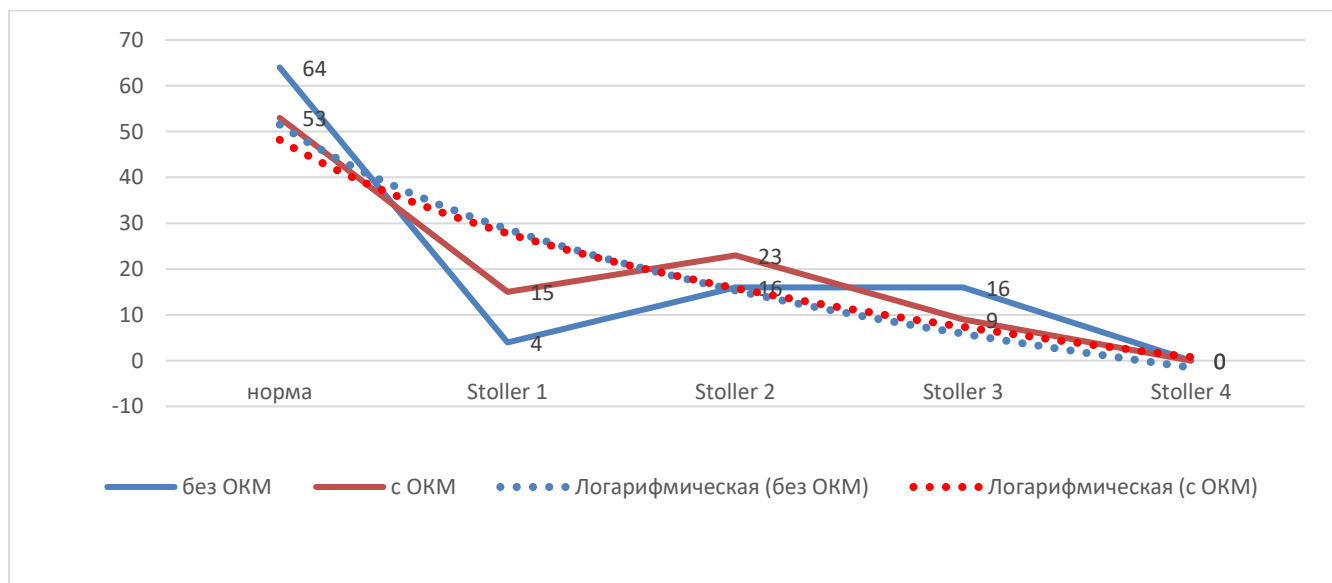


Рисунок 5.6 – Дегенерация латеральных менисков у больных с ОКМ коленных суставов

Встречаемость различных степеней дегенерации латеральных менисков была одинаковой при отсутствии и наличии ОКМ. 0, 1, 2, 3 и 4 стадии по Stoller в группу с ОКМ встречались в 53%, 15%, 23, 9, и 0% ($P > 0,05$). Линии тренда в

обеих группах были нисходящими и на графике полностью накладывались друг на друга. Данные о встречаемости ОКМ у больных с различными степенями дегенерации медиальных и латеральных менисков приведены на Рисунке 5.7.

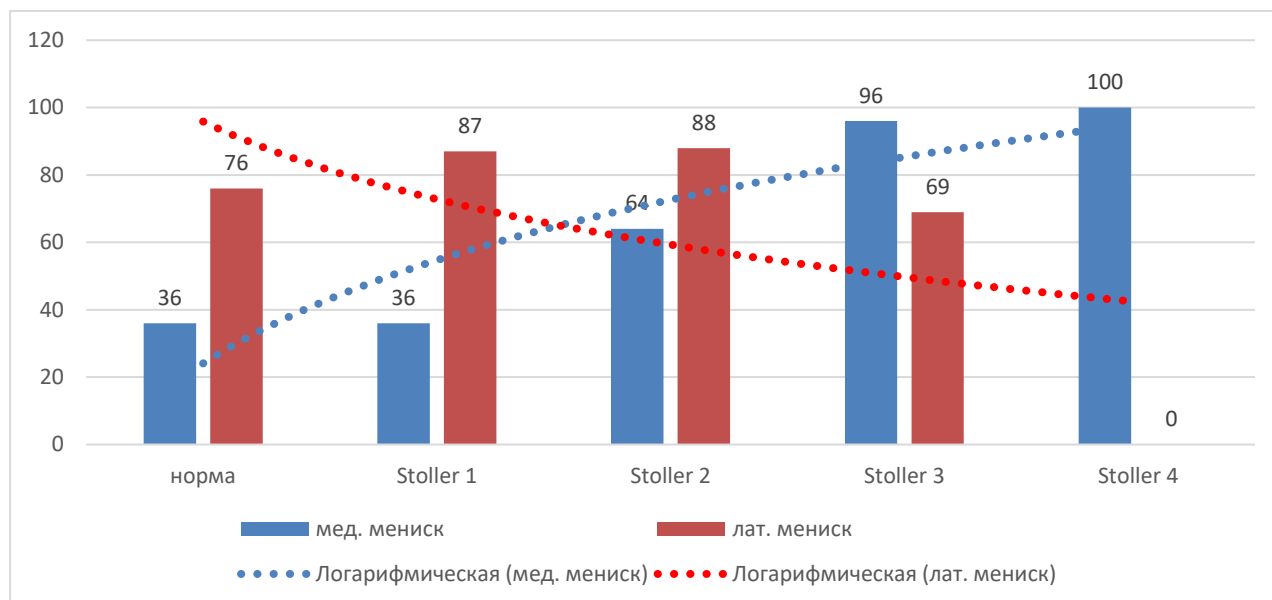


Рисунок 5.7 – Встречаемость ОКМ при различной степени дегенерация медиальных менисков по Stoller у больных с ОА коленных суставов

Восходящий тренд степени дегенерации медиальных менисков в группе с ОКМ радикально отличался от идентичных нисходящих трендов в группе без ОКМ и в группе латеральных менисков. Встречаемость медиальных менисков без дегенеративных изменений при наличии ОКМ составила 7% и была в 6,8 раз ниже таковой в группе без ОКМ (48%, Хи-квадрат 41,2, $P < 0,000$). Дегенерация менисков 1 и 2 стадии регистрировалась с группами без и с ОКМ с примерно одинаковой частотой (12% и 32% против 7% и 15%). Дегенеративные изменения 3 и 4 степени в медиальных менисках были выявлены в 8% наблюдений в группе без ОКМ и в 71% с ОКМ (чаще в 8,9 раза, Хи-квадрат=83,0, $P = 0,0000$).

При дегенерации медиальных менисков 4 степени по Stoller ОКМ встречался в 100% наблюдений (МРТ-описаний с дегенерацией латеральных менисков 4 степен не было). При дегенерации медиальных менисков 3 степени по Stoller ОКМ выявляли в 96% случаев, латеральных менисков – в 69% (Хи-квадрат=25,5, $P = 0,000$). При нормальном состоянии или дегенерации 1 степени по

Stoller в медиальных менисках ОКМ выявляли в 36% наблюдений, тогда как при латеральном поражении ОКМ обнаруживали в 76% и 87% (Хи-квадрат=32,4, P=0,000).

Таким образом, выявляемость ОКМ при поражении латерального мениска колебалась в пределах от 69% до 88% и практически не зависела от степени дегенерации менисков по Stoller. Состояние медиального мениска, напротив, оказывало явное влияние на присутствие ОКМ с возрастанием от 36% при 0 и 1 степени дегенерации до 96% и 100% при 3 и 4 степени дегенерации по Stoller.

У больных ОА без ОКМ коленных суставов дегенерация КрС встречалась у 8%, с ОКМ – у 46% пациентов (Хи-квадрат = 36,4, P=0,000).

У лиц с нормальным МРТ-изображением КрС чаще обнаруживали ОКМ - у 69%. В 31% наблюдений его не было (Хи-квадрат = 28,9, P=0,000).

У больных ОА с дегенерацией КрС (47 человек) ОКМ зафиксировали в 100% наблюдений, что было достоверно больше, чем в группе с нормальными КрС (Хи-квадрат = 36,7, P=0,000).

Размер ОКМ в среднем составил в группах нормальных и поврежденных КрС 11,1см² и 18,2 см². Различия между группами по этому показателю не достигли достоверного уровня (2,87 [0,54; 10,8] и 11,2 [0,73; 22,2], Z=-1,64, P=0,1).

Среднее число очагов ОКМ у больных с нормальными КрС равнялось 2, в группе с дегенерацией КрС – 3,1 (Z=-3,11, P=0,001). У больных с нормальными КрС процент больных с разным числом очагов ОКМ был практически одинаковым (Рисунок 5.5). У пациентов с дегенерацией КрС наблюдался восходящий тренд с минимальным количеством больных без ОКМ (2,1%) до 35,5% пациентов с содержанием очагов ОКМ 4 и больше (Хи-квадрат – 36,1, P=0,000).

На Рисунках 5.8 и 5.9 приведены данные о степени дегенерации менисков у больных с нормальными и поврежденными КрС. Линии трендов нарастания дегенерации менисков при нормальных и поврежденных КрС похожи. Достоверные различия касались большей встречаемости дегенерации менисков IV степени у больных с повреждением КрС (Хи-квадрат =9,76, P=0,001).

Коэффициент ранговой корреляции Спирмана состояния КрС и толщины хряща был не достоверным ($R=-0,17$, $P>0,05$). Достоверные положительные корреляции присутствовали между дегенерациями КрС и дегенерациями менисков ($R=0,26$, $P<0,05$) и присутствием ОКМ ($R=0,32$, $P<0,05$). Наиболее сильная корреляция отмечена между дегенерацией менисков и ОКМ ($R=0,51$, $P<0,05$).

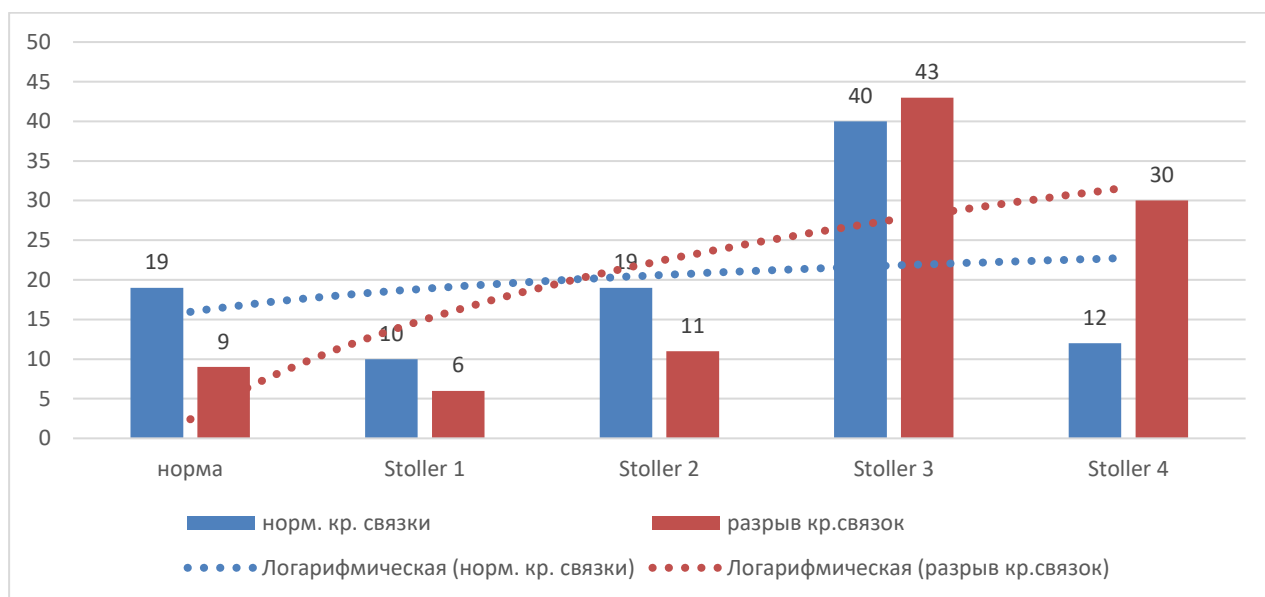


Рисунок 5.8 – Состояние крестовидных связок и степень дегенерации медиальных менисков по Stoller у больных с ОА коленных суставов (%)

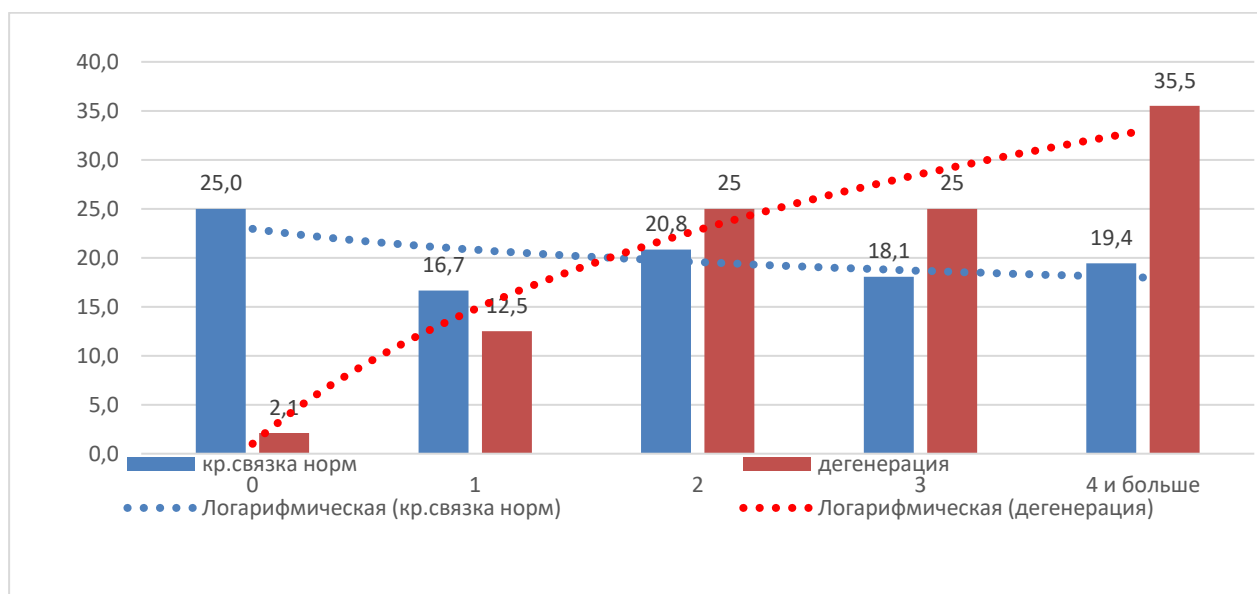


Рисунок 5.9 – Состояние крестовидных связок и число очагов ОКМ у больных с ОА коленных суставов (%)

Итак, ОКМ чаще встречался у больных с дегенерацией КрС (в 100% случаев), как и число очагов ОКМ. Он также сопровождал дегенерацию медиальных менисков (при 4 стадии по Stoller в 100% случаев). ОКМ при дегенерации латеральных менисков был таким же, как в группе с нормальными менисками.

5.3 Анализ клинических состояний со 100% встречаемостью ОКМ

Целью данного раздела было подтвердить или опровергнуть гипотезу об ОКМ как необходимом фрагменте органного поражения КС при перичном ОА. Соответственно, логично было предположить, что группы со 100% выявляемостью ОКМ должны были включать одних и тех же наблюдаемых больных.

Выше показано, что практически четыре анализируемых нами показателя в 100% ассоциировались с ОКМ. Это были: значительный объем СВ (18), уплотнение СО (34), дегенерация медиальных менисков IV степени (23) и дегенерация КрС (49), что составило 18,4%, 34,7%, 23,5%, 50,0% от всех случаев ОКМ.

В большинстве это оказались разные клинические случаи. Сочетание всех четырех МРТ-признаков было у 5 человек (4,1%), трех – у 10 (8,2%), двух- у 21 (17,2%) – одного – у 31 (25,4%). То есть, на лицо явное преобладание наличия одного или сочетания двух МРТ-признаков (Рисунок 5.10).

Ситуации с изолированным значительным СВ (без трех других МРТ-параметров) и ОКМ не встречались (0 из 34,0%). То есть, у больных с ОА КС с выраженным СВ изолированно, т.е. без уплотнения СО, дегенерации медиальных менисков 4 степени по Stoller и КрС ОКМ не обнаруживался вовсе.

В группе лиц с изолированным уплотнением СО (без других трех МРТ-параметров) ОКМ выявляли в 14,7% (5 из 34, Хи-квадрат=16,2, P=0,0001), а при изолированной дегенерации медиальных менисков – в 13% (3 из 23, Хи-квадрат=13,9, P=0,002). В группе больных с изолированной дегенерацией КрС (без других трех МРТ-параметров) ОКМ присутствовал в 47% (23 из 49, Хи-

квадрат=61,5, P=0,000) случаев. Эти результаты представлены на Рисунке 5.11.

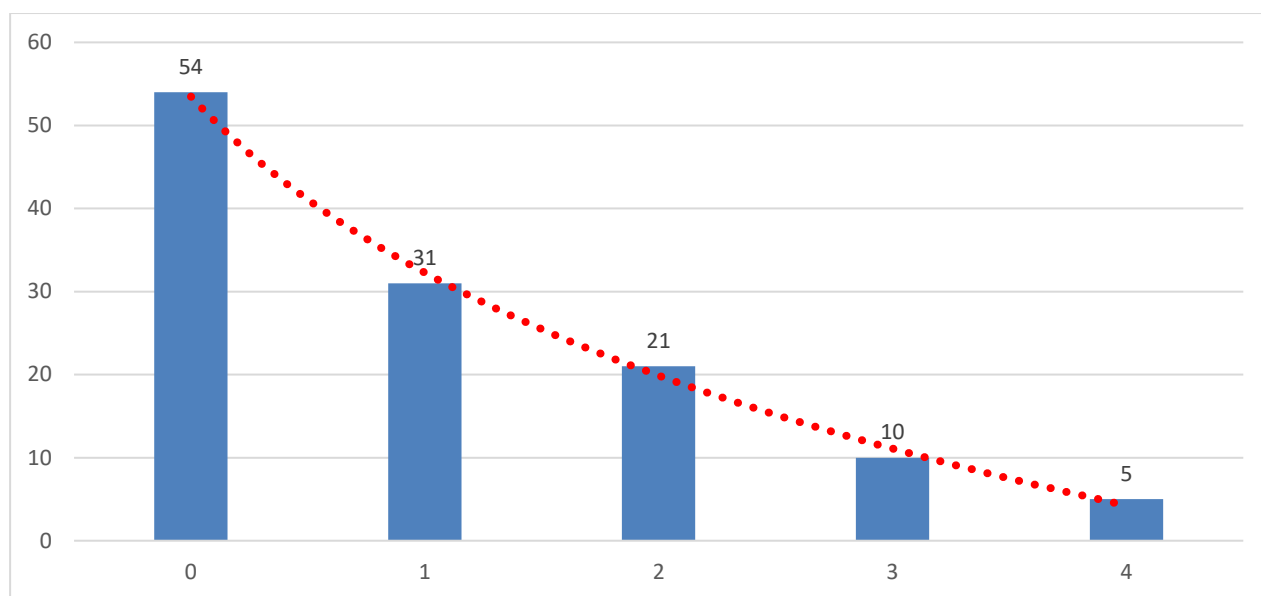


Рисунок 5.10 – Процент больных со 100% встречаемостью ОКМ при наличии различных сочетаний МРТ-признаков (%)

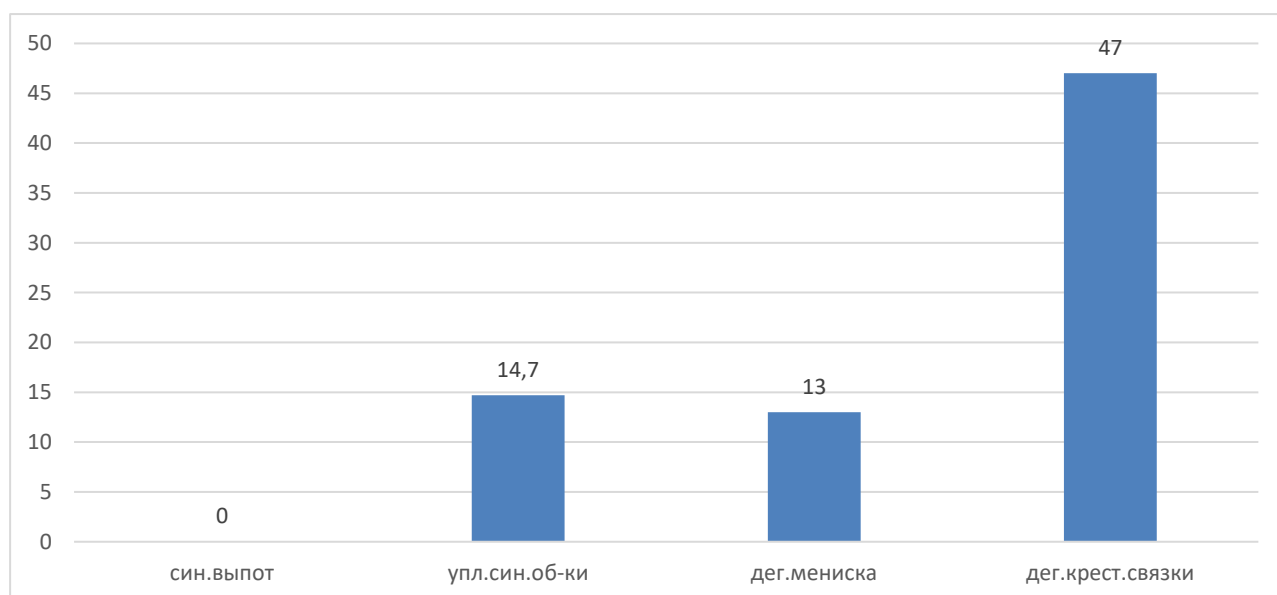


Рисунок 5.11 – Процент больных в группах со 100% встречаемостью ОКМ и 1 МРТ-признаком (%)

Сочетание дегенерации КрС с уплотнение СО, СВ и дегенерацией медиального мениска IV степени повышало встречаемость больных со 100% ОКМ на 14,3% (Хи-квадрат=16,1, P=0,0001), на 6,9% и 6,1%, соответственно.

Таким образом, результаты проведенного анализа не подтверждают в

полной мере гипотезу о том, что ОКМ является частью общего процесса повреждения КС как единого органа. Почти половина (47%) случаев ОКМ связаны с таким изолированно учитываемым МРТ-параметром как дегенерация КрС.

ГЛАВА 6. ДИНАМИКА ОТЕКА КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ШЕСТИМЕСЯЧНОМ НАБЛЮДЕНИИ

6.1. Определение параллелизма изменений отека костного мозга и синовиального выпота

В шестимесячное проспективное наблюдательное исследование включено 80 пациентов. Исходно ОКМ отсутствовал у 19 (23,7%) и был выявлен у 61 (76,3%) больных. Через 6 месяцев у 2 пациентов ОКМ регрессировал до 0, и у 4, напротив, появился. Таким образом ОКМ в оба периода отсутствовал у 15 наблюдаемых (18,7%). Суммарные данные об изменениях размера ОКМ приведены в Таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Динамика размера ОКМ (см²) у больных ОА при шестимесячном наблюдении

Группы	Исходные значения	Значения через 6 месяцев	Статистические различия
Пациенты с уменьшением ОКМ, n=29 (36,3%)	7,34[1,04;19,26]	1,71[0,62;11,0]	Z=3,9; p <0,005
Пациенты с нарастанием ОКМ, n=36 (45%)	0,73[0,22;2,43]	2,43[0,84;9,41]	Z=4,8; p <0,005
Пациенты с отсутствием ОКМ, n=15 (18,7%)	0	0	

У пациентов без ОКМ медиана ВАШ в покое составила 58 [53;63] мм, у больных с ОКМ – 64 [56;70] мм. Различия между группами достоверны по критерию Манна-Уитни (Z=2,12, p=0,034). Среди пациентов без ОКМ преобладали больные с ВАШ от 40 до 60 мм, тогда как в группе с ОКМ – пациенты с ВАШ более 61 мм (Chi-квадрат = 8,82, p=0,03).

Учитывая небольшую выраженность клинических проявлений увеличения

СВ при ОА КС, для количественной характеристики с определенной долей условности были выбраны следующие МРТ-параметры: СВ и наличие кисты Бейкера. Случаи с отсутствием СВ были единичными (4 исходно и 2 при завершении периода наблюдения), как и выраженного СВ (2 и 2, соответственно). При первичном осмотре преобладали больные с небольшим СВ в 1 балл (33, 41,2%) и умеренным СВ в 2 балла (41, 51,2%). Отсутствие динамики СВ через 6 месяцев отмечено в большинстве случаев (51, 63,7%), уменьшение - у 11 (13,7%), а нарастание – у 18 (22,5%) больных. Отчетливых данных о связи изменений СВ с клинической картиной не получено, возможно, из-за малочисленности групп.

Данные о зависимости динамики СВ и ОКМ от исходных значений основных анализируемых МРТ-параметров, включая минимальную толщину хряща КС, дегенерацию медиального мениска 3 стадии, повреждение КрС, представлены в Таблице 6.2 и Рисунках 6.1 и 6.2.

Таблица 6.2 – Изменения величин ОКМ и СВ при шестимесячном наблюдении

Показатели	Увеличение СВ (n=18)			Уменьшение СВ (n=11)			Отсутствие динамики СВ (n=51)		
	ОКМ нет n=6	↑ ОКМ n=10	↓ ОКМ n=2	ОКМ нет n=1	↑ ОКМ n=2	↓ ОКМ n=8	ОКМ нет n=8	↑ ОКМ n=24	↓ ОКМ n=19
Умеренный и выраженный СВ (n=43)	2 33,3 %	8 80,0 %	0 0%	1 100%	2 100%	6 75%	1 12,5%	12 50%	11 57,9%
Толщина хряща ≤ 1 мм (n=45)	2 33,3 %	8 80,0 %	0 0%	0 0%	0 0%	6 75%	2 25%	16 66,7%	11 57,9%
Дегенерация медиального мениска ⇒ 3 стадии (n=40)	0 0%	5 50,0 %	2 100%	0 0%	1 50,0%	7 87,5%	2 25%	15 62,5%	8 42,1%
Дегенерация крестообразных связок (n=27)	0 0%	1 10,0 %	2 100%	0 0%	1 50,0%	4 50%	0 0%	13 54,2%	6 31,6%

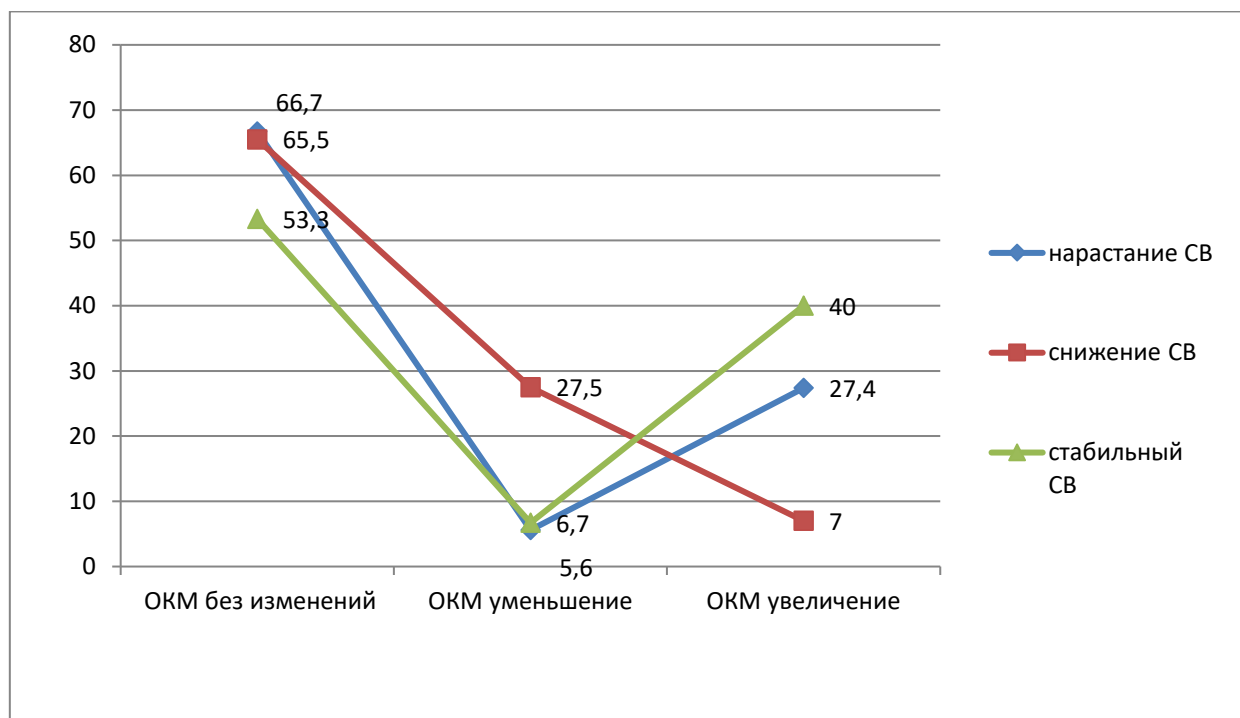


Рисунок 6.1 – Процент больных с различной динамикой размеров ОКМ в зависимости от изменений СВ

На Рисунке 6.1 представлен процент больных с различной динамикой СВ в группах больных без ОКМ, с уменьшением или увеличением ОКМ в течение 6 месяцев. Процент лиц без ОКМ был примерно одинаковым во всех трех группах, достигая 53,3%, 65,5% и 66,7%. Также одинаковым были процентное содержание больных с уменьшением ОКМ (5,6% и 6,7%) в группах с неизменным СВ и нарастанием СВ.

Доля больных с уменьшением ОКМ среди лиц со снижением СВ составила 27,5% и была достоверно больше, чем в группах с повышением СВ (Хи-квадрат = 5,99, $p=0,014$) и стабильным СВ (Хи-квадрат = 2,93, $p=0,086$), а также и в целом по группе без понижения СВ (5,9%, Хи-квадрат = 7,34, $p=0,006$). Процент пациентов с увеличением ОКМ в группах со стабильным СВ и нарастанием СВ не различался равнялся 40% и 27,4% (Хи-квадрат=0,18, $p>0,05$). Среди пациентов со снижением СВ больных с увеличением ОКМ было 7%, что достоверно ниже, как по сравнению с другими группами (Хи-квадрат = 4,26, $p=0,041$ и 4,65, $p=0,031$), так и со всеми больными без снижения СВ (25,4%, Хи-квадрат = 6,35, $p=0,011$). Таким образом группа больных с понижением во время наблюдения СВ

характеризовалась большей встречаемостью лиц с уменьшением ОКМ, а среди больных без понижения СВ чаще выявлялись случаи нарастания ОКМ.

На Рисунке 6.2 представлен процент больных с различной динамикой ОКМ в группах больных стабильного СВ, с уменьшением или увеличением СВ при повторном обследовании через 6 месяцев. В группе больных без ОКМ процент больных со снижением, стабильным и повышенным СВ не различался статистически (Хи-квадрат менее 2,25, $p > 0,05$) и составил 9%, 16% и 33%. Среди пациентов со снижением ОКМ уменьшение СВ было выявлено в 73% случаев, увеличение – в 11% (Хи-квадрат = 11,47, $P = 0,0007$) и неизменный СВ – в 37% (Хи-квадрат = 4,63, $P = 0,03$). Различие между группами с увеличенным и стабильным СВ также была достоверной (Хи-квадрат = 4,30, $p = 0,03$).

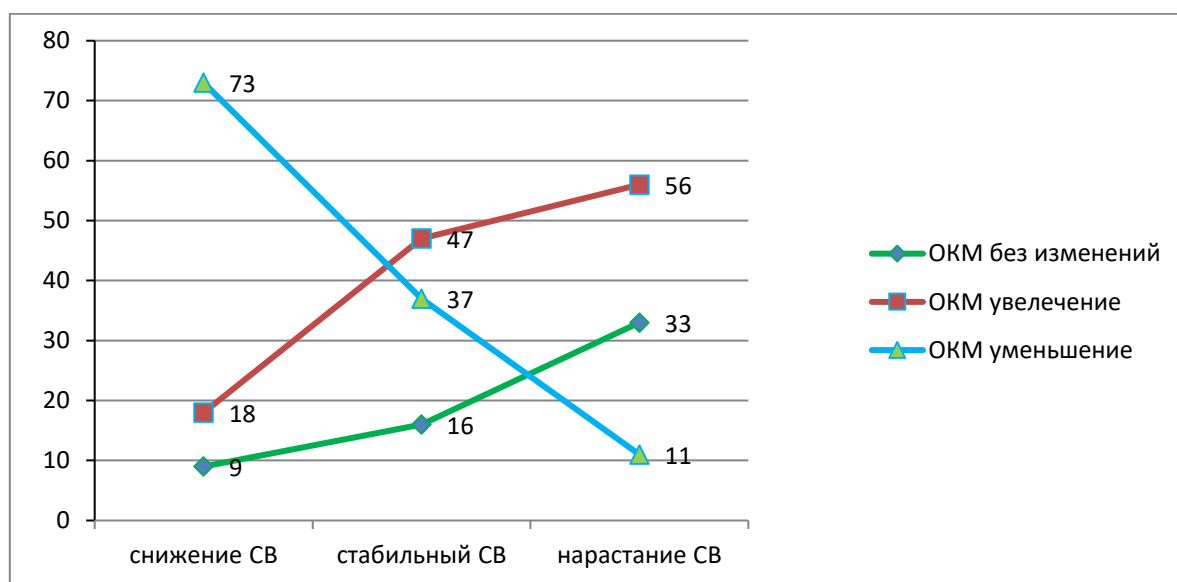


Рисунок 6.2 – Процент больных с различной динамикой СВ в зависимости от изменений размеров ОКМ

Среди больных с повышением ОКМ малочисленной была группа со снижением СВ (18%) как относительно всех пациентов (Хи-квадрат = 3,88, $p = 0,048$), так и группы с увеличением СВ (Хи-квадрат = 3,93, $p = 0,047$). Различия в процентном содержании между группами со стабильным СВ (47%) и возросшим СВ (56%) отсутствовали ($p > 0,05$).

Таким образом, в группе без ОКМ не отмечено существенных различий в динамике СВ. Группа с уменьшением ОКМ характеризовалась высоким

процентом лиц со снижением СВ и низким с нарастанием СВ. Среди больных с возросшим ОКМ, напротив, было снижено относительное содержание пациентов со снижением СВ.

6.2. Влияние изменения массы тела на ОКМ

Средний ИМТ составил $30,8 \pm 4,5$ кг/м². Нормальная масса тела отмечена в 8 (10%) случаях (ИМТ = $23,5[22,8;24,1]$ кг/м²). Избыточная масса тела зафиксирована у 29 (36,2%) больных (ИМТ = $27,4[26,7;28,7]$ кг/м²). Ожирение I и II степени выявлено у 26 (32,5%) (ИМТ= $32,0[30,8;33,1]$ кг/м²) и 18 (22,5%) наблюдаемых (ИМТ = $36,4[35,7;38,7]$ кг/м²). Т.е. нормальная и избыточная масса тела была у 45% больных, ожирение – у 55%.

Обследование проводилось одномоментно в осенне-зимне-весенний сезон. Больным не рекомендовались специальные разгрузочные диеты из-за их возможного негативного влияния на обмен костной ткани. С пациентами проводились с интервалом в три месяца две индивидуальные беседы о пользе здорового образа жизни, снижения суточного каллоража пищи за счет уменьшения потребления простых углеводов и умеренное увеличение физических нагрузок (ходьба по ровной местности, «скандинавская» ходьба).

По динамике массы тела за 6 месяцев наблюдения больные распределились на три группы. В первую (стабильную) вошли лица с изменением массы тела на более 2 кг в любую сторону. Во вторую группу (снижения массы тала) включили пациентов с уменьшением массы тела более, чем на 2 кг. В третью группу вошли лица с набором массы тела более 2 кг. Данные о динамике массы тела в сравниваемых группах представлены в Таблице 6.3.

Исходные значения массы тела и ИМТ во всех трех группах не различались. Через 6 месяцев в группе снижения массы тела наблюдалось достоверное ее уменьшением (парный критерий Вилкоксона=3,5, P=0,0004), а в группе увеличения – возрастание (парный критерий Вилкоксона=3,62, P=0,0003). При этом отмечены достоверные изменения динамики массы тела между группами, а масса тела в группе увеличения стала достоверно выше групп с нормальной и

сниженной массой тела.

Таблица 6.3 – Шестимесячная динамике массы тела у больных ОА КС

Показатель	Стабильная масса тела (+2 кг)	Снижение массы тела (<2 кг)	Увеличение массы тела (>2кг)
Количество	43 (53,7%)	18 (22,5%)	19(23,8%)
ИМТ исходный	29,7[27,2;32,8]	32,3[27,9;35,7]	30,8[26,9;34,4]
Масса тела исходная (кг)	80 [74;96]	85,3[82,5;96,5]	80[75;95]
Масса тела через 6 месяцев (кг)	80 [74;96]	80 [71;80]	94[80;100] 1-3 NS 2-3(Z=2,03,P=0,04)
Динамика массы тела (кг)	0	-7,5[3;11,5] 1-2(Z=-5,7,P=0,000)	4[3;5] 1-3(Z=5,8,P=0,000) 2-3(Z=-4,9, P=000)

Изначально отсутствие ОКМ было зафиксировано у 11 (25,6%) человек первой группы, у 3 (16,7%) второй и 3 (15,7%) третьей группы (всего 17 случаев). Различия по критерию Хи-квадрат между группами не были достоверными. Через 6 месяцев отсутствие ОКМ было отмечено в 14 наблюдениях. В группе стабильной массы тела ОКМ отсутствовал у тех же 11 (25,6%) человек. В группе снижения массы тела таких наблюдений стало 4 (22,2%), а в группе повышения массы тела они полностью исчезли (0%) (Хи-квадрат=19,78, P=0,0000). Через 6 месяцев наблюдения (Рисунок 6.3) число случаев ОКМ в группе нарастания массы тела стало максимально большим (100%) и стало достоверно отличаться не только от исходных значений, но и от показателей в группах стабильной или сниженной массы тела (Хи-квадрат=28,5, P=0,0000).

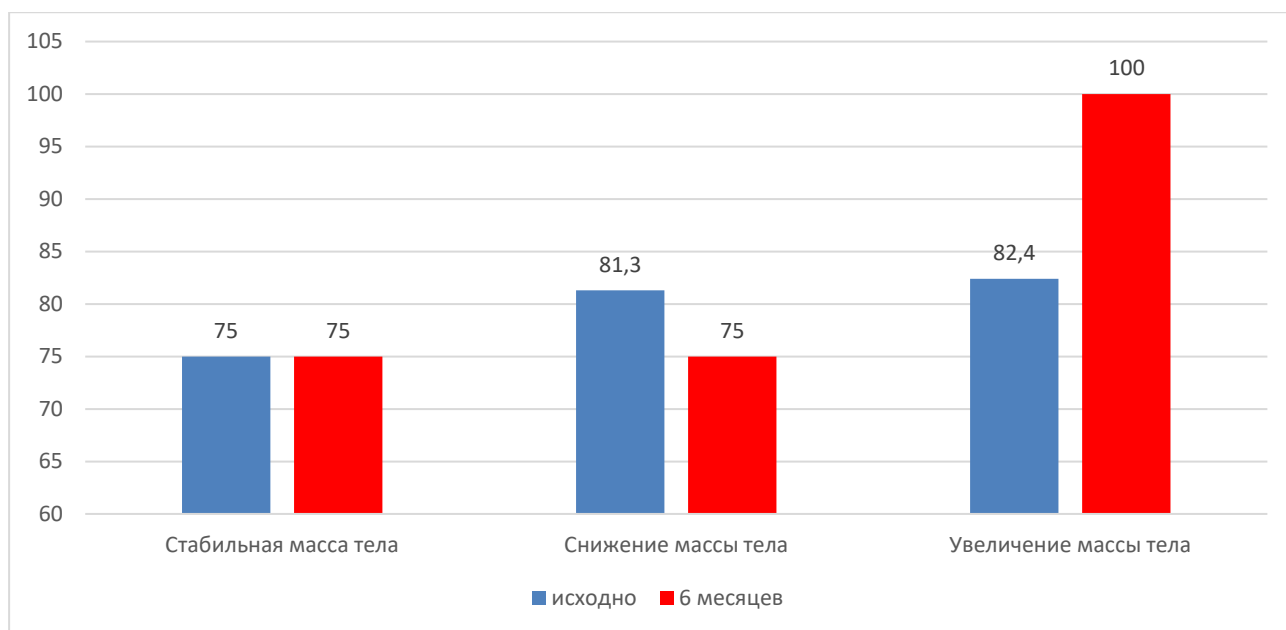


Рисунок 6.3 – Процент изменений числа случаев ОКМ в группах с различной динамикой массы тела

Число очагов ОКМ и площадь ОКМ при шестимесячном наблюдении в группах с разной динамикой массы тела представлено в Таблице 6.4 и на Рисунке 6.4. Количество очагов к завершению шестого месяца в группе больных с увеличением массы тела было достоверно больше, чем у лиц с уменьшением массы тела ($Z=2,4$, $P=0,02$).

Таблица 6.4 – ОКМ в группах с разной динамикой массы тела

Показатель	Стабильная масса тела (± 2 кг)	Снижение массы тела (< -2 кг)	Увеличение массы тела (> 2 кг)
Количество очагов исходно	2 [0;4]	2 [1,5;2]	2 [1;4]
Количество очагов ч/з 6 мес.	2 [0;5]	1 [0,5;2,5]	3 [2;4] 3-2 ($Z=2,4$, $P=0,02$)
ОКМ исходно (см ²)	0,56 [0,02;5,14]	0,77 [0,16;8,9]	0,53 [0,2;8,90]
ОКМ ч/з 6 месяцев (см ²)	1,19 [0;8,32]	0,63 [0,04;1,98]	2,42 [0,6;14,7]

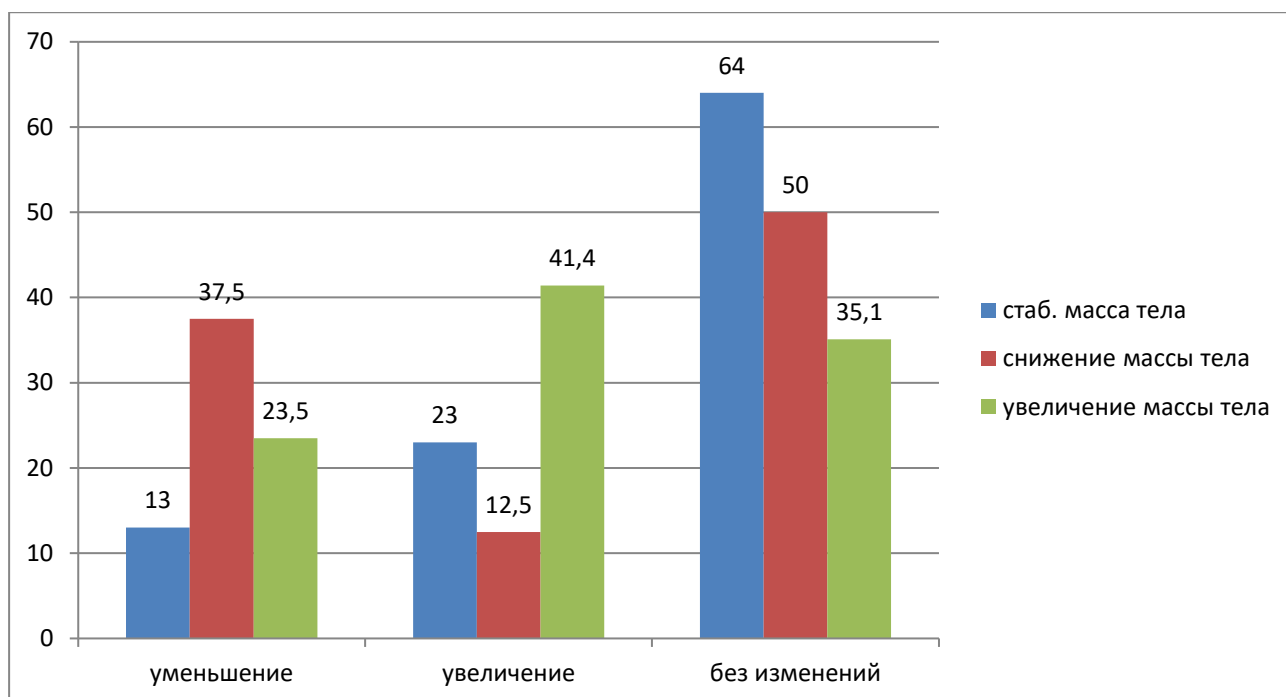


Рисунок 6.4 – Процент лиц с изменением числа очагов ОКМ в группах с различной динамикой массы тела

Общий размер ОКМ у больных ОА коленных суставов в целом по группе при шестимесячном наблюдении достоверно не изменялся (от 0,66[0,04;7,2] до 1,21[0,13;7,53]), $Z=1,7$, $P=0,08$ см². Однако в группе повышения массы тела он достоверно возрастал ($Z =2,07$, $P=0,04$).

Таким образом, из трех возможных вариантов динамики массы тела, именно ее нарастание сопровождается негативным воздействием на внутренние структуры КС, выявляемым по нарастанию трабекулярного ОКМ уже в течение шести месяцев наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОА является самой распространенной патологией суставного аппарата, с преобладанием, естественно, среди лиц пожилого возраста. Высокую частоту распространения имеет ОА мелких суставов кистей рук (особенно в женской популяции), ОА тазобедренных суставов и межпозвонковых дугоотростчатых. Однако наибольшую проблему для заболевших представляет ОА КС не только из-за выраженной деформации, но в первую очередь из-за интенсивного хронического рецидивирующего болевого синдрома [53]. ОА КС страдают 654 миллиона человек во всем мире; это наиболее вероятный диагноз при боли в колене у пациентов старше 45 лет, у которых боли в коленном суставе, связанные с физической активностью, сопровождаются утренней скованностью не менее 30 минут [62].

Артралгии при ОА КС имеют мультиэтиологическую природу. Среди ее источников можно выделить пателлофemorальную боль, боль связанную с синовитом, микрокристаллическим воспалением, повреждением наружного и внутреннего связочного аппарата и т. д. [133].

В течении 20-го века научные и практические медицинские представления об ОА базировались на результатах патологоанатомических исследований и данных вспомогательных методов исследования. В частности, рентгенография позволяла оценить степень потери хрящевой ткани и изменения субхондральной кости. Ультразвуковые исследования позволяли оценить воспалительный компонент, включая объем синовиальной жидкости и изменения СО [151]. Огромное значение для топической диагностики и выбора метода лечения имели артроскопические манипуляции [75, 132].

Несмотря на это, количество больных с ОА КС и огромное количество потребляемых ими различного рода НПВП не снижается, а число оперативных вмешательств на КС ежегодно нарастает, хотя известен высокий риск репротезирования [156].

Учитывая все вышеперечисленные факты можно было предположить, что в патогенезе хронического болевого синдрома ОА КС участвуют еще какие-то

неизвестные и неизученные механизмы. Одним из таких факторов могло стать поражение костного аппарата в виде отека мозга [159, 170]. Такие исследования стали возможны после внедрения в клиническую практику метода МРТ. Результаты проводимых до настоящего времени исследований по данной тематике носят отрывочный и противоречивый характер, что в первую очередь связано с неоднородностью обследуемых групп пациентов по возрастным, половым, этиологическим и др. характеристикам.

Данное исследование имело целью определение научно-практического значения ОКМ при ОА КС в сопоставлении с клинической картиной и дегенерацией внутренних суставных структур с параллельной оценкой уровня костного метаболизма и интенсивности воспалительного процесса.

В исследование было включено 123 больных ОА коленных суставов со II – III рентгенологической стадией. В целом по группе выявляемость ОКМ составила 79,7% без различий по встречаемости между мужчинами и женщинами.

До 50 лет ОКМ выявлялся у 45% обследованных, в интервале от 50 до 70 лет – в 80%, у лиц старше 70 лет – в 95% случаев. То есть, ОКМ явно нарастал с увеличением возраста больных, но возможно, что это связано в большей мере с нарастанием деструкции суставов при прогрессировании ОА. Это подтверждается частой встречаемости ОКМ у лиц с длительным стажем заболевания.

Средний ИМТ у больных без и с ОКМ не различался, но выявляемость ОКМ нарастала в градации от нормальной и избыточной массы тела (74%) к ожирению I (78%) и II-III степени (90%), указывая на вероятный вклад метаболических процессов при ожирении в динамику ОКМ, возможно, и просто через механизм ускоренной прогрессии дегенерации хряща.

Важным критерием включения больных в данное исследование было наличие у них болевого синдрома как минимум средней интенсивности (ВАШ > 40 мм). У больных с ОКМ медианная оценка боли по ВАШ (64 мм) была выше, чем у пациентов без ОКМ (58 мм). Выявляемость ОКМ у больных ОА с оценкой боли по ВАШ от 40 до 60 мм составила 69%, тогда как у больных с ВАШ более 61 она достигла 84% (+15%). Явной зависимости наличия ОКМ с величиной шкалы

WOMAS не выявлено. То есть, у больных с ОА наличие ОКМ ассоциировалось с большей величиной боли по ВАШ, интенсивная боль с оценкой по ВАШ более 61 мм чаще встречалась у больных с ОКМ, а выявляемость ОКМ у пациентов с болью выше 61 мм была выше, чем при боли от 40 до 60 мм.

Итак, среди клинических данных определенно влияли на встречаемость ОКМ возраст, стаж болезни, ожирение и выраженность болевого синдрома. Далее было проанализировано соотношение ОКМ и рентгенологической картины заболевания.

У больных без ОКМ преобладали пациенты с I стадией ОА (68%), тогда как среди больных с ОКМ их число было всего 16%. Среди больных с ОКМ преобладали пациенты со II стадией (59%), при этом процент таких больных в группе без ОКМ был только 28%. Пациенты с III рентгенологической стадией также значительно чаще (25% против 4%) встречались у больных с ОКМ.

Остеофиты выявлялись у 20% больных без ОКМ и достоверно чаще у 82% пациентов с ОКМ.

Несомненный научный интерес представляло взаимоотношение ОКМ и вторичного воспалительного процесса в суставе – реактивного синовита. Для количественной характеристики выраженности синовита (внутрисуставного воспаления) достаточно условно были выбраны следующие МРТ-параметры: выпот в полости сустава в градациях от 0 до 3, наличие кисты Бейкера и уплотнение СО.

Встречаемость ОКМ у больных ОА без внутрисуставного выпота была около 50%. При легком, умеренном и выраженном выпоте ОКМ выявляли в 68%, 86% и 96%, соответственно. Коэффициент ранговой корреляции между выраженностью внутрисуставного выпота и наличием ОКМ равнялся 0,26 ($P < 0,05$).

У пациентов без кисты Бейкера ОКМ присутствовал в 28%, тогда как при наличии ОКМ – в 50% (Хи-квадрат = 10,2, $P = 0,01$). Однако, корреляционный и дисперсионный однофакторный анализ не обнаружили достоверного влияния наличия кисты Бейкера на ОКМ.

Утолщение СО зарегистрировано только в одном случае без ОКМ (4%) и в 33% ($P=0,000$) в группе с ОКМ. У 31 больного с утолщением СО ОКМ выявлялся в 100% случаев, тогда как среди 91 пациента с нормальной СО только в 72% ($P=0,000$). Медианное количество размеров ОКМ различалось в этих же группах почти в 19 раз (0,68 и 12,8 см²).

Итогом данного фрагмента исследования было убедительное доказательство явной зависимости между величиной ОКМ, объемом внутрисуставного выпота и уплотнением СО.

Для более детального изучения взаимоотношения ОКМ и хронического воспаления было исследовано два лабораторных показателя: концентрации hs С-РБ и индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам периферической крови. Последний параметр рядом авторов предлагается в качестве метки патологического процесса при различных состояниях организма [125, 135, 138].

Концентрация hs С-РБ у больных ОА не имела достоверных различий в зависимости от площади ОКМ. Процентное распределение лиц с повышением hs СРБ >3 мг/л при минимальном у умеренном отеке (до 10 см²) составило 22% - 25%, тогда как при ОКМ более 10 см² лиц – только 6,2% (Хи квадрат = 13,8, $P=0,002$). То есть, как факт наличия, так и присутствие выраженного ОКМ не сопровождалось нарастанием hs С-РБ. Индекс нейтрофилы/лимфоциты у пациентов без ОКМ и с ОКМ не различался (1,74 и 1,80, соответственно) и не зависел от выраженности ОКМ.

Таким образом, в проведенном исследовании не удалось выявить наличие зависимости между лабораторными параметрами хронического воспаления и ОКМ у больных ОА. Однако, для окончательного вынесения вердикта по данному вопросу, несомненно, требуется более детальное исследование с включением большего количества обследованных пациентов.

Следующему анализу были подвергнуты два плазменных параметра метаболизма костной ткани: показатель формирования костного матрикса -Р1NP и костной резорбции - СТХ-I. Концентрация Р1NP у больных ОА практически не зависело от наличия и распространенности ОКМ. Процент лиц с увеличенным

значениями СТХ-I в трех группах с размерами ОКМ до 1 см², 19 см² и выше 10 см² составил 4,4%, 20% и 36,4%.

Итак, выраженный ОКМ при ОА КС сопровождался увеличением концентраций маркера костной резорбции при отсутствии существенных изменений со стороны маркера формирования костного матрикса.

Для оценки потенциальных анаболических (регенераторных) возможностей организма был избран тромбоцитарный фактор PF-4. Концентрация PF-4 при размере ОКМ менее 1 см² (2,8 пк/мл) была достоверно выше, чем у пациентов с большей величиной ОКМ (2,16 пк/мл). Коэффициент корреляции Спирмена между концентрацией PF4 и площадью ОКМ составил $R=-0,53$ ($P<0,05$). То есть больных ОА с ОКМ отмечается снижение концентрации PF-4, протекающее параллельно с нарастанием размеров ОКМ.

В целом, данные дополнительного лабораторного исследования позволили зафиксировать нарастание костной деструкции (СТХ-I) в зависимости от величины ОКМ. Маркеры костного восстановления (P1NP), и системный восстановительный потенциал (PF-4) не были активны и достаточны, что, вероятно, связано с истощением метаболических возможностей при длительном патологическом процессе. Выраженный ОКМ не сопровождался нарастанием параметров хронического воспаления, указывая на возможную невоспалительную его природу.

Следующим вопросом исследования было выяснение соотношения ОКМ с дегенеративными процессами в хряще, менисках и внутренних связок КС.

ОКМ надколенника встречался в 37% наблюдений и 42% всех случаев ОКМ коленного сустава. Его доля составили менее 5% от общей величины ОКМ. Не выявлено зависимости ОКМ надколенника от возраста больных и стажа болезни, выраженности болевого синдрома, степени ожирения и стадии хондромалиции. Можно считать, что ОКМ надколенника в обследованной когорте не имеет существенного клинического значения.

Встречаемость ОКМ в суставах без сужение суставной щели составила 53%, тогда как в группе с сужением суставной щели случаев с ОКМ было достоверно

больше - 84%. При этом на частоту выявления ОКМ не влияла топика сужения: медиальная или латеральная фрагменты ББС (84% и 86%).

Критический МРТ признак «отсутствия хряща» (0 мм) отсутствовал у пациентов без ОКМ и был выявлен в 44% в бедренном хряще и в 42% в большеберцовом хряще (Хи-квадрат =56,4, P=0,001) у лиц с ОКМ. Частота выявляемости снижения толщины хряща до 1 мм не отличалась во всех группах, колеблясь от 24% до 32%. Встречаемость нормальной толщины хряща (2-3 мм) была существенно выше (36% и 40% против 21% и 16%) у больных без ОКМ как в бедренной, так и большеберцовой кости медиальной части ББС.

В латеральном фрагменте коленного сустава, характеризующимся более, чем 70% частотой нормальной толщины хряща, присутствие ОКМ в группах с различной толщиной хряща были практически одинаковым. Очевидно, что ОКМ наиболее характерен для больных с хондромалацией IY стадии бедренного и большеберцового хряща именно медиального фрагмента ББС.

Количество очагов ОКМ в области КС могло колебаться от 1 до 8. Среднее количество очагов у больных с толщиной хряща > 1 мм составило 2,33 и было достоверно меньше таковой у лиц с толщиной хряща <= 1 мм – 3,37. При этом абсолютно большее количество очагов ОКМ было отмечено при хондромалации IY стадии – 3,6.

Общий размер ОКМ был также максимальным при хондромалации IY стадии, достигая 23,1 см². При толщине хряща более 2 мм медианная величина ОКМ составила 6,3 см².

Очаги ОКМ при МРТ-исследовании имеют разную интенсивность, отражающую, вероятно, различную степень обводнения межклеточного костного матрикса. В связи с этим дополнительно был разработан показатель скорректированный показатель ОКМ, учитывающий площадь и степень интенсивности отека при МРТ исследовании. Корректированный ОКМ были максимальным в группе с хондромалацией IY стадии и минимальным в группе с толщиной хряща более 2 мм. Величины скорректированного ОКМ между больными с толщиной хряща > 1 мм и <= 1 мм также достоверно различались. Можно

заклучить, что исследование корригированного ОКМ не имело преимуществ перед анализом собственно ОКМ и количества очагов ОКМ, по крайней мере в отношении статистической зависимости от толщины хряща.

Выявляемость ОКМ при поражении латерального мениска колебалась в пределах от 69% до 88% и практически не зависела от степени дегенерации менисков по Stoller. Состояние медиального мениска, напротив, оказывало явное влияние на присутствие ОКМ с возрастанием от 36% при 0 и 1 степени дегенерации до 96% и 100% при 3 и 4 степени дегенерации по Stoller.

У больных ОА с дегенерацией КрС (47 человек) ОКМ зафиксировали в 100% наблюдений, что было достоверно больше, чем в группе с нормальными КрС. Площадь ОКМ в среднем составила в группах нормальных и поврежденных КрС был 11,1 см² и 18,2 см².

Итак, только четыре анализируемых нами показателя в 100% ассоциировались с ОКМ. Это были: значительный объем СВ (18), уплотнение СО (34), дегенерация медиальных менисков IV степени (23) и дегенерация КрС (49). Сочетание всех четырех МРТ-признаков было у 5 человек (4,1%), трех – у 10 (8,2%), двух – у 21 (17,2%), одного – у 31 (25,4%). То есть, на лицо явное преобладание наличия одного или сочетания двух МРТ-признаков.

При изолированном без других трех параметров выраженном СВ ОКМ не обнаруживался вовсе. Т.е. реактивный синовит без уплотнения СО и сохранными КрС и менисками не сопровождается ОКМ. Именно для этой клинической ситуации характерен воспалительный компонент патогенеза и хороший эффект на внутрисуставное введение ГКС. При изолированной дегенерации медиальных менисков ОКМ присутствовал – в 13%, при изолированной дегенераций крестообразных связок - в 47%. Эти данные указывают на вероятную травматическую (острая и хроническая перегрузка кости) этиологию ОКМ. Следовательно, нулевая гипотеза о том, что ОКМ является частью общего патологического процесса КС как единого органа при остеоартрите сомнительна. 100% выявляемость ОКМ наиболее характерна для изолированной дегенерации КрС и ее сочетания с уплотнением СО (63%).

Учитывая постулируемую возможную важную роль механического повреждения в тяжести ОКМ было проведено 6-ти месячное клинической наблюдение за больными ОА с ОКМ с учетом динамики их ИМТ. Нарастание ИМТ сопровождалось нарастанием трабекулярного ОКМ. Снижение массы тела, как и ее неизменный характер, не сопровождалось изменениями размера ОКМ в области КС. Возможно, что сам по себе набор массы тела мог проявляться возрастанием статического напряжения и дальнейшим повреждением сустава с нарастанием ОКМ. С другой стороны, нарастание ОКМ, сопровождаясь увеличением боли, могло приводить к снижению функциональности КС, ограничению общей подвижности с последующим нарастанием ожирения.

Таким образом, гипотеза о генезе ОКМ при ОА может быть представлена следующим образом. При начальных стадиях ОА (толщина хряща более 1 мм) хрящ качественно выполняет свою барьерную функцию по разграничению синовиальной жидкости с кислой рН и костной тканью с щелочной рН. ОКМ в области КС в основном будет связан с острой травматической или хронической (например, высокий ИМТ) перегрузкой костной ткани и с ее механическим повреждением. При дальнейшей дегенерации хряща (толщина менее 1 мм) синовиальная жидкость начинает просачиваться в костную ткань, проявляясь на МРТ картиной ОКМ. Лабораторные показатели хронического воспаления будут при этом оставаться на низких цифрах, хотя ОКМ будет усиливать болевой синдром, характеризующийся низкой эффективностью локальной кортикостероидной терапии. Дегенерация внутренних связочных структур КС будет усиливать механическое давление в области истонченного хряща и потенцировать нарастание ОКМ. Важным в этом плане является также внутрисуставная гипертензия, развивающаяся при выраженных синовитах.

На более ранних этапах заболевания при механическом повреждении менисков и КрС могут происходить эпизоды травматического ОКМ с вовлечением в патологический процесса субхдральной кости, что может теоретически менять гомеостаз сустава и потенцировать развитие ОА.

ВЫВОДЫ

1. У больных остеоартритом коленных суставов I – III стадий отек костного мозга при МРТ-исследовании выявлен в 79,7% случаев. На частоту его обнаружения влияют такие клинические факторы, как возраст больных, стаж заболевания, наличие ожирения и выраженность болевого синдрома.

2. Отек костного мозга не сопровождался изменениями лабораторных показателей хронического воспаления (hs-СРБ, отношение нейтрофилов к лимфоцитам) и уровня в крови маркера формирования костной ткани (P1NP – N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа). Выраженный отек костного мозга протекал на фоне увеличения сывороточных концентрации маркера костной резорбции (СТХ-I – С-концевой телопептид коллагена типа I) и снижения тромбоцитарного фактора 4 (PF-4).

3. Отмечено нарастание частоты встречаемости отека костного мозга при II и III стадии остеоартрита при взрывном нарастании среднего размера отека костного мозга до 23,1 см² при хондромалиции 4 стадии в отличие от групп с минимальной толщиной хряща 1 мм (6,3 см²) и 2 мм (7,8 см²). Площадь отека костного мозга оказалась максимальной при выраженном синовиальном выпоте 19,4 [5,2; 71,7] см² и статистически значимо меньшая при незначительной 0,64 [0; 4,04] см² и умеренной 1,63 [0,4; 13,4] см² величине объемов синовиальной жидкости.

4. Отек костного мозга надколенника присутствовал в 37% наблюдений (его доля составила 4,5% от общего отека костного мозга коленных суставов) и не имел четкой статистической связи с клиническими проявлениями и степенью хондромалиции.

5. При 100% выявляемости отека костного мозга, которая присутствует в группах с уплотнением синовиальной оболочки, полным разрывом менисков, выраженным синовиальным выпотом (34,7%, 23,5%, 18,4% случаев, соответственно) максимальное число таких больных установлено в группе с дегенерацией крестообразных связок (в 50%).

6. В ходе шестимесячного наблюдения за больными показано негативное

влияние нарастания индекса массы тела на выраженность отека костного мозга, проявляющееся в увеличении встречаемости отека костного мозга в градации от нормальной и избыточной массы тела (74%) к ожирению I степени (78%) и к ожирению II-III степени (90%). Также подтверждена параллельная зависимость между изменениями величины отека костного мозга и размеров синовиального выпота.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Магнитно-резонансная томография коленных суставов с целью выявления отека костного мозга у больных остеоартритом I – III стадий показана в случаях атипично выраженного болевого синдрома, особенно у больных с метаболическим синдромом.

2. Для клинической практики в качестве основного показателя отека костного мозга коленных суставов может быть рекомендовано определение анализа суммарной площади отека в см².

3. Отсутствие увеличения размеров отека костного мозга коленных суставов можно использовать в качестве контроля эффективности проводимой терапии, особенно в случаях неэффективности разгрузочно-диетических мероприятий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ББС – бедренно-большеберцовый сустав

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГКС – глюкокортикостероиды

ИМТ – индекс массы тела

КрС – крестообразные связки

КС – коленные суставы

КТ – компьютерная томография

ЛФК – лечебная физкультура

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОА – остеоартрит

ОКМ – отек костного мозга

СВ – синовиальный выпот

СД – сахарный диабет

СО – синовиальная оболочка

СТХ-1 – С-концевой телопептид коллагена 1 типа

ELISA – наборы для проведения иммуноферментного анализа

ESCEO – Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита

hs-СРБ – С-реактивный белок

IL – интерлейкин

NGF – фактор роста нервов

PARSI – международное общество исследований остеоартрита

PF-4 – тромбоцитарный фактор 4

PINP – терминальный пропептид проколлагена 1-го типа

PRP – плазма, обогащенная тромбоцитами

SF-36 – неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента

WOMAC – остеоартритный индекс коленного сустава

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева, Л. И. Результаты клинического исследования препаратов Траумель®С и Цель®Т у пациентов с остеоартритом коленного сустава, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания / Л. И. Алексеева, В. И. Мазуров, Е. В. Зонова [и др.]. – Текст: непосредственный // Современная ревматология. – 2023. – Т. 17, № 5. – С. 79-86.

2. Балглей, А. Г. Частота и структура осложнений при артроскопическом лечении остеоартрита коленного сустава / А. Г. Балглей, А. Н. Ткаченко, В. М. Хайдаров [и др.] – Текст: непосредственный // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 35-47.

3. Барановский, А. А. Организация лечения остеоартрита коленного сустава / А. А. Барановский, И. Л. Уразовская, Д. Ш. Мансуров [и др.] – Текст: непосредственный // Uzbek Journal of Case Reports. – 2022. – Т. 2, № 3. – С. 37-45.

4. Головач, И. Ю. Тактика ведения пациентов с остеоартритом коленного сустава в соответствии с рекомендациями современных медицинских обществ: акцент на ESCEO - 2019 / И. Ю. Головач, Е. Д. Егудина, С. Х. Тер-Вартанян. – Текст : непосредственный // Травма. – 2019. – Т. 20, № 4. – С. 23-38.

5. Гурьянова, Е. А. Ударно-волновая терапия при лечении остеоартрита коленного сустава / Е. А. Гурьянова, Ю. В. Полякова, М. А. Матвеева. – Текст : непосредственный // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 57-61.

6. Дыдыкина, И. С. Влияние снижения веса и физических упражнений на боль в суставах у пациентов с остеоартритом и ожирением / И. С. Дыдыкина, П. С. Коваленко, А. А. Коваленко. – Текст: непосредственный // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 3. – С. 168-176.

7. Ильиных, Е.В. Остеонекроз . Часть 1. Факторы риска и патогенез. / Е.В. Ильиных., В.Г.Барскова, П.И.Лидов [и др.]. – Текст: непосредственный // Современная ревматология. – 2013. – № 1. – С. 17-24.

8. Каратеев, А.Е. Локальная инъекционная терапия препаратами

гиалуроновой кислоты: в центре внимания ревматологов и травматологов-ортопедов /А. Е. Каратеев. – Текст: непосредственный// Современная ревматология. – 2024. – Т. 18, № 3. – С. 107-113.

9. Кожевников, С.П. Алгоритмы биологической статистики. / С.П. Кожевников. – Ижевск: Изд. центр «Удмуртский университет», 2018. – 75с. – Текст: непосредственный . – ISBN 978-5-4312-0652-8

10. Кондрашенко, В. В. Сравнительная оценка эффективности аутологичных концентрата костного мозга и обогащенной тромбоцитами плазмы, вводимых внутрикостно, при лечении остеоартрита коленного сустава / В. В. Кондрашенко, Д. А. Маланин, В. Д. Сикилинда [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 109-116.

11. Корнева, Ю. С. Микробиота кишечника – новое звено в патогенезе остеоартрита (обзор литературы) / Ю. С. Корнева, М. В. Борисенко, Р. В. Деев. – Текст: непосредственный // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2024. – Т. 39, № 1. – С. 38-43.

12. Костив, Р. Е. Высокая тиббиальная остеотомия на 2–3-й стадиях остеоартроза как альтернатива эндопротезированию коленного сустава / Р. Е. Костив, В. Б. Шуматов, Е. П. Костив [и др.]. – Текст: непосредственный // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2023. – № 2(92). – С. 31-36.

13. Крылов, М. Ю. Ассоциация полиморфизма rs2167270 гена лептина (LEP) с интенсивностью боли у больных остеоартритом коленного сустава / М. Ю. Крылов, Л. И. Алексеева, Е. П. Шарапова. – Текст: непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 210-217.

14. Ли́ла, А.М. Эффективность лечения остеоартрита коленного и тазобедренного суставов комбинированным препаратом хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида: промежуточные результаты российского наблюдательного исследования / А. М. Ли́ла, Л. И. Алексеева, К. А. Тельшев [и др.]. – Текст: непосредственный // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14, № 3. – С. 71-78.

15. Ли́ла, А. М. Современные подходы к ведению больных остеоартритом в реальной клинической практике / А. М. Ли́ла, Л. И. Алексе́ева. – Текст: непосредственный // Клиническая медицина. – 2023. – Т. 101, № 2-3. – С. 141-146.

16. Ли́ла, А.М. Клинические рекомендации (проект) по диагностике и лечению первичного остеоартрита для специалистов первичного звена (врачей-терапевтов, врачей общей практики) / А.М. Ли́ла, Л.И. Алексе́ева, Е.А. Таскина [и др. – Текст: непосредственный // Терапия. – 2023. – №1. – С.7-22.

17. Мазуров, В. И. Эффективность, безопасность и перспективы применения комбинации нативного коллагена II типа, метилсульфонилметана, босвеллиевых кислот, витаминов С и D3 при остеоартрите коленных суставов: резолюция Совета экспертов / В. И. Мазуров, Л. И. Алексе́ева, И. Б. Бе́ляева [и др.]. – Текст: непосредственный // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 1. – С. 68-74.

18. Макаров, М. А. Оценка эффективности консервативного лечения больных остеоартритом коленного сустава III стадии с применением функциональных разгружающих ортезов с возможностью варус-вальгусной коррекции / М. А. Макаров, В. А. Нестеренко, В. Е. Бялик [и др.]. – Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2024. – Т. 62, № 3. – С. 319-324.

19. Мамаев, А. Н. Статистические методы в медицине / А. Н. Мамаев, Д. А. Кудлай. – Москва : Практическая медицина, 2021. – 136 с. – ISBN-978-5-98811-635-6.

20. Мансуров, Д. Ш. Негативные последствия эндопротезирования коленного сустава / Д. Ш. Мансуров, А. Н. Ткаченко, С. А. Сайганов [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2022. – Т. 15, № 4(57). – С. 354-361.

21. Минасов, Т.Б. Саркопения и остеоартрит: метаанализ / Т. Б. Минасов, Е. Р. Якупова, Г. А. Садыкова [и др.]. – Текст: непосредственный // Справочник врача общей практики. – 2024. – № 4. – С. 5-12.

22. Тицкая, Е. В. Остеоартрит коленного сустава: наукометрический анализ немедикаментозных технологий терапии и реабилитации / Е. В. Тицкая, И. Н.

Смирнова, Н. Г. Бадалов. – Текст: непосредственный // *University Therapeutic Journal*. – 2024. – Т. 6, № 6. – С. 62-64.

23. Ткаченко, А. Н. Основные причины летальных исходов при эндопротезировании тазобедренных и коленных суставов. (Обзор литературы) / А. Н. Ткаченко, В. Д. Савицкий, И. Л. Уразовская [и др.]. – Текст: непосредственный // *Физическая и реабилитационная медицина*. – 2024. – Т. 6, № 1. – С. 113-122.

24. Фетисов, В.А. МРТ-диагностика отека костного мозга и его значение в судебно-медицинской оценке повреждений костей и суставов. / В. А. Фетисов, К.Ю.Куликович. – Текст: непосредственный // *Судебно-медицинская экспертиза*. – 2017. – №3. – С. 50-56.

25. Ходжанов, И. Ю. Является ли патология вен нижних конечностей фактором риска развития остеоартрита коленного сустава? / И. Ю. Ходжанов, Б. М. Мамасолиев, А. Н. Ткаченко [и др.]. – Текст: непосредственный // *Уральский медицинский журнал*. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 19-25.

26. Чернядьев, С.А. Особенности патологических изменений костных тканей коленного сустава у больных кистой Бейкера. / С.А. Чернядьев, А.И. Чернооков, Е.А. Гребенев [и др.]. – Текст: непосредственный // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. – 2015. – Т. 97, № 5. С. 274-282.

27. Шостак, Н.А. Остеоартрит: особенности ведения больных при различных локализациях. / Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, М.О. Анищенко [и др.]. – Текст: непосредственный // *Клиницист*. – 2022. – Т.16, №1. С. 40-51.

28. The use of type 1 collagen scaffold containing stromal cell-derived factor-1 to create a matrix environment conducive to partial-thickness cartilage defects repair / W. Acang, J. Chen, J. Tao, Y. Jiang [et al.]. – Text: visual // *Biomaterials*. – 2013. – Vol. 34, № 3. – P.713-723. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.10.027.

29. Effect of Zoledronic Acid and Alendronate on Bone Edema and Pain in Spontaneous Osteonecrosis of the Knee: A New Paradigm in the Medical Management / S. Agarwala, L. Sharoff, N. Jagani. – Text: visual // *Revista Brasileira Ortopedia (Sao*

Paulo). – 2020. – Vol.55, № 5. – P. 543-550. doi: 10.1016/j.rboe.2017.12.008.

30. A protocol for a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial to compare the effect of annual infusions of zoledronic acid to placebo on knee structural change and knee pain over 24 months in knee osteoarthritis patients - ZAP2 / D. Aitken, L. Laslett, G. Cai [et al.]. – Text: visual // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2018. – Vol.19, № 1(217). – P. 1 -12. doi: 10.1186/s12891-018-2143-2.

31. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association / R. Altman, E. Asch, D. Bloch [et al.]. – Text: visual // *Arthritis and Rheumatism*. – 1986. – Vol. 29, №8. – P. 1039-1049. doi: 10.1002/art.1780290816.

32. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines / N. Arden, T.A. Perry, R.R. Bannuru [et al.]. – Text: visual// *Nature Reviews Rheumatology*. – 2021. – Vol.17, № 1. – P.59-66. doi:10.1038/s41584-020-00523-9.

33. Interleukin-6 and leptin levels are associated with preoperative pain severity in patients with osteoarthritis but not with acute pain after total knee arthroplasty / S. Azim, J.Nicholson, M.J. Rebecchi [et al.]. – Text: visual // *Knee*. – 2018. – Vol.25, №1. – P.25-33. doi: 10.1016/j.knee.2017.12.001.

34. Bisphosphonates or prostacyclin in the treatment of bone-marrow oedema syndrome of the knee and foot / C. Baier, J.Schaumburger, J.Gotz [et al.]. – Text: visual // *Rheumatology International*. – 2013. – Vol. 33, № 6. – P. 1397-1402. doi: 10.1007/s00296-012-2584-0.

35. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. / R. Bannuru, M.C. Osani, E.E. Vaysbrot [et al.]. – Text: visual // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2019. – Vol.27, №11. – P. 1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.

36. What are the prognostic factors for radiographic progression of knee osteoarthritis? A meta-analysis. / A. Bastick, J. Belo, J. Runhaar [et al.]. – Text: visual // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2015. – Vol. 473, № 9. – P. 2969-2989.

doi: 10.1007/s11999-015-4349-z.

37. Impact of clinical practice guidelines on use of intra-articular hyaluronic acid and corticosteroid injections for knee osteoarthritis / N. Bedard, D.E. DeMik, N.A. Glass [et al.]. – Text: visual // *The Journal Bone and Joint Surgery*. – 2018. – Vol. 100, № 10. – P. 827-834. doi: 10.2106/JBJS.17.01045.

38. Intra-articular Platelet-Rich Plasma vs. Placebo Injection on Pain and Medial Tibial Cartilage Volume in Patients With Knee Osteoarthritis / K. Bennell, K.L. Paterson, B.R. Metcalf [et al.]. – Text: visual // *JAMA*. – 2022. – Vol. 326, № 12(1187). – P. 1-16. doi: 10.1001/jama.2022.1315.

39. Does Bone Marrow Edema Influence the Clinical Results of Intra-Articular Platelet-Rich Plasma Injections for Knee Osteoarthritis? / A. Boffa, A. Poggi, I. Romandini [et al.]. – Text: visual // *Jornal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 15(4414). – P. 1-10. doi: 10.3390/jcm11154414.

40. Follow-up of occult bone lesions detected at MR imaging: Systematic review / S. Boks, D. Vroegindewij, B.W. Koes [et al.]. – Text: visual // *Radiology*. – 2006. – Vol. 238, № 3. – P. 853-862. doi: 10.1148/radiol.2382050062.

41. Osteoarthritic bone marrow lesions almost exclusively collocate with denuded cartilage: a 3D study using data from the osteoarthritis initiative / M. Bowes, A. Poggi, I. Romandini [et al.]. – Text: visual // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2016. – Vol. 75, № 10. – P. 1852-1857. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208407.

42. Automated MRI assessment confirms cartilage thickness modification in patients with knee osteoarthritis: post-hoc analysis from a phase II sprifermin study / A. Brett, M.A. Bowes, P.G. Conaghan [et al.]. – Text: visual // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2020. – Vol. 28, № 11. – P. 1432-1436. doi: 10.1016/j.joca.2020.08.005.

43. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) / O. Bruyère, G. Honvo, N. Veronese [et al.]. – Text: visual // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2019. – Vol. 49, № 3. – P. 337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.

44. Direct crystal formation from micronized bone and lactic acid: The writing on

the wall for calcium-containing crystal pathogenesis in osteoarthritis? / A. Bulysheva, N. Sori, M.P. Francis. – Text: visual // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 11(e0202373). – P. 1 - 12. doi: 10.1371/journal.pone.0202373.

45. The association between change in bone marrow lesion size and change in tibiofemoral cartilage volume and knee symptoms / G. Cai, D. Aitken, L.L. Laslett [et al.]. – Text: visual // Rheumatology (Oxford). – 2021. – Vol. 60, №6. – P. 2791-2800. doi: 10.1093/rheumatology/keaa716.

46. Zoledronic acid plus methylprednisolone versus zoledronic acid or placebo in symptomatic knee osteoarthritis: a randomized controlled trial / G. Cai, L.L. Laslett, D. Aitken [et al.]. – Text: visual // Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease. – 2019. – Vol.11. – P. 1 - 12. doi: 10.1177/1759720X19880054.

47. The Treatment of Bone Marrow Lesions Associated with Advanced Knee Osteoarthritis: Comparing Intraosseous and Intraarticular Injections with Bone Marrow Concentrate and Platelet Products / C. Centeno, C. Cartier, I. Stemper [et al.]. – Text: visual // Pain Physician. – 2021. – Vol.24, № 3. – P. 279-288.

48. Outcomes of imaging-guided corticosteroid injections in hip and knee osteoarthritis patients: a systematic review / C. Chang, S. Mittu, M. Da Silva Cardoso [et al.]. – Text: visual // Skeletal Radiology. – 2022. – Vol.52, № 11. – P. 2298-2308. doi: 10.1007/s00256-022-04257-5.

49. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study / X. Chevalier, P. Goupille, A.D. Beaulieu [et al.]. – Text: visual // Arthritis Care and Research. – 2009. – Vol.61, № 3. – P. 344-352. doi: 10.1002/art.24096.

50. Magnetic resonance imaging follow-up study of bone bruises associated with anterior cruciate ligament ruptures / M. Costa-Paz, D. Muscolo, M. Ayerza [et al.]. – Text: visual // Arthroscopy. – 2001. – Vol.17, № 5. – P. 445-449. doi: 10.1053/jars.2001.23581.

51. Subchondral cystlike lesions develop longitudinally in areas of bone marrow edema-like lesions in patients with or at risk for knee osteoarthritis: detection with MR imaging – the MOST study / M. Crema, F.W. Roemer, Y. Zhu [et al.]. – Text: visual //

Radiology. – 2010. – Vol.256, № 3. – P. 855-862. doi: 10.1148/radiol.10091467.

52. Associations between markers of inflammation and altered pain perception mechanisms in people with knee osteoarthritis: a systematic review / P. Dainese, H. Mahieu, S. De Mits [et al.]. – Text: visual // RMD Open. – 2023. – Vol. 9, № 2 (e002945). – P. 1-14. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002945.

53. Association between knee inflammation and knee pain in patients with knee osteoarthritis: a systematic review / P. Dainese, K.V. Wyngaert, S. De Mits [et al.]. – Text: visual // Osteoarthritis Cartilage. – 2022. – Vol.30, №4. – P. 516-534. doi: 10.1016/j.joca.2021.12.003.

54. Colchicine is not effective for reducing osteoarthritic hand pain compared to placebo: a randomised, placebo-controlled trial (COLAH) / C. Davis, C. Ruediger, K.Dyer [et al.]. – Text: visual // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2021. – Vol.29, № 2. – P. 208-214. doi: 10.1016/j.joca.2020.11.002.

55. Photoactivated leucocyte-rich platelet--rich plasma treatment in reduction of bone marrow edema in hip osteoarthritis / J. de Castro, E.L. Henares-Esguerra, S. Olivia [et al.]. – Text: visual // Regenerative Medicine. – 2022. – Vol.17, № 8. – P.521-531. doi: 10.2217/rme-2021-0165.

56. Biologic Therapies for the Treatment of Knee Osteoarthritis: An Updated Systematic Review / R. Delanois, O.C. Sax, Z. Chen [et al.]. – Text: visual // The Journal of Arthroplasty. – 2022. – Vol.37, №12. – P.2480-2506. doi: 10.1016/j.arth.2022.05.031.

57. CEMIP (KIAA1199) regulates inflammation, hyperplasia and fibrosis in osteoarthritis synovial membrane / C. Deroyer, C. Poulet, G. Paulissen [et al.]. – Text: visual // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2022. – Vol.79, № 5(260). – P.1-17. doi: 10.1007/s00018-022-04282-6.

58. Physical Therapy versus Glucocorticoid Injection for Osteoarthritis of the Knee / GD. Deyle [et al.]. – Text: visual // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol.382, №15. – P.1420-1429. doi: 10.1056/NEJMoa1905877.

59. A multicentre randomised, 1-year comparative effectiveness, parallel-group trial protocol of a physical therapy approach compared to corticosteroid injection on

pain and function related to knee osteoarthritis (PTA Trial) / G. Deyle, C.S. Allen, S.C.Allison [et al.]. – Text: visual // *BMJ Open*. – 2016. – Vol.6, №5 (e010528). – P. 1 - 11. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010528corr1.

60. Neuropathic pain in osteoarthritis: a review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment / T. Dimitroulas, R.V. Duarte, A. Behura [et al.]. – Text: visual // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2014. – Vol.44, № 2. – P.145-154. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.011.

61. Evaluation and Treatment of Knee Pain: A Review / V. Duong, W.M. Oo, C. Ding [et al.]. – Text: visual // *JAMA*. – 2023. – Vol.330, № 16. – P. 1568-1580. doi: 10.1001/jama.2023.19675.

62. Osteoarthritis research is failing to reach consumers / V. Duong, D.J. Hunter. – Text: visual // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2023. – Vol.19, №8. – P. 464-465. doi: 10.1038/s41584-023-00972-y.

63. Long--term efficacy and safety of intra-articular sprifermin in patients with knee osteoarthritis: results from the 5-year forward study / F. Eckstein, M. Hochberg, H. Guehring [et al.]. – Text: visual // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2020. – Vol.28, №1. – P. 77--78. doi.org/10.1016/j.joca.2020.02.118

64. A Effect of chondroitin sulfate on cartilage volume loss and subchondral bone marrow lesions in osteoarthritis knee / M. Elgawish, M.A. Zakaria, H.S. Fahmy [et al.]. – Text: visual // *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*. – 2015. – Vol.42, № 3. – P. 153-158. doi:10.4103/1110-161X.163948.

65. Genicular artery embolization as a treatment for refractory osteoarthritis related knee pain / Y. Epelboym, L. Lee, Y. Okuno [et al.]. – Text: visual // *Skeletal Radiology*. – 2023. – Vol.52, №11. – P. 2309-2321. doi: 10.1007/s00256-022-04208-0.

66. Bone marrow lesions: a universal bone response to injury? / E. Eriksen, J.D. Ringe. – Text: visual // *Rheumatology International*. – 2012. – Vol.32, № 3. – P. 575-584. doi: 10.1007/s00296-011-2141-2.

67. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis / D. Felson, C.E. Chaisson, C.L. Hill [et al.]. – Text: visual // *Annals of Internal Medicine*. – 2001. – Vol.134, № 7. – P. 541-549. doi: 10.7326/0003-4819-134-7-200104030-00007.

68. Comparison of BLOKS and WORMS scoring systems part II. Longitudinal assessment of knee MRIs for osteoarthritis and suggested approach based on their performance: data from the Osteoarthritis Initiative / D. Felson, J. Lynch, A. Guermazi [et al.]. – Text: visual // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2010. – Vol.18, № 11. – P.1402-1407. doi: 10.1016/j.joca.2010.06.016.

69. Methotrexate treatment in hand osteoarthritis refractory to usual treatments: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial / S. Ferrero, R. Wittoek, E. Allado [et al.]. – Text: visual // *Arthritis and Rheumatology*. – 2021. – Vol.51, № 4. – P.831-838. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.04.016.

70. PRP Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / G. Filardo, D. Previtalli, F. Napoli [et al.]. – Text: visual // *Cartilage*. – 2021. – Vol.13, № 1. – P. 364-375. doi: 10.1177/1947603520931170.

71. A phase ii trial of lutikizumab, an anti-interleukin-1alpha/beta dual variable domain immunoglobulin, in knee osteoarthritis patients with synovitis [R. Fleischmann, H.Bliddal, F.J.Blanco [et al.]. – Text: visual // *Arthritis and Rheumatology*. – 2021. – Vol.75, № 4. – P. 831-838. doi: 10.1002/art.40840.

72. Intramuscular Clodronate in Long-Term Treatment of Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Study / B. Frediani, C. Toscano, P. Falsetti[et al.]. – Text: visual // *Drugs in R and D*. – 2020. – Vol.20, №1. – P. 39-45. doi: 10.1007/s40268-020-00294-4.

73. Bone marrow abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with type II collagen degradation in knee osteoarthritis: a three-month longitudinal study / P. Garnero, C. Peterfy, S. Zaim [et al.]. – Text: visual // *Arthritis and Rheumatology*. – 2005. – Vol.52, №9. – P. 2822-2829. doi: 10.1002/art.21366.

74. Vascular mechanisms in osteoarthritis / P. Ghosh, P.A. Cheras. – Text: visual // *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. – 2001. – Vol.15, № 5. – P. 693–709. doi: 10.1053/berh.2001.0188.

75. Chondrogenesis, chondrocyte differentiation, and articular cartilage metabolism in health and osteoarthritis / M. Goldring. – Text: visual // *Therapeutic Advances Musculoskeletal Disease*. – 2012. – Vol.4, № 4. – P. 269-285. doi:

10.1177/1759720X12448454.

76. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / D. Gregori, G. Giacobelli, C. Minto [et al.]. – Text: visual // *JAMA*. – 2018. – Vol. 320, № 24. – P. 2564-2579. doi: 10.1001/jama.2018.19319.

77. Changes in bone marrow lesions in response to weight-loss in obese knee osteoarthritis patients: a prospective cohort study / H. Gudbergesen, J. Niu, D. Hayashi [et al.]. – Text: visual // *BMC Musculoskelet Disorders*. – 2013. – Vol.14, №3(106). – P. 1 - 9. doi: 10.1186/1471-2474-14-106.

78. The effects of sprifermin on symptoms and structure in a subgroup at risk of progression in the FORWARD knee osteoarthritis trial / H. Guehring, F. Moreau, B. Daelken [et al.]. – Text: visual // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2021. – Vol. 51, № 2. – P. 450-456. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.03.005.

79. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in Adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study) /A. Guermazi, J. Niu, D. Hayashi [et al.]. – Text: visual // *BMJ*. – 2012. – Vol. 345(e5339). – P. 1 - 10. doi: 10.1136/bmj.e5339.

80. Osteoarthritis: a serious disease / G. Hawker. – Text: visual // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2019. – Vol.120, №5. – P. 3-6.

81. Subcutaneous tanezumab vs NSAID for the treatment of osteoarthritis: efficacy and general safety results from a randomized, double-blind, active-controlled, 80-week, phase-3 study / M. Hochberg, J. Carrino, T. Schnitzer [et al.]. – Text: visual // *Arthritis and Rheumatology*. – 2019 – Vol.71. – P. 1302.

82. Serious joint-related adverse events in randomized controlled trials of anti-nerve growth factor monoclonal antibodies / M. Hochberg. – Text: visual // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2015. – Vol.23, №1. – P.18-21. doi: 10.1016/j.joca.2014.10.005.

83. Extracorporeal shockwave therapy for the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis / C. Hsieh, C.J. Chang, Z.W. Liu [et al.]. – Text: visual // *International Orthopaedics*. – 2020. – Vol.44, № 5. – P. 877-884. doi: 10.1007/s00264-020-04489-x.

84. Subchondral bone microenvironment in osteoarthritis and pain / Y. Hu, X. Chen, S. Wang [et al.]. – Text: visual // *Bone Research*. – 2021. – Vol.9, № 1(20). – P.1-13. doi: 10.1038/s41413-021-00147-z.

85. Rapid proliferation of calcitonin gene-related peptide-immunoreactive nerves during healing of rat tibial fracture suggests neural involvement in bone growth and remodelling / M. Hukkanen, Y.T. Konttinen, S. Santavirta [et al.]. – Text: visual// *Neuroscience*. – 1993.– Vol.54, № 4. – P. 969-979. doi:10.1016/0306-4522(93)90588-7.

86. Increase in bone marrow lesions associated with cartilage loss: a longitudinal magnetic resonance imaging study of knee osteoarthritis / D. Hunter, Y. Zhang, J. Niu [et al.]. – Text: visual // *Arthritis and Rheumatology*. – 2006. – Vol.54, №5. – P.1529-1535. doi: 10.1002/art.21789.

87. Long-term pain relief in canine osteoarthritis by a single intra-articular injection of resiniferatoxin, a potent TRPV1 Agonist / M. Iadarola, M.R. Sapio, S.J. Raithel [et al.]. – Text: visual // *Pain*. – 2018. – Vol.159, № 10. – P.2105-2114. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001314.

88. Rationale for prostaglandin I₂ in bone marrow oedema-from theory to application / M. Jager, F.P. Tillmann, T.S. Thornhill [et al.]. – Text: visual // *Arthritis Research and Therapy*. – 2008. – Vol.10, № 5(R120). – P. 1 - 14. doi: 10.1186/ar2526.

89. Association of markers of patellofemoral maltracking to cartilage damage and bone marrow lesions on MRI: Data from the 2016 Olympic Games of Rio De Janeiro / M. Jarraya, F.W. Roemer, L. Engebretsen [et al.]. – Text: visual // *European Journal of Radiology Open*. – 2021. – Vol. 8(100381). – P. 1 - 6. doi: 10.1016/j.ejro.2021.100381.

90. Chondrotoxic Effects of Local Anesthetics on Human Knee Articular Cartilage: A Systematic Review / P. Jayaram [et al.]. – Text: visual // *PM and R Journal*. – 2019. – Vol.11, № 4. – P. 379-400. doi: 10.1002/pmrj.12007.

91. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project / J. Jordan, D.J. Kennedy, P. Yeh [et al.]. – Text: visual // *The Journal of Rheumatology*. – 2007. – Vol.34, № 1. – P.172 - 180.

92. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis / P. Jüni, R. Hari, A.W. Rutjes [et al.]. – Text: visual // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015. – Vol.2015, №10(CD005328). – P. 1-81. doi: 10.1002/14651858.CD005328.pub3.
93. Intra-articular injections of the hip and knee with triamcinolone vs ketorolac: a randomized controlled trial / K. Jurgensmeier, D. Jurgensmeier, D.E. Kunz [et al.]. – Text: visual // *The Journal of Arthroplasty*/ – 2021. – Vol.36, №2. – P. 416-422. doi: 10.1016/j.arth.2020.08.036.
94. Assessment of knee osteoarthritis by ultrasonography and its association with knee pain / G. Kandemirli, M. Basaran, S. Kandemirli [et al.]. – Text: visual // *Journal of Back Musculoskeletal Rehabilitation*. – 2020. – Vol.33, № 4. – P.711-717. doi: 10.3233/BMR-191504.
95. Extracorporeal shock wave treatment can normalize painful bone marrow edema in knee osteoarthritis: A comparative historical cohort study / S. Kang, F. Gao, J. Han [et al.]. – Text: visual // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol.97, №5(e9796). – P. 1-6. doi: 10.1097/MD.00000000000009796.
96. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A Review / J. Katz, K.R. Arant, R.F. Loeser // *JAMA*. – 2021. – Vol.325, № 6. – P. 568-578. doi: 10.1001/jama.2020.22171.
97. Hydroxychloroquine in patients with Inflammatory and erosive osteoarthritis of the hands: results of the OA--TREAT study-a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial / C. Kedor, J. Detert, R. Rau [et al.]. – Text: visual // *RMD Open*. – 2021. – Vol.7, № 2. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001660.
98. ARthroscopy in Knee Osteoarthritis (ARK-OA): a multicentre study assessing compliance to national guidelines / C. Khatri, E. Dickenson, I. Ahmed [et al.]. – Text: visual // *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*. – 2021. – Vol.31, № 7. – P. 1443-1449. doi: 10.1007/s00590-021-02905-5.
99. Significant Pain Reduction with Oral Methotrexate in Knee Osteoarthritis; results from a randomised controlled phase III trial of treatment effectiveness [abstract] / S. Kingsbury, P. Tharmanathan, A. Keding [et al.]. – Text: visual // *Arthritis and Rheumatology*. – 2018. – 70 (suppl 9). – P.428.

100. Intra-articular Corticosteroid Injection Following Total Knee Arthroplasty: Is It Effective? / M. Klement, A.J. Luzzi, A. Siddiqi [et al.]. – Text: visual // The Journal of Arthroplasty. – 2019. – Vol.34, № 2. – P. 303-308. doi: 10.1016/j.arth.2018.10.033.

101. The Significance of Osteoarthritis-associated Bone Marrow Lesions in the Knee / M. Klement, P. Sharkey. – Text: visual // The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. – 2019. – Vol.27, № 20. – P. 752-759. doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00267.

102. Combined subchondral and intra-articular injections of bone marrow aspirate concentrate provide stable results up to 24 months / E. Kon, A. Boffa L. Andriolo [et al.]. – Text: visual //The Knee Surgery, Sports Traumatology Arthroscopy. – 2023. – Vol.31,№6. – P. 2511-2517. doi: 10.1007/s00167-022-07195-w.

103. Bone marrow lesions and subchondral bone pathology of the knee / E. Kon, M. Ronga, G. Filardo [et al.]. – Text: visual // The Knee Surgery, Sports Traumatology Arthroscopy. – 2016. – Vol.24, №6. – P. 1797-1814. doi: 10.1007/s00167-016-4113-2.

104. Bone marrow edema-like lesions change in volume in the majority of patients with osteoarthritis; associations with clinical features / P. Kornaat, M. Kloppenburg, R. Sharma [et al.]. – Text: visual // European Radiology. – 2007. – Vol.17, № 12. – P. 3073-3078. doi: 10.1007/s00330-007-0711-1.

105. Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings / P. Kornaat, J.L. Bloem, R.T. Ceulemans [et al.]. – Text: visual // Radiology. – 2006. – Vol.239, №3. – P. 811-817. doi: 10.1148/radiol.2393050253.

106. Single-dose local anesthetics exhibit a type-, dose-, and time-dependent chondrotoxic effect on chondrocytes and cartilage: a systematic review of the current literature / P. Kreuz, M. Steinwachs, P. Angele [et al.]. – Text: visual // The Knee Surgery, Sports Traumatology Arthroscopy. – 2018. – Vol.26, № 3. – P. 819-830. doi: 10.1007/s00167-017-4470-5.

107. Multicenter Osteoarthritis Study Group. Metabolic osteoarthritis - relation of diabetes and cardiovascular disease with knee osteoarthritis / L. Kuusalo, D.T. Felson, N. Wang [et al.]. – Text: visual // Osteoarthritis Cartilage. – 2021. – Vol.29, №2. – P. 230-234. doi: 10.1016/j.joca.2020.09.010.

108. Generation and characterization of ABT-981, a dual variable domain immunoglobulin (DVD-IgTM) molecule that specifically and potently neutralizes both IL-1 α and IL-1 β / S. Lacy, C. Wu, D.J. Ambrosi [et al.]. – Text: visual // *MAbs*. – 2015. – Vol.7, № 3. – P. 605-619. doi: 10.1080/19420862.2015.1026501.

109. Translational development of an ADAMTS-5 antibody for osteoarthritis disease modification / J. Larkin, T.A. Lohr, L. Elefante [et al.]. – Text: visual // *The Osteoarthritis and Cartilage*. – 2015. – Vol.23, № 8. – P. 1254-1266. doi: 10.1016/j.joca.2015.02.778.

110. Regeneration of the articular surface of the rabbit synovial joint by cell homing: a proof of concept study / C. Lee, J.L. Cook, A. Mendelson [et al.]. – Text: visual // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376, №9739. – P. 440-448. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60668-X.

111. Pain sensitivity and pain reactivity in osteoarthritis / C. Lee, B. Lu, J.M. Bathon [et al.]. – Text: visual // *Arthritis Care and Research Journal*. – 2011. – Vol.63, № 3. – P. 320-327. doi: 10.1002/acr.20373.

112. Colchicine lack of effectiveness in symptom and inflammation modification in knee osteoarthritis (COLKOA): a randomized controlled trial / Y. Leung, B. Haaland, J.L. Huebner [et al.]. – Text: visual // *The Osteoarthritis and Cartilage*. – 2018. – Vol.26,№5. – P. 631-640. doi: 10.1016/j.joca.2018.01.026.

113. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes / G. Li, J. Yin, J. Gao [et al.]. – Text: visual // *Arthritis Research and Therapy*. – 2013. –Vol.15, № 6(223). – P. 1-12. doi: 10.1186/ar4405.

114. TNF-alpha increases the expression of inflammatory factors in synovial fibroblasts by inhibiting the PI3K/AKT pathway in a rat model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis / H. Li, S. Xie, Y. Qi [et al.]. – Text: visual // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2018. –Vol.16, № 6. – P. 4737-4744. doi: 10.3892/etm.2018.6770.

115. Towards a mechanism-based approach to pain management in osteoarthritis / A. Malfait, T.J. Schnitzer. – Text: visual // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2013. – Vol.9. – № 11 – P. 654-664. doi: 10.1038/nrrheum.2013.138.

116. Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain / P. Mantyh, M. Koltzenburg, L.M. Mendell [et. al.]. – Text: visual // *Anesthesiology*/ – 2011. – Vol.115, № 1. – P. 189-204. doi: 10.1097/ALN.0b013e31821b1ac5.

117. Aetiology and pathogenesis of bone marrow lesions and osteonecrosis of the knee / M. Marcacci, L. Andriolo, E. Kon [et al.]. – Text: visual // *EFORT Open Reviews*. –2016. –Vol.1, № 5. – P. 219-224. doi: 10.1302/2058-5241.1.000044.

118. Neutral proteases capable of proteoglycan digesting activity in osteoarthritic and normal human articular cartilage / J. Martel-Pelletier, J.P. Pelletier, J.M. Cloutier [et al.]. – Text: visual // *Arthritis and Rheumatology*. – 1984. – Vol.27, № 3. – P.305-312. doi: 10.1002/art.1780270310.

119. MRI-demonstrated outcome of subchondral stress fractures of the knee after treatment with iloprost or tramadol: observations in 14 patients / M. Mayerhoefer, J. Kramer, M.J. Breitenseher [et al.]. – Text: visual // *Clinical Journal and Sport Medicine*. – 2008. – Vol.18, № 4. – P. 358-362. doi: 10.1097/JSM.0b013e31817f3e1c.

120. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial / T. McAlindon, M.P. LaValley, W.F. Harvey [et. al.]. – Text: visual // *JAMA*. – 2017. – Vol.317, №19. – P.1967-1975. doi: 10.1001/jama.2017.5283.

121. Calcium crystal deposition diseases – beyond gout / G.M. McCarthy, A.Dunne A. – Text: visual // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2018. – Vol.14, № 10. – P. 592-602. doi: 10.1038/s41584-018-0078-5.

122. Measuring hsCRP-an important part of a comprehensive risk profile or a clinically redundant practice? / J. McCormack, G.M. Allan. – Text: visual // *PLoS Medicine*. – 2010. – Vol.7, №2(e1000196). – P. 1-5. doi.org/10.1371/journal.pmed.1000196

123. Intra-articular platelet-rich plasma injections versus intra-articular corticosteroid injections for symptomatic management of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis / M. McLarnon, N. Heron. – Text: visual // *BMC Musculoskelet Disorders*. – 2021. – Vol.22, № 1(550). – P. 1-13. doi: 10.1186/s12891-021-04308-3.

124. Effect of ibandronate on spontaneous osteonecrosis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / C. Meier, C. Kraenzlin, N.F.Friederich [et al. – Text: visual] // *Osteoporosis International*. – 2014. – Vol.25, № 1. – P. 359-366. doi: 10.1007/s00198-013-2581-5.

125. Can Neutrophil/Lymphocyte Ratio Assess Inflammatory Bowel Disease Activity and Severity in Children? / R. Metwally. – Text: visual // *The Turkish Journal Gastroenterology*. – 2022. – Vol.33, № 12. – P. 1058-1061. doi: 10.5152/tjg.2022.21889.

126. Bone Marrow Edema: pathogenetic features / L. Molfetta, A. Florian, G. Saviola [et al.]. – Text: visual // *Clinical Therapeutics*. – 2022. – Vol.173, №5. – P.434-439. doi: 10.7417/CT.2022.2459.

127. Bone marrow lesions in knee osteoarthritis: regional differences in tibial subchondral bone microstructure and their association with cartilage degeneration / D. Muratovic, D.M. Findlay, F.M. Cicuttini [et al.]. – Text: visual // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2019. – Vol.27, № 11. – P. 1653-1662. doi: 10.1016/j.joca.2019.07.004.

128. Bone matrix microdamage and vascular changes characterize bone marrow lesions in the subchondral bone of knee osteoarthritis / D. Muratovic, D.M. Findlay, F.M. Cicuttini [et. al.]. – Text: visual // *Bone*. – 2018. – Vol.108. – P. 193-201. doi: 10.1016/j.bone.2018.01.012.

129. Sensory innervation in porous endplates by netrin-1 from osteoclasts mediates PGE2-induced spinal hypersensitivity in mice / S. Ni, Z. Ling, X. Wang [et al.]. – Text: visual // *Nature Communications*. – 2020. – Vol.11, № 1. – P. 149. doi: 10.1038/s41467-019-13476-9.

130. The effect of intra-articular glucocorticosteroids and exercise on symptoms and bone marrow lesions in kneeosteoarthritis: a secondary analysis of results from a randomized controlled trial / F. Nielsen, M. Boesen, A.G. Jurik [et al.]. – Text: visual // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2018. – Vol.26, № 7. – P.895-902. doi: 10.1016/j.joca.2018.02.900.

131. Assessment of bone marrow oedema-like lesions using MRI in patellofemoral knee osteoarthritis: comparison of different MRI pulse sequences / H.

Noorveriandi, M.J. Parkes, M.J. Callaghan [et. al.]. – Text: visual // *The British Journal of Radiology*. – 2021. – Vol.94, №1124(20201367). – P. 1 – 6. doi: 10.1259/bjr.20201367.

132. Arthroscopic surgery for degenerative knee disease (osteoarthritis including degenerative meniscal tears) / D. O'Connor, R.V. Johnston, R. Brignardello-Petersen [et al.]. – Text: visual // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2022. – Vol.3, №3(CD014328). – P. 1-161. doi: 10.1002/14651858.CD014328.

133. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for the development of knee osteoarthritis: an updated systematic review and meta-analysis including 46 819 men and women / B. Øiestad, D. O'Connor, R.V. Johnston [et al.]. – Text: visual // *The British Journal of Sports Medicine*. – 2022. – Vol.5, № 6. – P. 349-355. doi: 10.1136/bjsports-2021-104861.

134. Involvement of SOX-9 and FGF-23 in RUNX-2 regulation in osteoarthritic chondrocytes. / T. Orfanidou, D. Iliopoulos, K.N. Malizos [et al.]. – Text: visual // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2009. – Vol.13, № 9B. – P. 3186-3194. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00678.x.

135. Association Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Gestational Diabetes-A Systematic Review and Meta-Analysis / N. Pace, J. Vassallo. – Text: visual // *Journal of the Endocrine Societi*. – 2021. – Vol.5, №7(bvab051). – P. 1-11. doi: 10.1210/jendso/bvab051.

136. Prevalence of spontaneous osteonecrosis of the medial femoral condyle in elderly patients / D. Pape, R. Seil, E. Fritsch [et al.]. – Text: visual // *The Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. – 2002. – Vol.10, № 4. – P. 233-40. doi: 10.1007/s00167-002-0285-z.

137. Primary bone marrow oedema syndromes / S. Patel. – Text: visual // *Rheumatology (Oxford)*. – 2014. – Vol.53, № 5. – P. 785-792. doi: 10.1093/rheumatology/ket324.

138. Neutrophil Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker in Acute Ischemic Stroke: a Systematic Review and Meta-analysis / S. Paudel, B. Thapa, R. Luitel. – Text: visual // *Journal of Nepal Health Research Council*. – 2021. – Vol.18, № 4. – P. 573-

579. doi: 10.33314/jnhrc.v18i4.3143.

139. Effect of Vitamin D supplementation on synovial tissue volume and subchondral bone marrow lesion volume in symptomatic knee osteoarthritis / T. Perry, M. Parkes, R. Hodgson [et. al.]. – Text: visual // BMC Musculoskelet Disorders. – 2019. – Vol.20, №1(76). – P. 1 -7. doi: 10.1186/s12891-019-2424-4.

140. Association between bone marrow lesions & synovitis and symptoms in symptomatic knee osteoarthritis / T.A. Perry, M.J. Parkes, R. Hodgson [et al.]. – Text: visual // Osteoarthritis and Cartilage. – 2020. – Vol.28, № 3. – P. 316-323. doi: 10.1016/j.joca.2019.12.002.

141. Magnetic Resonance Imaging-Assessed Subchondral Cysts and Incident Knee Pain and Knee Osteoarthritis: Data From the Multicenter Osteoarthritis Study / T.A. Perry, T.W. O'Neill, I. Tolstykh, [et al.] -- Text: visual // Arthritis and Rheumatology. 2022. – Vol. 74, №1. – P. 60-69. doi: 10.1002/art.41917.

142. Synovial tissue perivascular edema is associated with altered gait patterns in patients with knee osteoarthritis / H. Philpott, M.M. Carter, T.B. Birmingham [et al.]. – Text: visual // Osteoarthritis and Cartilage. – 2022. – Vol.30, № 1. – P. 42-51. doi: 10.1016/j.joca.2021.10.013.

143. Femoral condyle insufficiency fractures: associated clinical and morphological findings and impact on outcome / S. Plett, L.A. Hackney, U. Heilmeyer [et al.]. – Text: visual // Skeletal Radiology. – 2015. – Vol. 44, № 12. – P.1785-1794. doi: 10.1007/s00256-015-2234-1.

144. The validation of simple scoring methods for evaluating compartment-specific synovitis detected by MRI in knee osteoarthritis / L. Rhodes, A.J. Grainger, A.M. Keenan [et al.]. – Text: visual // Rheumatology (Oxford). – 2005. – Vol.44, № 12. – P. 1569-1573. doi: 10.1093/rheumatology/kei094.

145. Efficacy of tocilizumab in patients with hand osteoarthritis: double blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial / P. Richette, A. Latourte, J. Sellam [et al.]. – Text: visual // Annals and Rheumatic Diseases. – 2021. – Vol.80, № 3. – P. 349-355. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218547.

146. MRI-detected subchondral bone marrow signal alterations of the knee joint:

terminology, imaging appearance, relevance and radiological differential diagnosis / F. Roemer, R. Frobell, D.J. Hunter [et al.]. – Text: visual // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2009. – Vol.17, № 9. – P. 1115-1131. doi: 10.1016/j.joca.2009.03.012.

147. Change in MRI-detected subchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss: the MOST Study. A longitudinal multicentre study of knee osteoarthritis / F. Roemer, A. Guermazi, M.K. Javaid [et al.]. – Text: visual // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2009. – Vol.68, № 9. – P. 1461-1465. doi: 10.1136/ard.2008.096834

148. Evaluating the structural effects of intra-articular sprifermin on cartilage and non--cartilaginous tissue alterations, based on sqMRI assessment over 2 years / F. Roemer, J. Kraines, A. Aydemir A. [et al.]. – Text: visual // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2020. – Vol.28, № 9. – P. 1229-1234. doi: 10.1016/j.joca.2020.05.015.

149. Subchondral bone marrow lesions are highly associated with, and predict subchondral bone attrition longitudinally: the MOST study / F. Roemer, T. Neogi, M.C. Nevitt [et al.]. – Text: visual // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2010. – Vol.18, № 1. – P. 47-53. doi: 10.1016/j.joca.2009.08.018.

150. Treating severe knee osteoarthritis with combination of intra-osseous and intra-articular infiltrations of platelet-rich plasma: an observational study / M. Sánchez, D. Delgado, O. Pompei [et al.]. – Text: visual // *Cartilage*. – 2019. – Vol.10, № 2. – P. 245-53. doi: 10.1177/1947603518756462. E

151. Synovial inflammation in osteoarthritis progression / E. Sanchez-Lopez, R. Coras, A. Torres [et al.]. – Text: visual // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2022. – Vol.18, № 5. – P. 258-275. doi: 10.1038/s41584-022-00749-9.

152. Percussion test: description and diagnostic accuracy of a new manual test for bone marrow edema of the knee / V. Sansone, A. Galluzzo, E. Maiorano [et al.]. – Text: visual // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2022. – Vol.23, № 1(68). – P. 1-5. doi: 10.1186/s12891-022-05028-y.

153. Effect of Tanezumab on Joint Pain, Physical Function, and Patient Global Assessment of Osteoarthritis Among Patients With Osteoarthritis of the Hip or Knee: A Randomized Clinical Trial / T. Schnitzer, R. Easton, S. Pang [et al.]. – Text: visual // *JAMA*. – 2019. – Vol.322, № 1. – P. 37-48. doi: 10.1001/jama.2019.8044. P

154. Does altered biomechanics cause marrow edema? / M. Schweitzer, L.White. -- Text: visual // Radiology. – 1996. – Vol.198, № 3. – P.851-853. doi: 10.1148/radiology.198.3.8628882.

155. Pharmacokinetics, safety and efficacy of intra-articular non-steroidal anti-inflammatory drug injections for the treatment of osteoarthritis: A narrative review / D. Selig, A.T. Kress, I.M. Horton [et. al.]. – Text: visual // Journal of clinical pharmacy and therapeutics. – 2022. – Vol.47, № 8. – P. 1122-1133. doi: 10.1111/jcpt.13669.

156. Clinical Outcomes of Revision Total Knee Arthroplasty after High Tibial Osteotomy and Unicompartmental Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis / G. Shen, D .Shen, Y. Fang [et al.]. – Text: visual // Orthopaedic Surgery. – 2022. – Vol.14, № 8. – P. 1549-1557. doi: 10.1111/os.13311.

157. The relationship of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to monocyte ratio to radiographic grades of knee osteoarthritis /J. Shi, W. Zhao, H. Ying [et al.]. – Text: visual // Zeitschrift fur Rheumatologie. – 2018. – Vol.77, № 6. – P. 533-537. doi: 10.1007/s00393-017-0348-7. P

158. Prospective double-blind randomised controlled trial protocol comparing bone marrow aspirate concentrate intra-articular injection combined with subchondral injection versus intra-articular injection alone for the treatment of symptomatic knee osteoarthritis / S. Silva, L. Andriolo, A. Boffa [et al.]. – Text: visual // BMJ Open. – 2022. – Vol.12, № 9(e062632). – P. 1-7. doi:10.1136/bmjopen-2022-062632

159. Clinical risk factors associated with radiographic osteoarthritis progression among people with knee pain: a longitudinal study / M. Simic, A.R. Harmer, M. Agalotis [et al.]. – Text: visual // Arthritis Research and Therapy. – 2021. – Vol.23, № 1(160). – P. 1-10. doi: 10.1186/s13075-021-02540-9.

160. Bone marrow edema: pathophysiology, differential diagnosis, and imaging /A. Starr, M.A. Wessely, U. Albastaki [et al.]. – Text: visual // Acta Radiologica. – 2008. – Vol.49, № 7. – P. 771-786. doi: 10.1080/02841850802161023.

161. Is blood neutrophil-lymphocyte ratio an independent predictor of knee osteoarthritis severity? / Ö. Taşoğlu, H. Bölük, Ş. Şahin Onat [et al.]. – Text: visual // Clinical Rheumatology. – 2016. – Vol.35, №6. – P. 1579-83. doi: 10.1007/s10067-016-

3170-8.

162. Editorial: Pain Relief in Osteoarthritis: The Potential for a Perfect Storm / A. Teichtahl, F.M. Cicuttini [et al.]. – Text: visual // *Arthritis Rheumatol.* – 2016. – Vol.68, № 2. – P. 270-273. doi: 10.1002/art.39493.

163. Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic? / M. Thakur, A.H. Dickenson, R. Baron. – Text: visual // *Nature Reviews Rheumatology.* – 2014. – Vol.10, № 6. – P. 374-380. doi: 10.1038/nrrheum.2014.47.

164. High-Sensitivity C-Reactive Protein Is a Predictor of Coronary Microvascular Dysfunction in Patients with Ischemic Heart Disease / D. Tong, R. Whitbourn, A. MacIsaac [et al.]. – Text: visual // *Frontiers Cardiovascular Medicine.* – 2018. – Vol.4(81). – P. 1-6. doi: 10.3389/fcvm.2017.00081.

165. Time – and Kellgren–Lawrence Grade-Dependent Changes in Intra-Articularly Transplanted Stromal Vascular Fraction in Osteoarthritic Patients / T. Tran, C.M. Wu, N.K. Dubey [et al.]. – Text: visual // *Cells.* – 2019. – Vol.8, № 4(308). – P. 1-16. doi: 10.3390/cells8040308.

166. Effects of long-term exercise therapy on knee joint structure in people with kneeosteoarthritis: A systematic review and meta-analysis / A. Van Ginckel, M. Hall, F. Dobson [et al.]. – Text: visual // *Seminars in Arthritis Rheumatism.* – 2019. – Vol.48, №6. – P. 941-949. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.014.

167. Effect of cane use on bone marrow lesion volume in people with medial tibiofemoral kneeosteoarthritis: randomized clinical trial / A. Van Ginckel, R.S. Hinman, T.V. Wrigley [et al.]. – Text: visual // *Osteoarthritis and Cartilage.* – 2019. – Vol.27, № 9. – P. 1324-1338. doi: 10.1016/j.joca.2019.05.004.

168. Intravenous neridronate in the treatment of acute painful knee osteoarthritis: a randomized controlled study / M. Varenna, F. Zucchi, S. Failoni [et al.]. – Text: visual // *Rheumatology (Oxford).* – 2015. – Vol.54, №10. – P.1826-1832. doi: 10.1093/rheumatology/kev123.

169. Osteoarthritis Bone Marrow Lesions / D. Walsh, N. Sofat, A. Guermazi [et al.]. – Text: visual // *Osteoarthritis and Cartilage.* – 2023. – Vol. 31, № 1. – P. 11-17. doi: 10.1016/j.joca.2022.09.007.

170. How people with knee pain understand why their pain changes or remains the same over time: A qualitative study / D. Walsh, J. Rathbone, K. Akin-Akinyosoye [et al.]. – Text: visual // *Osteoarthritis and Cartilage Open*. – 2023. – Vol.5, № 2(100345). – P. 1-7. doi: 10.1016/j.ocarto.2023.100345.

171. OPTIKNEE 2022: consensus recommendations to optimise knee health after traumatic knee injury to prevent osteoarthritis / J. Whittaker, A.G. Culvenor, C.B. Juhl [et al.]. – Text: visual // *British Journal Sports Medicine*. – 2022. – Vol.56, № 24. – P. 1393-1405. doi: 10.1136/bjsports-2022-106299.

172. A roadmap to target interleukin-6 in osteoarthritis /R. Wiegertjes, F.A.J. van de Loo, E.N. Blaney Davidson [et al.]. – Text: visual // *Rheumatology*. – 2020. – Vol.59,№ 10. – P. 2681-94. doi: 10.1093/rheumatology/keaa248.

173. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI / L. Wildi, J. Raynauld, J. Martel--Pelletier [et al.]. – Text: visual // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2011. – Vol.70, №6. – P.982-989. doi: 10.1136/ard.2010.140848.

174. Transient osteoporosis: transient bone marrow edema? / A. Wilson, W.A. Murphy, D.C. Hardy [et al.]. – Text: visual // *Radiology*. – 1988. – Vol.167, № 3. – P. 757-760. doi: 10.1148/radiology.167.3.3363136.

175. Study on the relationship between severe knee osteoarthritis and bone marrow edema / L. Xiao, Z.C. Sang. – Text: visual // *Zhongguo Gu Shang*. – 2023. – Vol.36, № 6. – P. 525-531. doi: 10.12200/j.issn.1003-0034.2023.06.006.

176. Effects of PRP and LyPRP on osteogenic differentiation of MSCs / Xie, M. Chen, Y. Chen [et al.]. – Text: visual // *Journal of Biomedical Materials Research*. – 2019. – Vol.108, №1. – P. 16-26. doi: 10.1002/jbm.a.36797.

177. Preoperative Bone Marrow Edema Negatively Impacts 10-Year Outcomes After Unicompartmental Knee Arthroplasty / H. Yang, W.K. Kwak, E.K. Song [et. al.]. –Text: visual // *The Journal of Arthroplasty*. – 2023. – Vol.38, № 3. – P.456-463. doi: 10.1016/j.arth.2022.10.010.

178. Early MRI diagnosis and non-surgical management of spontaneous osteonecrosis of the knee / P. Yates, J.D. Calder, J.D. Stranks [et al.]. – Text: visual // *The Knee*. – 2007. – Vol.14, № 2. – P. 112-116. doi: 10.1016/j.knee.2006.10.012.

179. Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: correlation between MR imaging and histologic findings / M. Zanetti, E. Bruder, J. Romero [et al.]. – Text: visual // *Radiology*. – 2000. – Vol.15, № 3. – P.835-840. doi: 10.1148/radiology.215.3.r00jn05835.

180. Intra-articular corticosteroids and the risk of knee osteoarthritis progression: results from the Osteoarthritis Initiative / C. Zeng, N.E. Lane, D.J. Hunter [et al.]. – Text: visual // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2019. – Vol.27, № 6. – P. 855-862. doi: 10.1016/j.joca.2019.01.007.

181. Research progress of bone marrow edema-like lesions in knee osteoarthritis / H. Zhang, S.Y. Ye, X.J. Wang [et al.]. – Text: visual // *Zhongguo Gu Shang*. – 2021. – Vol.34, № 12. – P. 1186-1190. doi: 10.12200/j.issn.1003-0034.2021.12.018.

182. Characteristics of sensory innervation in synovium of rats within different knee osteoarthritis models and the correlation between synovial fibrosis and hyperalgesia / L. Zhang, M. Li, X. Li [et al.]. – Text: visual // *Journal of Advanced Research*. – 2021. – Vol.35. – P. 141-151. doi: 10.1016/j.jare.2021.06.007.