

Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы

Каратеев А.Е., Ли́ла А.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarat@yandex.ru

Contact:
Andrei Karateev;
aekarateev@rambler.ru

Поступила 04.12.17



Каратеев А.Е. – заведующий лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Ли́ла А.М. – профессор, врио директора ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук

В последние годы наметилась тенденция к изменению клинической концепции остеоартрита (ОА). Очень долго это заболевание рассматривалось как «возрастная патология» и исход длительно текущего патологического процесса. Однако сейчас многие эксперты склоняются к необходимости выделения ранней, рентгенологической стадии ОА, когда адекватная терапия может не только остановить прогрессирование, но и добиться обратного развития структурных изменений сустава. В настоящем обзоре рассмотрены ряд патогенетических и клинических аспектов ранней стадии ОА, важных для своевременной диагностики и выбора патогенетической терапии. Рассмотрены некоторые терапевтические подходы, как «классические», так и активно обсуждаемые в последнее время методики применения обогащенной тромбоцитами плазмы и аутологичной трансплантации хондроцитов.

Ключевые слова: остеоартрит; ранний остеоартрит; патогенез; лечение; обогащенная тромбоцитами плазма; аутологичная трансплантация хондроцитов.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Ли́ла АМ. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):70–81.

OSTEOARTHRITIS: CURRENT CLINICAL CONCEPT AND SOME PROMISING THERAPEUTIC APPROACHES

Karateev A.E., Lila A.M.

In recent years, there has been a trend toward changing the clinical concept of osteoarthritis (OA). This disease has been considered as an age-related disease and the long-term result of a current pathological process for a very long time. However, many experts are now inclined to consider it necessary to identify the early, pre-X-ray stage of OA, when adequate treatment may not only halt the progression, but also achieve the regression of joint structural changes. This review deals with a number of pathogenetic and clinical aspects of the early stages of OA, which are important for timely diagnosis and pathogenetic therapy choice. It also considers some therapeutic approaches, both a "classic" and recently actively discussed methods for using platelet-rich plasma and autologous chondrocyte transplantation.

Keywords: osteoarthritis; early osteoarthritis; pathogenesis; treatment; platelet-rich plasma; autologous chondrocyte transplantation.

For reference: Karateev AE, Lila AM. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):70–81 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-70-81>

Проблема остеоартрита (ОА) — серьезный вызов медицинской науке и обществу; это наиболее распространенное хроническое заболевание суставов, вызывающее тяжелые

страдания и инвалидизацию сотен миллионов людей во всем мире [1, 2]. По данным на 2010 г., ОА коленного сустава был выявлен у 250 млн жителей нашей планеты, что состав-

влет 3,8% общей популяции. Распространенность ОА тазобедренного сустава достигает 0,85% [3]. Согласно официальной статистике, в России насчитывается примерно 4 млн больных, страдающих этим заболеванием (т. е. около 2,9% популяции). Но это, несомненно, заниженная оценка: данные эпидемиологических исследований показывают, что реальная распространенность ОА в нашей стране выше более чем в 4 раза, составляя порядка 15 млн человек [4, 5]. Для примера: эпидемиологи США оценивают число страдающих ОА более чем в 52 млн человек (50% лиц старше 65 лет). При этом, по данным на 2011 г., 964 тыс. жителей США были госпитализированы в связи с ОА [6, 7].

Представление об ОА как о неизбежном проявлении старения организма, с которым приходится смириться, уходит в прошлое. Действительно, эта патология в большей степени встречается у лиц старших возрастных групп, но в современном мире (по крайней мере, в развитых странах) немолодые люди сохраняют значительный трудовой потенциал и высокую социальную активность [8, 9]. Это определяет необходимость активной терапии ОА, направленной на эффективный контроль основных симптомов, сохранение функции суставов и повышение качества жизни, что прямо соответствует современной концепции «здоровой старости».

До последнего времени ОА рассматривался как достаточно пессимистичное заболевание с однозначно неблагоприятным прогнозом (конечно, не в отношении жизни пациента, а в плане функционального статуса больных). Основным методом лечения ОА считалось радикальное хирургическое вмешательство; фармакотерапия же в основном была направлена на контроль боли, а ее патогенетическое значение вызывало существенные сомнения у многих экспертов.

Данное представление отчетливо просматривается, например, в руководстве по лечению ОА, изданном в 2000 г. под редакцией K.D. Brandt. Автор описывает ОА как заболевание, характеризующееся недостаточностью функции сустава (по сути, как исход болезни): «*OA represents failure of the joint. Just as the heart can fail because of a primary disorder of the endocardium, the myocardium, or epicardium, in each case producing a syndrome of congestive heart failure, the joint can fail because of primary abnormality in the articular cartilage, underlying bone, synovium, or periarticular muscle, in each case producing a syndrome which we recognize as OA*» («ОА представляется недостаточностью сустава. Как сердечная недостаточность возникает вследствие первичного поражения эндокарда, миокарда или эпикарда, в каждом случае приводя к застойной сердечной недостаточности, так и недостаточность сустава возникает вследствие первичных нарушений в суставном хряще, подлежащей кости, синовиальной оболочке и околосуставных мышцах, в каждом случае вызывая синдром, который мы определяем как ОА») [10].

Очевидно, что если врач имеет дело с «исходом», т. е. с последствиями естественного развития патологического процесса, существенно повлиять на прогрессирование болезни уже невозможно — время упущено, и надеяться на значимый терапевтический успех также не приходится.

Важно отметить, что само название этого заболевания, принятое в России и на бывшем постсоветском пространстве, — «остеоартроз» — отражало устойчивое отношение к данной нозологической форме как к «возрастной»

дегенеративной патологии. При этом диагноз ОА основывался на наличии типичной клинической картины (боль, визуально определяемая деформация сустава, «хруст» при пальпации и движении) и не вызывающих сомнения структурных изменениях хряща и подлежащей кости: выявлении при рентгенографии значительного сужения суставной щели, субхондральных кист и остеофитов. Все было просто: диагноз ясен, а лечить уже поздно.

Однако сегодня ситуация коренным образом меняется. Все больше экспертов приходят к заключению, что ОА нужно и можно лечить, причем вполне успешно. Но начинать надо с осознания ОА как «полноценной» болезни, а не ее исхода — причем заболевания не только суставного хряща, а всего сустава как целостного органа, включая кость, синовиальную оболочку, связочный аппарат, мышцы и элементы нервной системы, ответственные за иннервацию этих биологических структур [11].

Диагноз ОА следует определять в раннем периоде развития болезни, когда еще не возникли грубые необратимые изменения, соответствующие типичной рентгенологической картине, т. е. на дорентгенологической стадии. Для визуализации начальных, умеренно выраженных изменений сустава — со стороны хряща, синовиальной оболочки и связок — должны применяться методики магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ), а также диагностическая артроскопия [12].

Патогенез остеоартрита: роль воспаления

В последние годы формируется новое понимание патогенеза ОА. В первую очередь, это касается изменения представлений о значении воспаления при этом заболевании (табл. 1). В настоящее время уже не вызывает сомнений, что именно хроническое низкоинтенсивное («low-grade») воспаление выступает в роли важнейшего фактора развития и прогрессирования ОА [13–15].

Элементы воспалительного процесса, которые проявляются активностью «резидентных» макрофагальных клеток и локальным синтезом протеолитических ферментов, таких как ММП, являются естественным приспособительным механизмом, необходимым для нормальной жизнедеятельности живой ткани. Все структуры сустава, испытывающие ежедневную статическую и динамическую нагрузку («механический стресс»), постепенно разрушаются, причем этот процесс охватывает как высокоспециализированные клетки, например хондроциты, остеocytes и синовиальные фибробласты, так и элементы межклеточного матрикса (МКМ). Очевидно, что постепенное «изнашивание» биологических структур должно компенсироваться естественным механизмом репарации и ремоделирования. Но восстановительные процессы могут протекать эффективно лишь на «чистом фоне»: погибшие клеточные элементы и «обломки» макромолекул МКМ должны быть удалены, что, собственно, и является целью локальной физиологической воспалительной активности [16–18].

При этом поврежденные клетки и МКМ выступают в роли источника DAMP (damage-associated molecular pattern — молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждением) — широкого спектра биологических субстанций, способных активировать клетки «воспалительного ответа». Эта активация происходит путем контакта DAMP и особых структур на поверхности макрофагальных кле-

Таблица 1 Молекулярные механизмы воспалительного процесса при ОА

Молекулярные группы	Молекулы	Биологическая роль
DAMP	Внутреннее содержимое клеток (белки теплового шока, АТФ, фрагменты ДНК и РНК, К ⁺ и др.), фрагменты МКМ (фибриноген, гиалуроновая кислота и др.)	Активация рецепторов макрофагальных клеток (TLR4), запуск «сигнальных путей» (NF-κB) и синтеза цитокинов (ИЛ1β)
Провоспалительные цитокины	ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ15, ИЛ17, ИЛ18, ИЛ21	Активация клеток воспалительного ответа, хемотаксис, синтез медиаторов воспаления и MMP
Адипокины	Лептин, адипонектин, висфатин, апелин, хемерин и др.	Активация «метаболического» воспаления
Молекулы адгезии	ICAM-1, VCAM-1	Хемотаксис лейкоцитов, активация «сигнальных путей»
Протеолитические ферменты	ММП1 (стромелизин), ММП3 (коллагеназа), ММП9 (желатиназа-B), ММП13 (коллагеназа 3), ADAMTS	Разрушение белков МКМ
Медиаторы воспаления и боли	ПГЕ2 и ПГI2, NO	Вазодилатация, повышение проницаемости сосудов, хемотаксис, активация клеток воспалительного ответа, сенситизация болевых рецепторов
Нейротрансмиттеры	Субстанция Р, ФРН	Сенситизация болевых рецепторов, неонейрогенез
Факторы роста	ЭФР, СЭФР	Неоангиогенез, пролиферация синовиоцитов, хондроцитов и остеоцитов
BMPs	BMP1-5,7,8a,8b	Формирование остеоцитов
Противовоспалительные цитокины	ИЛ4, ИЛ10, ИЛ13, ИЛ1Ra	Недостаточный синтез (нарушение регуляции воспаления)
Противовоспалительные медиаторы	Резолвины	То же

Примечание. АТФ – аденозинтрифосфат, DAMP (Damage-Associated Molecular Pattern) – молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждением, TLR – Toll-подобные рецепторы, NF-κB (nuclear factor kappa B) – ядерный фактор каппа В, ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1) – молекула клеточной адгезии, VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) – сосудистая молекула клеточной адгезии, ММП – матриксные металлопротеиназы, ФРН – фактор роста нервов, ЭФР – эндотелиальный фактор роста, СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста, BMPs (Bone Morphogenetic Proteins) – костные морфогенетические белки, ФНОα – фактор некроза опухоли α, ИЛ – интерлейкин, ПГ – простагландины.

ток – Toll-подобных рецепторов (TLR); их взаимодействие запускает соответствующий внутриклеточный сигнальный путь, где основным передатчиком выступает NF-κB. Последующий синтез цитокинов – ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6 и др., а затем циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и ферментов, синтезирующих ММП, вызывает субклиническую воспалительную реакцию, «катаболическое воспаление», которое должно предшествовать процессам репарации и завершаться после восстановления нормальной структуры тканей [18, 19].

Следует отметить, что острое локальное воспаление, например при травме или ранении, представляет собой циклический процесс; его развитие находится под жестким контролем макроорганизма. Даже в дебюте воспалительной реакции, когда так называемый воспалительный каскад (нарастающий взаимозависимый синтез провоспалительных цитокинов и биологически активных субстанций, хемотаксис и активация клеток воспаления) только формируется, уже включаются механизмы, оказывающие эффективное противовоспалительное действие. Это, в частности, дифференциация «альтернативных» М2-макрофагов, экспрессия генов, контролирующих синтез резолвинов (RvE₁₋₃ и RvD₁₋₃) – мощных ингибиторов синтеза цитокинов и провоспалительных медиаторов, а также активация эндоканнабиноидной и эндорфиновой систем. Разрешение воспаления, таким образом, представляется активным процессом. Оно успешно происходит в случае прекращения повреждения живой ткани: концентрация DAMP снижается, синтез цитокинов и медиаторов воспаления прекращается (в этом процессе важнейшее значение имеет нарастающее синтез RvE₁₋₃ и RvD₁₋₃), а уже синтезированные субстанции подвергаются биодеградации; клетки «воспалительного ответа» теряют жизнеспособность, разрушаются и фагоцитируются М2-макрофагами [20–22].

Но такой сценарий реализуется лишь при остром тканевом повреждении; при ОА успешное разрешение «катаболического воспаления» невозможно, что связано с целым рядом причин. Это может быть генетически детерминированное или приобретенное нарушение регуляции воспаления, при котором «провоспалительные» клеточные и гуморальные стимулы отчетливо преобладают над «противовоспалительными» [13, 14, 23]. Причинами хронизации воспаления также становятся стойкие структурные и биомеханические нарушения, способствующие развитию механического клеточного стресса в структурах сустава даже при физиологической нагрузке. Хорошо известна связь между развитием «раннего» ОА и травмами коленного сустава, такими как разрыв передней крестообразной связки, повреждение менисков, дислокация наколенника, а также нестабильностью голеностопного сустава, приводящей к нарушению биомеханики нижней конечности [24].

Принципиальное значение в развитии ОА придается системным метаболическим нарушениям, таким как ожирение и сахарный диабет, которые способны изменять естественное течение локальной воспалительной реакции в суставе, вызванной механическим стрессом [25]. Ведь метаболический синдром сам по себе является постоянным источником воспалительной активности. Важную роль здесь играют гормоны, синтезируемые жировой тканью: лептин, адипонектин, висфатин, апелин, хемерин и др. Кроме этого, масса жировой ткани находится в состоянии гипоксии, адипоциты подвергаются апоптозу и разрушаются, что сопровождается экспрессией «гипоксия-ассоциированных генов», таких как *HIF1α* и *HIF2α*, – регуляторных молекул, стимулирующих ангиогенез и фиброз и выступающих в роли мощных индукторов воспаления [26–28]. Некробиотические изменения адипоцитов приво-

дят к хемотаксису и дифференцировке клеток воспалительного ответа, прежде всего М1-макрофагов, которые в большом количестве накапливаются среди жировой ткани, формируя специфические образования («короноподобные структуры»). Естественно, что активация значительной массы М1 закономерно сопровождается усиленным синтезом цитокинов и хемотаксантов, попадающих в системный кровоток [28, 29].

Сахарный диабет также приводит к процессам, ассоциирующимся с хронической воспалительной активностью. Гликозилирование белков, окислительный стресс на фоне нарушения энергетического обмена в митохондриях, активация сигнальных молекул под влиянием недоокисленных продуктов и др., вызывает некробиотические изменения в клетках и их последующую «атаку» резидентными макрофагами [30, 31].

Таким образом, системное метаболическое воспаление может вмешиваться в естественное течение локальной воспалительной реакции, вызванной «механическим стрессом» отдельно взятого сустава. Сохраняющийся системный фон воспалительных цитокинов и медиаторов воспаления препятствует реализации механизма «обратной связи», подавляя эффекты противовоспалительных субстанций и дифференцировку «альтернативных» М2-макрофагов. Разумеется, нельзя сбрасывать со счетов и нарушения трофики ткани, связанные с дефицитом энергии, диабетической микро- и макроангиопатией [30, 31] (рис. 1).



Рис. 1. Нормальная функция сустава (а) и патогенез ОА (б)

Значительная роль метаболических нарушений в развитии «раннего» ОА подтверждается данными эпидемиологических исследований. В частности, в работе В. Antony и соавт. [32] была проведена оценка влияния различных факторов, которые встречаются в молодом или относительно молодом возрасте, на развитие клинически выраженного ОА во второй половине жизни. К таким факторам были отнесены травмы, деформация коленного сустава, боли в области колена, вызванные остеохондропатией (синдром Осгуда—Шлаттера, расщепляющий остеохондрит, подвывих надколенника и недифференцированная боль в передней части колена); однако на первом месте, конечно же, оказались избыточная масса тела и ожирение.

Ранняя стадия ОА представляет собой период болезни, когда естественные компенсаторные механизмы уже не могут контролировать «механический стресс», возникающий при обычной, привычной для конкретного индивидуума нагрузке; однако грубые необратимые структурные изменения сустава еще не наступили. В это время отчетливо определяются характерные изменения тканей суставов: отек и набухание хрящевой ткани, некробиотические изменения хондроцитов, снижение гидрофильности и нарушение трехмерной пространственной структуры протеогликанов, что определяет снижение вязкоэластических свойств синовиальной жидкости и хряща. При раннем ОА поверхность суставного хряща постепенно становится прерывистой, формируя слоистость и вертикальные

трещины, которые простираются не глубже чем в среднюю зону суставного хряща (1,0–3,0 по градации OARSI) [33]. Ранние изменения субхондральной кости включают прогрессирующее утолщение субхондрального слоя за счет воспалительного отека, нарушение трабекулярной структуры и снижение минерализации кости как проявление костной резорбции (которое на более поздних стадиях сменяется избыточным обызвествлением). Отмечаются значительные деструктивные и дегенеративные изменения со стороны менисков и связочного аппарата. Разумеется, существуют четкие проявления низкоинтенсивного воспаления — синовит с умеренной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией и элементами неоваскуляризации, признаки остеоита. В то же время большая часть поверхности хряща еще сохраняется, а костные эрозии и остеофиты отсутствуют [12, 33, 34].

Диагностика раннего остеоартрита

Кардинальным симптомом ОА, независимо от стадии этого заболевания, является суставная боль. Стойкие артралгии отражают персистирующий воспалительный процесс и неадекватную репарацию структур сустава, определяющую снижение толерантности к механи-

ческому стрессу и прогрессирующие нарушения биомеханики [12, 35]. Поэтому длительно сохраняющиеся неприятные ощущения в области сустава (не только боль, но и чувство скованности, тугоподвижности, нестабильности) должны вызвать настороженность в плане возможности развития раннего ОА [12]. Разумеется, при этом должны отсутствовать признаки других ревматических и неревматических заболеваний, способных вызывать появление артралгий, что определяется при проведении дифференциальной диагностики.

Открытым и спорным вопросом остается разделение собственно раннего ОА и последствий спортивных и бытовых травм коленного сустава, сопровождающихся повреждением мягкотканых структур сустава и продолжительными болями. Вероятно, здесь следует учитывать временной фактор: сохранение и рецидивирование артралгии спустя месяцы и годы после перенесенной травмы заставляет думать о диагнозе ОА.

Отражением нового подхода к ранней диагностике ОА коленного сустава являются критерии, проект которых был представлен в 2017 г. группой международных экспертов F. Luyten и соавт. [36] (табл. 2). Они основываются на наличии трех основных признаков: субъективных симптомов поражения коленного сустава (с целью их детализации предлагается использовать опросник KOOS — Knee Injury & Osteoarthritis Outcome Score), объективных симптомов поражения суставов, определяемых врачом (боль и/или крепитация), и минимального уровня рентгенологических изменений.

Любопытно отметить, что в предыдущей версии критериев раннего ОА, представленных группой F. Luyten и соавт. в 2012 г. [37], в качестве обязательного признака фигурировали инструментальные методы, такие как артроскопия и МРТ. При этом для более точной оценки выраженности изменений предлагалось использовать валидированные методы полуколичественной оценки: для артроскопии — критерии Международного общества восстановления хряща (ICRS — International Cartilage Repair Society), для МРТ-оценки морфологии хряща, мениска и костного мозга — WORMS (Whole Organ Magnetic Resonance imaging Score, счет целого органа МРТ-изображения) или BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score — Бостонский Лидский счет ОА).

Однако, как видно, в новой редакции инструментальные методы отсутствуют. Разумеется, эксперты не сомневались в диагностической значимости артроскопии и МРТ, ведь оба этих метода широко и успешно используются для выявления патологии суставов. В частности, МРТ — точный и чувствительный инструментальный метод, который позволяет выявлять и документировать (что очень важно) изменения как мягких тканей, так и костных структур сустава. Для МРТ-диагностики ОА характерно определение такой патологии, как неравномерное истончение, трещины и локальное разрушение суставного хряща, повреждение и дегенеративные изменения менисков и крестообразных связок, признаки остеита, отек и избыточная васкуляризация синовиальной оболоч-

ки (признаки синовита), субхондральный склероз, субхондральные кисты и небольшие остеофиты. Ценность МРТ связана с тем, что данные изменения определяются у пациентов при рентгенологически негативных стадиях ОА и могут служить подтверждением диагноза на ранних этапах развития этого заболевания [38–40].

К сожалению, специфичность МРТ-изменений невысока. Так, в рамках Фрамингемского исследования было проведено несколько работ, представляющих изучение МРТ-изменений коленного сустава (аппарат 1,5 Т) у лиц старше 50 лет. A. Guermazi и соавт. [41] выполнили МРТ у 710 пациентов (55% женщин, средний возраст — 62,3 года), оценивая любые значимые изменения: остеофиты, повреждение хряща, отек костного мозга, субхондральные кисты, повреждение мениска, синовит, снижение толщины хряща и патологию связок. Следует отметить, что среди обследованных лиц лишь 29% испытывали боль в коленных суставах на протяжении месяца, предшествующего проведению МРТ. Какая-либо патология была выявлена у подавляющего большинства (89%) обследованных: наиболее часто — остеофиты (79%), повреждение хряща (69%) и остеит (52%). При этом те или иные МРТ-изменения сустава лишь несколько чаще выявлялись у пациентов с артралгиями, в сравнении с лицами, не испытывающими боли: 90–97 и 86–88% соответственно.

M. Englund и соавт. [42] провели МРТ коленного сустава у 991 пациента в возрасте от 50 до 90 лет (57% женщин) для определения частоты повреждения мениска. Наличие патологии широко варьировало в зависимости от возраста и пола обследованных лиц. Так, минимальной частота была у женщин 50–59 лет (19%), максимальной — у мужчин 70–90 лет (56%). Интересно отметить, что у лиц с рентгенологическими признаками ОА (II стадия и выше по Kellgren–Lawrence) не было различий в частоте МРТ-признаков повреждения мениска в зависимости от наличия и отсутствия суставной боли: 63 и 60% соответственно. У лиц с отсутствием рентгенологических признаков ОА изменения мениска встречались достоверно реже: у 32% испытывающих боль и у 23% лиц, не имевших артралгий.

Большой интерес представляет работа D. Hayashi и соавт. [43], которые оценили МРТ-картину коленного сустава у лиц с отсутствием рентгенологических признаков ОА (стадия 0 по Kellgren–Lawrence, нет сужения суставной щели и наличия остеофитов), используя полуколичественную шкалу WORMS. Исследуемую группу состави-

Таблица 2 Проект предложения по классификационным критериям раннего ОА коленного сустава (адаптировано из статьи F. Luyten и соавт., 2017 [36])

A. Анкета самооценки состояния пациентом KOOS (Knee Injury & Osteoarthritis Outcome score), 2 из 4 шкал должны оцениваться как «положительные»:	
1.	Боль (9 пунктов, включая информацию об интенсивности боли, частоте и продолжительности)
2.	Симптомы, скованность (7 пунктов)
3.	Функция, повседневная активность (короткая версия: 7 пунктов)
4.	Качество жизни, связанное с коленным суставом (QOL, 4 пункта)
B. Клинический осмотр: должен присутствовать как минимум один критерий:	
• болезненность в области сустава	
• крепитация	
C. Рентгенологические изменения: стадия 0–I по Kellgren–Lawrence, при нагрузке весом (не менее двух позиций: фиксированное сгибание вперед-назад и горизонтальная для пателлофemorального ОА)	

ли 696 пациентов, в том числе 55,2% женщин, средний возраст — 62,3±8,4 года. Нарушения структуры хряща (>2 по шкале 0–6) были отмечены в медиальной области надколенника — у 47,7%, в латеральной области надколенника — у 29,9%, в передней медиальной области бедренной кости — у 24,0%, в передней центральной части бедра — у 26,5%. Наличие остеофитов существенно изменялось в зависимости от области коленного сустава: от 24,6% в медиальной области надколенника до 60,8% в задней медиальной части бедренной кости.

Аналогичные данные были представлены L. Sharma и соавт. [44], которые провели МРТ 849 пациентам с отсутствием рентгенологических признаков ОА (счет по Kellgren—Lawrence = 0). Повреждение хряща, изменения костного мозга и повреждения менисков достоверно чаще встречались у пациентов с персистирующей суставной болью. Но при этом суммарная частота этих изменений (в целом по группе) была очень велика: 76; 61 и 21% соответственно.

Как видно из представленных исследований, при проведении МРТ изменение структур сустава отмечается достаточно часто, в том числе у лиц с отсутствием выраженной суставной боли. Поэтому МРТ имеет диагностическую ценность лишь в «приложении» к тщательной оценке симптомов, данных объективного обследования и изучению анамнеза.

С другой стороны, МРТ имеет очень важное значение для оценки эффективности терапии: отсутствие отрицательной динамики или положительная динамика изменений четко указывает на «структурно-модифицирующее» действие тех или иных лекарственных препаратов или немедикаментозных методов лечения.

Определенную помощь в диагностике ОА могут оказать биомаркеры: в настоящее время известно более 30 молекул, которые свидетельствуют о наличии костной, хрящевой деструкции, синовита и воспалительной активности [45]. Некоторые из них приведены ниже:

- uCTX-II (С-телопептид 2-го типа коллагена: маркер хрящевой деструкции и прогрессирования ОА);
- uNTX-I (N-терминальный телопептид I типа коллагена: маркер костной резорбции);
- COMP (олигомерный матриксный пептид хряща: маркер прогрессирования ОА);
- C1M, C2M, C3M (ММП-разрушенный I, II и III тип коллагена: маркеры прогрессирования ОА);
- HA (гиалуроновая кислота: маркер повреждения сустава);
- ММП (матриксные металлопротеиназы: ферменты, ответственные за деградацию протеогликанов хряща);
- ADAMTS («A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs», дисинтегрин и металлопептидаза с тромбоспондином: фермент, ответственный за деградацию протеогликанов хряща);
- вСРБ (высокочувствительный С-реактивный белок, маркер воспаления).

Конечно, биомаркеры — достаточно неспецифический параметр заболевания; их концентрация может существенно повышаться, например при острой травме. С другой стороны, нарастание или сохранение высокого уровня биомаркеров в отсутствие явного повреждения на фоне стойкой или рецидивирующей суставной боли может помочь в выявлении ранней стадии ОА, а также служить од-

ним из показателей эффективности терапии. В частности, динамика концентрации биомаркеров может помочь в оп-ределении пациентов, ответивших на тот или иной лекар-ственный препарат или метод лечения.

Лечение раннего остеоартрита

Патогенетическая терапия ОА немыслима без устранения факторов риска этого заболевания. Медикаментоз-ные и немедикаментозные методы коррекции метаболиче-ских нарушений, компенсация биомеханических рас-стройств, повышение двигательной активности и образо-вание пациента занимают принципиально важное место в комплексной программе лечения ОА [12, 46].

Выбор оптимальной фармакотерапии раннего ОА требует серьезного, взвешенного подхода. Ведь на этой стадии заболевания активное терапевтическое вмеша-тельство позволяет не только уменьшить боль (основная цель терапии на поздних стадиях), но и, прежде всего, добиться замедления прогрессирования или даже обратного разви-тия структурных изменений сустава [12, 46].

Учитывая важную роль воспаления в патогенезе ОА, одним из центральных элементов лечения этого заболева-ния, особенно на ранних стадиях его развития, следует считать противовоспалительную терапию [13–15]. Вероят-но, во многих случаях с этой целью могут использоваться нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [47]. Имеются данные, что длительный непре-рывный прием НПВП позволяет лучше контролировать клинические проявления ОА, чем использование этих пре-паратов короткими курсами при обострении («по требова-нию») [48]. Так, в известном алгоритме по лечению ОА ко-ленного сустава, разработанном научной группой ESCO, НПВП предлагается использовать «продолжительными циклами» [49]. С другой стороны, нет четких данных, сви-детельствующих о благоприятном влиянии НПВП на про-грессирование ОА; нельзя также забывать и о серьезных нежелательных реакциях (НР) — прежде всего, со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой систе-мы и почек, которые могут возникать на фоне приема этих препаратов.

Мощным противовоспалительным потенциалом об-ладают глюкокортикоиды (ГК). Локальное (внутрисустав-ное) введение этих препаратов эффективно устраняет боль и воспаление и широко практикуется для купирования вы-раженного синовита при ОА [49, 50]. Однако действие ГК непродолжительно, а их регулярное применение ускоряет катаболизм суставного хряща, способствуя прогрессирова-нию структурных изменений. Недавно были опублико-ваны данные исследования Т. McAlindon и соавт. [51], кото-рые в течение 2 лет проводили лечение 140 больных ОА ко-ленного сустава, регулярно (1 раз в 3 мес) выполняя им внутрисуставные инъекции триамцинолона 40 мг или пла-цебо (физиологический раствор). Согласно полученным данным, такая терапия не улучшила состояние больных: через 2 года уровень боли, в сравнении с исходными пока-зателями, снизился (по визуальной аналоговой шкале — ВАШ) лишь на 2,7 и 7,6 мм соответственно. Но при этом по результатам МРТ на фоне регулярных инъекций ГК бы-ло отмечено достоверно большее уменьшение толщины су-ставного хряща: -0,21 и -0,1 мм соответственно (p<0,05).

Имеются данные об эффективном применении при ОА других классов противовоспалительных средств, таких как метотрексат [52] и генно-инженерные биологические

препараты (ингибиторы ИЛ1 и ФНО α) [53, 54]. Однако эти средства пока не вошли в реальную клиническую практику при лечении ОА, и решение вопроса о целесообразности их применения на ранних стадиях этого заболевания требует дальнейших серьезных исследований.

Несомненно, для лечения раннего ОА следует широко использовать медленнодействующие противовоспалительные средства (МДПВС) — так называемые хондропротекторы. Сегодня не вызывает сомнения, что основное действие этого класса препаратов связано с постепенным подавлением катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА [12, 55]. Кроме того, МДПВС обладают собственным (хотя и достаточно умеренным) анальгетическим потенциалом и практически не вызывают серьезных НР.

Обогащенная тромбоцитами плазма

Одним из активно обсуждаемых методов лечения раннего ОА, который направлен не только на симптоматическое улучшение и замедление прогрессирования этой болезни, но и на ее возможное обратное развитие (истинное восстановление структуры хряща), является локальное введение обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП; в англоязычной литературе используется термин «platelet-rich plasma» — PRP). Суть этой методики заключается в следующем. Препарат ОТП готовится *ex tempore* путем сепарации аутологичной крови (т. е. взятой у самого пациента, обычно до 100 мл) — двухэтапного центрифугирования, позволяющего разделить плазму и клеточные элементы. Концентрация тромбоцитов в препарате ОТП составляет около 1 млн на 1 мкл, что примерно в 5 раз выше содержания этих элементов в нативной крови [56, 57].

Повторное центрифугирование позволяет избавиться и от лейкоцитарной взвеси, получив 1–2 мл «чистого» концентрата тромбоцитов, однако так делают не всегда. В дальнейшем проводится активация кровяных пластинок путем добавления тромбина или фибриновой «матрицы», а затем полученный сгусток («гель») вводят шприцем в пораженное место.

Тромбоциты являются ценным источником широкого спектра биологически активных субстанций, таких как тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста β , ФРФ, инсулиноподобный фактор роста 1 и 2, СЭФР и др. Эти пептиды выступают в качестве тканевых гормонов и важнейших регуляторов репарации поврежденной ткани, играя ключевую роль в процессе пролиферации, миграции и дифференциации стволовых клеток человеческого организма [56, 57].

Идея применения ОТП заключается в естественной стимуляции репаративной способности поврежденной ткани. Первый опыт использования данного средства относится к спортивной медицине — при травмах, сопровождающихся повреждением связочного аппарата. За последнее десятилетие локальные инъекции ОТП уверенно вошли в число средств, активно используемых для лечения такой патологии, как тендинит ротаторов плеча (в том числе в рамках синдрома сдавления ротаторов), эпикондилит, тендинит сгибателей пальцев, трохантерит, энтезис коленного сустава, повреждение и тендинит ахиллова сухожилия, а также плантарный фасцит [58–61]. Кроме этого, обсуждается возможность применения инъекций ОТП при лечении хронической неспецифической боли в спине [62].

Следует, правда, отметить достаточно сдержанное отношение многих представителей «классической» медицины к использованию ОТП. Это связано с большой гетерогенностью результатов клинических исследований и достаточно ограниченной доказательной базой [63, 64]. Так, в 2014 г. Кохрановским обществом (которое по праву считается «законодателем мод» в области доказательной медицины) был представлен метаанализ 19 исследований (17 РКИ и двух «псевдорандомизированных»; $n=1088$), в которых изучался эффект ОТП при различной патологии связочного аппарата. Из них 7 работ были посвящены лечению повреждения/тендинита ротаторов плеча (причем в одном исследовании введение ОТП проводилось после артроскопического вмешательства), а три — лечению эпикондилита. По мнению авторов метаанализа, способы приготовления и состав ОТП, а также построение исследований не были стандартизированы, что явно снижало ценность полученных данных. Суммарно действие ОТП не отличалось от результатов, полученных в контрольных группах. Через 3, 6 и 12 мес стандартизированное отличие составило 0,26 (95% ДИ 0,19–0,71; $p=0,26$), -0,09 (95% ДИ -0,56–0,39; $p=0,72$) и 0,25 (95% ДИ -0,07–0,57; $p=0,12$). Лишь в трех РКИ в первые 3 мес отмечалось достоверное (правда, небольшое) отличие от физиологического раствора по уровню снижения боли — в среднем на 0,95 см по 10-сантиметровой ВАШ [65].

В последние несколько лет, на фоне значительного повышения интереса к использованию ОТП в клинической практике, это средство стали активно применять и для лечения ОА. Сейчас идет активное накопление клинического опыта терапии ОА с помощью ОТП. И если, по всей видимости, первое исследование эффективности этого средства при ОА было проведено в 2009 г. Е. Кон и соавт. [66], то к 2017 г. выполнено уже 15 РКИ продолжительностью до 12 мес, где эффективность ОТП изучалась при ОА как коленного, так и тазобедренного сустава [67].

За последние годы группами независимых авторов из разных стран была выполнена серия метаанализов, оценивающих результаты применения ОТП при ОА коленного сустава. Так, А. Laudy и соавт. [68] изучили данные 10 РКИ, в которых проводилось сравнение эффекта внутрисуставного введения ОТП, гиалуроновой кислоты (ГРК) и плацебо. В сравнении с физиологическим раствором, активный препарат обеспечивал достоверно лучшее уменьшение боли: через 6 мес среднее отличие составляло -2,45 (95% ДИ от -2,92 до -1,98; $p<0,00001$) и -2,07 (95% ДИ от -2,59 до -1,55; $p<0,00001$) для однократной и повторных инъекций. При этом эффект ОТП не уступал по эффективности или даже превосходил ГРК.

В 2016 г. С. Meheux и соавт. [69] представили данные метаанализа 6 работ (739 пациентов, 817 инъекций в коленные суставы), в которых обезболивающее действие ОТП сравнивалось с плацебо и ГРК. Все РКИ, кроме одного, продемонстрировали преимущество ОТП в отношении динамики боли и функции сустава. Так, если исходно средний уровень WOMAC в группах ОТП и ГРК составлял 52,4 и 52,1, то через 6 мес лечения — 28,5 и 43,4 ($p=0,0008$), а через 12 мес — 22,8 и 38,1 ($p=0,0062$) соответственно (рис. 2)

Одним из последних метаанализов, посвященных данной теме, стала работа ученых из Китая L. Shen и соавт. [70], опубликованная в начале 2017 г. Они провели изучение результатов 14 РКИ ($n=1423$), в которых эффект внутрисуставного введения ОТП сравнивался с фи-

физиологическим раствором, ГРК, озоном и ГК. В сравнении с плацебо и активным контролем, препараты ОТП демонстрировали достоверное уменьшение индекса WOMAC боль и WOMAC функция через 3, 6 и 12 мес (во всех случаях $p < 0,05$). Важно отметить, что использование ОТП не ассоциировалось со значимым повышением частоты НР.

Здесь будет уместно привести ряд работ, иллюстрирующих действие ОТП при ОА. Так, S. Patel и соавт. [71] провели сравнение однократной и двукратной внутрисуставных инъекций ОТП и однократной инъекции физиологического раствора у 78 пациентов (156 коленных суставов). ОТП демонстрировало явное преимущество (рис. 3): если суммарный индекс WOMAC после одной инъекции уменьшился через 6 мес с исходных 49,86 до 27,18, после двух инъекций — с 53,20 до 30,48, то в группе контроля он увеличился с 45,54 до 53,09 ($p < 0,001$).

В качестве примера успешного использования ОТП при ОА можно привести недавнее исследование В. Cole и соавт. [72], в ходе которого сравнивалась эффективность серии из трех еженедельных внутрисуставных инъекций ОТП и ГРК у 99 больных ОА. Через 24 и 52 нед после окончания терапии исследуемые группы не различались достоверно по уровню WOMAC боль. Однако оценка боли по ВАШ показала преимущество ОТП: через 24 нед значение ВАШ составило $34,6 \pm 3,24$ и $48,6 \pm 3,7$ мм ($p = 0,0096$), через 52 нед — $44 \pm 4,6$ и $57,3 \pm 3,8$ мм соответственно ($p = 0,0039$). Любопытно отметить, что в этом исследовании также оценивалось влияние терапии на уровень ИЛ1 β и ФНО α . Концентрация этих цитокинов оказалась отчетливо ниже (правда, недостоверно) в группе ОТП: $0,14 \pm 0,05$ и $0,08 \pm 0,01$ пг/мл против $0,34 \pm 0,16$ и $0,2 \pm 0,18$ пг/мл соответственно.

Правда, ОТП не во всех исследованиях превосходила препараты ГРК, что было, в частности, показано в работе G. Filardo и соавт. [73]. В ее ходе 192 больных ОА получили по три еженедельных внутрисуставных инъекции препарата ОТП или ГРК. Оценка результатов лечения показала, что ОТП не уступала, но и не превосходила контрольное лекарство. Так, при определении основной «конечной точки» — субъективной оценки по IKDC (International Knee Documentation Committee), различия между изучаемыми группами не оказалось: если исходно значение этого индекса составляло $52,4 \pm 14,1$ и $49,6 \pm 13,0$, то через 12 мес — $66,2 \pm 16,7$ и $64,2 \pm 18,0$ соответственно.

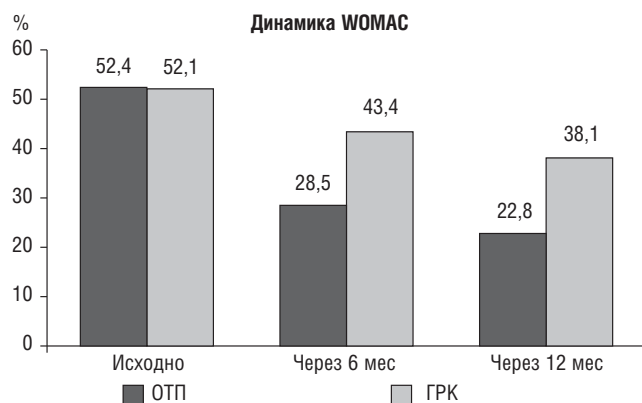


Рис. 2. Метаанализ 6 РКИ (сравнение эффективности ОТП и ГРК при ОА коленного сустава, $n=739$) [69]

Большой интерес представляет исследование [74], в котором ОТП применялась у 75 пациентов с тяжелым ОА (III–IV стадия по Kellgren–Lawrence). Контролем являлось однократное внутрисуставное введение ГК. Однократная инъекция ОТП дала такой же (недостоверно больший) эффект при оценке индекса KOOS через 3 и 6 мес, как инъекция контрольного препарата. Однако оценка качества жизни по SF-36 показала достоверно лучшее действие ОТП ($p < 0,05$).

Справедливости ради надо отметить, что не все исследования показывают высокий лечебный потенциал ОТП. Так, в работе L. Di Sante и соавт. [75] оценивалась эффективность ОТП при лечении ОА тазобедренного сустава. 43 пациента получили по три еженедельных внутрисуставных инъекции ОТП или ГРК. В итоге введение ОТП позволило добиться значимого уменьшения боли (по ВАШ) через 4 нед после завершения терапевтического курса, однако через 16 нед эффект был утерян. Напротив, курс ГРК не обеспечил значимого улучшения при кратковременном наблюдении, зато позволил статистически достоверно снизить боль через 16 нед.

Таким образом, применение ОТП следует рассматривать как важное и перспективное направление в лечении раннего ОА. Однако далеко не все эксперты однозначно уверены в его терапевтической ценности. К сожалению, доказательства эффективности применения ОТП пока касаются лишь облегчения симптомов, но не влияния на структурные изменения и прогрессирование болезни. С другой стороны, серьезным достоинством метода следует считать его безопасность и возможность клиники самостоятельно *ex tempore* готовить эффективное терапевтическое средство.

Аутологичная трансплантация хондроцитов

Еще одной методикой, которая может рассматриваться в качестве перспективного патогенетического подхода при лечении раннего ОА, является аутологичная трансплантация хондроцитов (АТХ, в англоязычной литературе — ACI, код ВОЗ — АТС M09AX02) [76]. Технология АТХ была разработана около 30 лет назад — первое описание результатов ее применения в клинической практике (отдельные наблюдения — до 5 лет) было представлено шведскими учеными М. Brittberg и соавт. в 1994 г. [77]. АТХ, по мнению ряда экспертов, позволяет восстановить полную структуру гиалинового хряща

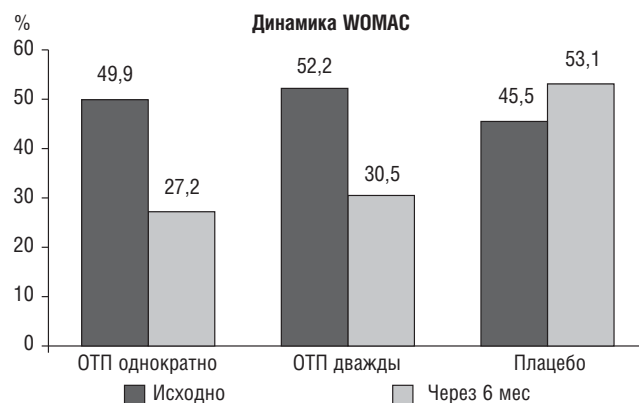


Рис. 3. Сравнение эффективности одного и двух введений ОТП или плацебо (физиологический раствор) у 78 больных ОА [71]

в области его дефектов и тем самым остановить прогрессирование ОА [78, 79].

Суть этого метода заключается в следующем. У самого пациента при проведении артроскопии забирается небольшое количество (0,2–0,3 г) жизнеспособного хряща из области, наименее подверженной механическим нагрузкам, например из межмышелковой борозды бедренной кости. Образец обрабатывается ферментативным раствором для разрушения межклеточного матрикса и получения чистой культуры хондроцитов. Хондроциты культивируют *in vitro* в течение 4–6 нед для получения достаточной для трансплантации клеточной массы. Поскольку принципиально важно добиться верного направления роста и дифференцировки хондроцитов, клеточную культуру помещают в специальную трехмерную подложку (существует целая серия коммерческих препаратов), синтезированную из биodeградирующих материалов. В итоге полученная биологическая конструкция артроскопически под визуальным контролем вводится в область дефектов суставного хряща. Масса хондроцитов не только закрывает поврежденный участок, но и активно включается в метаболизм сустава, синтезируя протеогликаны и улучшая трофику соседних участков хрящевой поверхности. При этом использование аутологичного материала обеспечивает наилучшую совместимость и позволяет избежать реакции отторжения со стороны макроорганизма [78, 79].

В настоящее время имеются результаты нескольких крупных исследований использования АТХ с длительным многолетним наблюдением. Эффективность этого метода сравнивалась с другими способами микрохирургического лечения ОА – микрофрактурированием (МФ) и мозаичной артропластикой (МА) [79]. МФ представляет собой разновидность артроскопического вмешательства, при котором, после очищения суставной поверхности от кальцинированного хряща, проводится нанесение специальным шилом серии микропереломов (проколов) субхондральной кости. При этом из области искусственных повреждений в полость сустава проникает костный мозг, содержащий стволовые клетки и факторы роста. Считается, что пролиферация и дифференцировка попавших в полость сустава хондробластов позволяет увеличить популяцию хондроцитов, «закрыть» поврежденные участки и восстановить поверхность гиалинового хряща [80]. МА – метод, при котором дефект хряща замещается аллотрансплантатом, полученным непосредственно в период оперативного вмешательства из малонагруженных неизмененных участков суставной поверхности [81].

В 2010 г. Кохрановское общество представило метаанализ шести исследований, в которых изучалась эффективность АТХ ($n=431$). По мнению авторов метаанализа, все работы имели серьезные методические недостатки и отличались значительной гетерогенностью. Три исследования сравнивали АТХ и МА, причем лишь в одном результаты были достоверно лучше при использовании АТХ, в другом было показано значимое улучшение в группе МА, а в третьем – статистически значимых различий между этими двумя способами лечения выявлено не было. Не было зафиксировано статистически значимой разницы в функциональных результатах в двух исследованиях, сравнивающих АТХ с МФ. Оценка результатов шестого исследования, в котором сравнивались АТХ и МФ, была ограничена из-за большого числа выпадений из-под наблюдения [82].

Скептические результаты этого метаанализа поддерживает и более поздняя работа Кохрановского общества, опубликованная в 2016 г. Оценив данные серии исследований, в которых изучались разные методы микрохирургического лечения ОА, авторы пришли к выводу о недостаточном уровне доказательств эффективности АТХ [83].

Последний систематический анализ длительных сравнительных исследований АТХ при ОА был опубликован в апреле 2017 г. М. Kraeutler и соавт. [84] провели анализ данных 5 работ, в которых сопоставлялись результаты применения АТХ и МФ у 399 больных при среднем сроке наблюдения около 7 лет. Оба метода показали свою эффективность, однако статистического различия между ними не было отмечено. Не различалось и число эпизодов терапевтических неудач – 17,1 и 18,5% соответственно.

В качестве примера успешного применения АТХ при ОА можно привести исследование SUMMIT, в ходе которого сравнивались результаты использования АТХ и МФ у 144 больных (средний возраст – 38,8 года, средний размер дефектов хряща – 4,8 см², длительность наблюдения – 2 года). АТХ показало явное преимущество: так, значение KOOS боль при использовании этого метода увеличилось с 37,0 до 82,5, а в группе МФ – с 35,5 до 70,9 ($p=0,001$). Также отмечалась статистически достоверная разница в динамике KOOS функция, KOOS активность и KOOS качество жизни. Доля неудач лечения также была достоверно ниже в группе АТХ, чем МФ, – 12,5 и 31,9% соответственно ($p=0,016$) [85].

Следует отметить, что Британский национальный институт здравоохранения и повышения квалификации (NICE) по результатам клинических исследований АТХ дал в целом благоприятную – с точки зрения медицинской и экономической составляющих – оценку применения этого метода в медицинской практике [86].

На основании представленных данных можно заключить, что применение АТХ – эффективный, но достаточно сложный и дорогостоящий метод лечения ОА. Собственно, именно поэтому такой интересный способ терапии не получил широкого распространения, хотя он избирательно используется и активно изучается уже более четверти века.

Таким образом, в арсенале современного врача имеется немало перспективных средств, позволяющих замедлить развитие или даже обратить структурные изменения сустава при ОА. Определение «точки приложения» таких методов, как внутрисуставное введение ОТП и АТХ в комплексной терапии ОА, – дело ближайшего будущего. Однако совершенно очевидно, что успех в лечении ОА возможен лишь при глубоком понимании патогенеза этого заболевания, формировании единой концепции ведения больных и тесной кооперации врачей разных специальностей – терапевтов, ревматологов и травматологов-ортопедов.

Прозрачность исследования

Настоящий обзор выполнен без спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Пьяных СЕ. Новые возможности в терапии остеоартроза. Справочник поликлинического врача. 2015;(6-8):4-7 [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, P'yanykh SE. New possibilities in the therapy of osteoarthritis. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2015;(6-8):4-7 (In Russ.)].
2. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 13;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72
3. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1323-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763
4. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120-4 [Balabanova RM, Erdes ShF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124
5. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4-13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529
6. Arthritis-Related Statistics: Prevalence of Arthritis in the United States. Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services. 9 November 2016. Available from: https://www.cdc.gov/arthritis/data_statistics/arthritis-related-stats.htm
7. Pfuntner A, Wier LM, Stocks C. Most Frequent Conditions in U.S. Hospitals, 2011: Statistical Brief #162. Source Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006-2013 Sep.
8. Ellen M. Knowledge Translation Framework for Ageing and Health. Prepared for the Department of Ageing and Life-Course. World Health Organization; 2012. Available from: http://www.who.int/ageing/publications/knowledge_translation.pdf
9. World Health Organization (WHO). World report on ageing and health WHO Press. Geneva: World Health Organization; 2015. Available from: <http://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>
10. Brandt KD. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. Professional communications, Inc.; 2000. P. 304.
11. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis — a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):1697-707. doi: 10.1002/art.34453. Epub 2012 Mar 5.
12. Favero M, Ramonda R, Goldring MB, et al. Early knee osteoarthritis. *RMD Open*. 2015 Aug 15;1(Suppl 1):e000062. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000062. eCollection 2015.
13. Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jan;29(1):79-85. doi: 10.1097/BOR.0000000000000353
14. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Oct;12(10):580-92. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136. Epub 2016 Aug 19.
15. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017 Feb 2;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9
16. Carballo CB, Nakagawa Y, Sekiya I, Rodeo SA. Basic science of articular cartilage. *Clin Sports Med*. 2017 Jul;36(3):413-25. doi: 10.1016/j.csm.2017.02.001. Epub 2017 Apr 26.
17. Goldring MB. Chondrogenesis, chondrocyte differentiation, and articular cartilage metabolism in health and osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Aug;4(4):269-85. doi: 10.1177/1759720X12448454
18. Komori T. Cell death in chondrocytes, osteoblasts, and osteocytes. *Int J Mol Sci*. 2016 Dec 6;17(12). pii: E2045. doi: 10.3390/ijms17122045
19. Rosenberg JH, Rai V, Dilisio MF, Agrawal DK. Damage-associated molecular patterns in the pathogenesis of osteoarthritis: potentially novel therapeutic targets. *Mol Cell Biochem*. 2017 May 4. doi: 10.1007/s11010-017-3047-4 [Epub ahead of print].
20. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*. 2015 Feb 26;160(5):816-27. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.010
21. Sugimoto MA, Sousa LP, Pinho V, et al. Resolution of inflammation: What controls its onset? *Front Immunol*. 2016 Apr 26;7:160. doi: 10.3389/fimmu.2016.00160. eCollection 2016.
22. Freire MO, van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontol 2000*. 2013 Oct;63(1):149-64. doi: 10.1111/prd.12034
23. Lee AS, Ellman MB, Yan D, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. *Gene*. 2013 Sep 25;527(2):440-7. doi: 10.1016/j.gene.2013.05.069. Epub 2013 Jul 2.
24. Carbone A, Rodeo S. Review of current understanding of post-traumatic osteoarthritis resulting from sports injuries. *J Orthop Res*. 2017 Mar;35(3):397-405. doi: 10.1002/jor.23341. Epub 2016 Jul 22.
25. Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov;23(11):1955-65. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.016. Epub 2015 May 30.
26. Belluzzi E, El Hadi H, Granzotto M, et al. Systemic and local adipose tissue in knee osteoarthritis. *J Cell Physiol*. 2017 Aug;232(8):1971-8. doi: 10.1002/jcp.25716. Epub 2017 Mar 3.
27. Stefano GB, Kream RM. Hypoxia defined as a common culprit/initiation factor in mitochondrial-mediated proinflammatory processes. *Med Sci Monit*. 2015 May 22;21:1478-84. doi: 10.12659/MSM.894437
28. Boutens L, Stienstra R. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. *Diabetologia*. 2016 May;59(5):879-94. doi: 10.1007/s00125-016-3904-9. Epub 2016 Mar 3.
29. Sun AR, Friis T, Sekar S, et al. Is synovial macrophage activation the inflammatory link between obesity and osteoarthritis? *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Sep;18(9):57. doi: 10.1007/s11926-016-0605-9
30. Courties A, Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Dec;122:198-206. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.021. Epub 2016 Nov 5.
31. Laiguillon MC, Courties A, Houard X, et al. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Sep;23(9):1513-22. doi: 10.1016/j.joca.2015.04.026. Epub 2015 May 15.
32. Antony B, Jones G, Jin X, Ding C. Do early life factors affect the development of knee osteoarthritis in later life: a narrative review. *Arthritis Res Ther*. 2016 Sep 13;18(1):202. doi: 10.1186/s13075-016-1104-0
33. Pritzker KP, Gay S, Jimenez SA, et al. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Jan;14(1):13-29. doi: 10.1016/j.joca.2005.07.014. Epub 2005 Oct 19.
34. Madry H, Luyten FP, Facchini A. Biological aspects of early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012 Mar;20(3):407-22. doi: 10.1007/s00167-011-1705-8. Epub 2011 Oct 19.

35. Driban JB, Price LL, Eaton CB, et al. Individuals with incident accelerated knee osteoarthritis have greater pain than those with common knee osteoarthritis progression: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol*. 2016 Jun;35(6):1565-71. doi: 10.1007/s10067-015-3128-2. Epub 2015 Nov 27.
36. Luyten FP, Bierma-Zeinstra S, Dell'Accio F, et al. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Aug 9. pii: S0049-0172(17)30098-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.08.006 [Epub ahead of print].
37. Luyten FP, Denti M, Filardo G, et al. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012 Mar;20(3):401-6. doi: 10.1007/s00167-011-1743-2. Epub 2011 Nov 8.
38. Зайцева ЕМ, Алексеева ЛИ, Смирнов АВ, Насонов ЕЛ. Магнитно-резонансная томография при остеоартрозе. Научно-практическая ревматология. 2006;44(5):59-75 [Zaitseva EM, Alekseeva LI, Smirnov AV, Nasonov EL. Magnetic resonance imaging for osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;44(5):59-75 (In Russ.)].
39. Rowbotham EL, Grainger AJ. Magnetic resonance imaging of arthritis of the knee. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2017 Apr;21(2):113-21. doi: 10.1055/s-0037-1599213. Epub 2017 Mar 29.
40. Boesen M, Ellegaard K, Henriksen M, et al. Osteoarthritis year in review 2016: imaging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Feb;25(2):216-226. doi: 10.1016/j.joca.2016.12.009. Epub 2016 Dec 10.
41. Guermazi A, Niu J, Hayashi D, et al. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). *BMJ*. 2012 Aug 29;345:e5339. doi: 10.1136/bmj.e5339
42. Englund M, Guermazi A, Gale D, et al. Incidental meniscal findings on knee MRI in middle-aged and elderly persons. *N Engl J Med*. 2008 Sep 11;359(11):1108-15. doi: 10.1056/NEJMoa0800777
43. Hayashi D, Felson DT, Niu J, et al. Pre-radiographic osteoarthritic changes are highly prevalent in the medial patella and medial posterior femur in older persons: Framingham OA study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Jan;22(1):76-83. doi: 10.1016/j.joca.2013.10.007. Epub 2013 Nov 1.
44. Sharma L, Chmiel JS, Almagor O, et al. Significance of preradiographic magnetic resonance imaging lesions in persons at increased risk of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2014 Jul;66(7):1811-9. doi: 10.1002/art.38611
45. Petersen KK, Siebuhr AS, Graven-Nielsen T, et al. Sensitization and serological biomarkers in knee osteoarthritis patients with different degrees of synovitis. *Clin J Pain*. 2016 Oct;32(10):841-8. doi: 10.1097/AJP.0000000000000334
46. Filardo G, Kon E, Longo UG, et al. Non-surgical treatments for the management of early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Jun;24(6):1775-85. doi: 10.1007/s00167-016-4089-y. Epub 2016 Apr 4.
47. Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):s22-77. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009. Epub 2015 Dec 2.
48. Strand V, Simon L, Dougados M, et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2625-34. doi: 10.3899/jrheum.110636
49. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010
50. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSIS guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cart*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
51. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017 May 16;317(19):1967-75. doi: 10.1001/jama.2017.5283
52. Wenham CY, Grainger AJ, Hensor EM, et al. Methotrexate for pain relief in knee osteoarthritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 May;52(5):888-92. doi: 10.1093/rheumatology/kes386. Epub 2013 Jan 7.
53. Wang J. Efficacy and safety of adalimumab by intra-articular injection for moderate to severe knee osteoarthritis: An open-label randomized controlled trial. *J Int Med Res*. 2017 Jan 1;300060517723182. doi: 10.1177/0300060517723182 [Epub ahead of print].
54. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar 15;61(3):344-52. doi: 10.1002/art.24096
55. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO. *Drugs Aging*. 2016 Feb;33(2):75-85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4
56. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic P, Stojanovic P. Platelet Rich Plasma: a short overview of certain bioactive components. *Open Med (Wars)*. 2016 Aug 12;11(1):242-7. doi: 10.1515/med-2016-0048. eCollection 2016.
57. Wu PI, Diaz R, Borg-Stein J. Platelet-Rich Plasma. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2016 Nov;27(4):825-53. doi: 10.1016/j.pmr.2016.06.002
58. Frizziero A, Vittadini F, Pignataro A, et al. Conservative management of tendinopathies around hip. *Musc Lig Tend J*. 2016 Dec 21;6(3):281-92. doi: 10.11138/mltj/2016.6.3.281. eCollection 2016 Jul-Sep.
59. Chiew SK, Ramasamy TS, Amini F. Effectiveness and relevant factors of platelet-rich plasma treatment in managing plantar fasciitis: A systematic review. *J Res Med Sci*. 2016 Jun 14;21:38. eCollection 2016.
60. Everhart JS, Cole D, Sojka JH, et al. Treatment options for patellar tendinopathy: A systematic review. *Arthroscopy*. 2017 Apr;33(4):861-72. doi: 10.1016/j.arthro.2016.11.007. Epub 2017 Jan 16.
61. Mlynarek RA, Kuhn AW, Bedi A. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Orthopedic Sports Medicine. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2016 Jul-Aug;45(5):290-326.
62. Knezevic NN, Mandalia S, Raasch J, et al. Treatment of chronic low back pain — new approaches on the horizon. *J Pain Res*. 2017 May 10;10:1111-23. doi: 10.2147/JPR.S132769. eCollection 2017.
63. Keene DJ, Alsousou J, Willett K. How effective are platelet rich plasma injections in treating musculoskeletal soft tissue injuries? *BMJ*. 2016 Feb 17;352:i517. doi: 10.1136/bmj.i517
64. Navani A, Li G, Chrystal J. Platelet rich plasma in musculoskeletal pathology: A necessary rescue or a lost cause? *Pain Phys*. 2017 Mar;20(3):E345-E356.
65. Moraes V, Lenza M, Tamaoki MJ, et al. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 29;4:CD010071. doi: 10.1002/14651858.CD010071.pub3
66. Kon E, Buda R, Filardo G, et al. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010 Apr;18(4):472-9. doi: 10.1007/s00167-009-0940-8. Epub 2009 Oct 17.
67. Bennell KL, Hunter DJ, Paterson KL. Platelet-rich plasma for the management of hip and knee osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 May;19(5):24. doi: 10.1007/s11926-017-0652-x
68. Laudy AB, Bakker EW, Rekers M, Moen MH. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015 May;49(10):657-72. doi: 10.1136/bjsports-2014-094036. Epub 2014 Nov 21.

69. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, et al. Efficacy of intra-articular platelet-rich plasma injections in knee osteoarthritis: A systematic review. *Arthroscopy*. 2016 Mar;32(3):495-505. doi: 10.1016/j.arthro.2015.08.005. Epub 2015 Oct 1.
70. Shen L, Yuan T, Chen S, et al. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2017 Jan 23;12(1):16. doi: 10.1186/s13018-017-0521-3
71. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, et al. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med*. 2013 Feb;41(2):356-64. doi: 10.1177/0363546512471299. Epub 2013 Jan 8.
72. Cole BJ, Karas V, Hussey K, et al. Hyaluronic acid versus platelet-rich plasma: A prospective, double-blind randomized controlled trial comparing clinical outcomes and effects on intra-articular biology for the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2017 Feb;45(2):339-46. doi: 10.1177/0363546516665809. Epub 2016 Oct 21.
73. Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: A randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2015 Jul;43(7):1575-82. doi: 10.1177/0363546515582027. Epub 2015 May 7.
74. Joshi Jubert N, Rodriguez L, Reverte-Vinaixa MM, Navarro A. Platelet-rich plasma injections for advanced knee osteoarthritis: A prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *Orthop J Sports Med*. 2017 Feb 13;5(2):2325967116689386. doi: 10.1177/2325967116689386. eCollection 2017 Feb.
75. Di Sante L, Villani C, Santilli V, et al. Intra-articular hyaluronic acid vs platelet-rich plasma in the treatment of hip osteoarthritis. *Med Ultrason*. 2016 Dec 5;18(4):463-8. doi: 10.11152/mu-874
76. Welch T, Mandelbaum B, Tom M. Autologous chondrocyte implantation: past, present, and future. *Sports Med Arthrosc*. 2016 Jun;24(2):85-91. doi: 10.1097/JSA.0000000000000115
77. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, et al. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med*. 1994 Oct 6;331(14):889-95. doi: 10.1056/NEJM199410063311401
78. Phull AR, Eo SH, Abbas Q, et al. Applications of chondrocyte-based cartilage engineering: An overview. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1879837. doi: 10.1155/2016/1879837. Epub 2016 Aug 18.
79. Richter DL, Schenck RC Jr, Wascher DC, Treme G. Knee articular cartilage repair and restoration techniques: A review of the literature. *Sports Health*. 2016 Mar-Apr;8(2):153-60. doi: 10.1177/1941738115611350. Epub 2015 Oct 12.
80. Albright JC, Daoud AK. Microfracture and Microfracture Plus. *Clin Sports Med*. 2017 Jul;36(3):501-7. doi: 10.1016/j.csm.2017.02.012. Epub 2017 Apr 15.
81. Robert H. Chondral repair of the knee joint using mosaicplasty. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2011 Jun;97(4):418-29. doi: 10.1016/j.otsr.2011.04.001. Epub 2011 May 23.
82. Vasiladis HS, Wasiak J. Autologous chondrocyte implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD003323. doi: 10.1002/14651858.CD003323.pub3
83. Gracitelli GC, Moraes VY, Franciozi CE, et al. Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 3;9:CD010675 [Epub ahead of print].
84. Kraeutler MJ, Belk JW, Purcell JM, McCarty EC. Microfracture versus autologous chondrocyte implantation for articular cartilage lesions in the knee: A systematic review of 5-year outcomes. *Am J Sports Med*. 2017 Apr 1;363546517701912. doi: 10.1177/0363546517701912 [Epub ahead of print].
85. Saris D, Price A, Widuchowski W, et al. Matrix-applied characterized autologous cultured chondrocytes versus microfracture: Two-year follow-up of a prospective randomized trial. *Am J Sports Med*. 2014 Jun;42(6):1384-94. doi: 10.1177/0363546514528093. Epub 2014 Apr 8.
86. Mistry H, Connock M, Pink J, et al. Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2017 Feb;21(6):1-294. doi: 10.3310/hta21060