

# Хроническая посттравматическая боль: ревматологические и ортопедические аспекты

А.Е. Каратеев<sup>1</sup>, В.А. Нестеренко<sup>1</sup>, М.А. Макаров<sup>1</sup>, А.М. Ли́ла<sup>1,2</sup>, П.Е. Дудникова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>3</sup>Ярославский государственный университет 150000 Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

**Контакты:** Каратеев Андрей Евгеньевич, [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**Contacts:** Andrey Karateev, [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

Поступила 24.06.2022  
Принята 13.09.2022

Травма вызывает сложную локальную и системную реакцию макроорганизма, которая может вызывать различные функциональные, неврологические и психоэмоциональные нарушения. Одним из наиболее тяжелых осложнений травм скелетно-мышечной системы является хроническая посттравматическая боль (ХПТБ), которая возникает в зависимости от выраженности повреждения в 10–50% случаев. Патогенез этого синдрома имеет многофакторный характер и включает в себя развитие хронического воспаления, дегенеративных изменений (фиброз, неоангиогенез, гетеротопическая оссификация), патологию мышечной и нервной системы, нейропластические нарушения, приводящие к развитию центральной сенситизации, а также депрессию, тревогу и катастрофизацию. Факторами риска ХПТБ следует считать тяжесть травмы, коморбидные заболевания и состояния (в частности ожирение), стресс и серьезное переживание, связанное с травмой (в рамках посттравматического стрессорного расстройства), развитие посттравматического остеоартрита и хронической тендопатии, генетическую предрасположенность, недостатки лечения и реабилитации в раннем периоде после травмы. На сегодняшний день не существует четкой системы профилактики и лечения ХПТБ. Учитывая патогенез этого страдания, принципиальное значение имеют адекватное обезболивание после травмы, активная противовоспалительная терапия (в т. ч. локальные инъекции глюкокортикоидов), применение гиалуроновой кислоты, медленнодействующих симптоматических средств и аутологических клеточных препаратов — обогащенной тромбоцитами плазмы, мезенхимальных стволовых клеток и др. Однако терапевтические и хирургические методы контроля ХПТБ требуют дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** острая травма, осложнения, хроническая посттравматическая боль, посттравматический остеоартрит, тендопатия

**Для цитирования:** Каратеев АЕ, Нестеренко ВА, Макаров МА, Ли́ла АМ. Хроническая посттравматическая боль: ревматологические и ортопедические аспекты. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):526–537.

## CHRONIC POST-TRAUMATIC PAIN: RHEUMATOLOGICAL AND ORTHOPEDIC ASPECTS

Andrey E. Karateev<sup>1</sup>, Vadim A. Nesterenko<sup>1</sup>, Maxim A. Makarov<sup>1</sup>, Alexander M. Lila<sup>1,2</sup>

Trauma causes a complex local and systemic reaction of the macroorganism, the consequences of which can be various functional, neurological and psychoemotional disorders. One of the most painful complications of injuries of the musculoskeletal system is chronic post-traumatic pain (CPTP), which occurs, depending on the severity of the damage, in 10–50% of cases. The pathogenesis of this syndrome is multifactorial and includes the development of chronic inflammation, degenerative changes (fibrosis, angiogenesis, heterotopic ossification), pathology of the muscular and nervous systems, neuroplastic changes leading to the development of central sensitization, as well as depression, anxiety and catastrophization. Risk factors for CPTP should be considered the severity of injury, comorbid diseases and conditions (in particular, obesity), stress and serious trauma-related experiences (within the framework of post-traumatic stress disorder), the development of post-traumatic osteoarthritis and chronic tendopathy, genetic predisposition, deficiencies in treatment and rehabilitation in the early period after injury.

To date, there is no clear system of prevention and treatment of CPTP. Considering the pathogenesis of this suffering, adequate anesthesia after injury, active anti-inflammatory therapy (including local injections of glucocorticoids), the use of hyaluronic acid, slow-acting symptomatic agents and autologous cellular preparations — platelet-riched plasma, mesenchymal stem cells, etc. are of fundamental importance. However, therapeutic and surgical methods of CPTP control require further study.

**Key words:** acute trauma, complications, chronic post-traumatic pain, post-traumatic osteoarthritis, tendopathy

**For citation:** Karateev AE, Nesterenko VA, Makarov MA, Lila AM. Chronic post-traumatic pain: rheumatological and orthopedic aspects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):526–537 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-526-537

Травмы и посттравматические осложнения — одна из глобальных медицинских проблем, привлекающих серьезное внимание врачей, ученых и организаторов медицины. Так, по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат), в 2020 г. в России было зафиксировано более 11 млн случаев травм, с которыми было связано 39,6 млн дней нетрудоспособности и 17 тыс. летальных исходов [1].

Травма запускает сложный приспособительный процесс, направленный на компенсацию утраченных функций и восстановление

поврежденных органов и тканей. Он включает локальное воспаление, активацию репарации и ремоделирования, системный «ответ» нейроэндокринной системы, изменение биомеханики движений и защитную поведенческую реакцию. К сожалению, саногенетические механизмы далеко не всегда оказываются эффективными. В зависимости от тяжести травмы, возраста человека (во многом определяющего репаративный потенциал), его физических и психоэмоциональных особенностей, а также наличия коморбидной патологии восстановление после травмы может

быть неполным, определяя развитие серьезных функциональных нарушений, разнообразной локальной и системной патологии. Так, отдаленными последствиями травм могут стать стойкие нарушения биомеханики (связанные с укорочением, деформацией конечности или несращением костей после перелома), неврологические нарушения, остеопороз, локальная мышечная дистрофия, посттравматический остеоартрит (ПТОА) и др. [2–6].

В этом плане весьма наглядной представляется статистика осложнений после одной из наиболее распространенных травм (15–20% от их общего числа) – перелома лучевой кости в разгибательной (Коллеса) и сгибательной (Смита) позиции [7, 8]. В зависимости от тяжести травмы неполное сращение и/или нестабильность запястья отмечаются у 10–35% пациентов, перенесших это повреждение [9, 10]. У 3–5% пациентов возникает тендопатия сухожилия мышц – разгибателей пальцев [11]. Синдром карпального канала – патология, связанная со сдавлением срединного нерва между костями, поперечной связкой кисти и сухожилиями мышц предплечья, которая отмечается у 0,5–21,0% пациентов [12]. Наиболее тягостное неврологическое осложнение, проявляющееся выраженной невропатической болью, сенсорными и вегетативными нарушениями, – комплексный региональный болевой синдром – отмечается у 0,6–3,8% пациентов, перенесших этот перелом [6, 13]. Признаки ПТОА лучезапястного сустава и суставов запястья (в частности, дегенеративные изменения хряща) определяются в 17–32% случаев после осложненных переломов лучевой кости [7, 14].

Как видно, перелом лучевой кости, который многими врачами воспринимается как «амбулаторная» и не слишком опасная травма, чреват широким спектром осложнений, которые оказывают существенное негативное влияние на здоровье пациента, прежде всего вызывая хроническую боль и нарушение функции.

Наиболее тягостным проявлением посттравматических осложнений является интенсивная персистирующая боль, существенно ограничивающая функциональную способность и снижающая качество жизни пациентов. Хроническая посттравматическая боль (ХПТБ) отмечается у 10–50% пациентов в зависимости от тяжести травмы, адекватности консервативного и хирургического лечения, а также психосоциального статуса [15–17]. Так, по данным исследования AURORA – многоцентрового наблюдения когорты из 781 пациента, пережившего автомобильную травму, – через 6 мес. после происшествия у 23% из них отмечалось сочетание посттравматического стресса и выраженной скелетно-мышечной боли ( $\geq 4$  баллов по числовой рейтинговой шкале) [18]. По данным метаанализа 15 исследований, у пациентов, перенесших первичное латеральное растяжение связок голени, «остаточная» боль определялась через 6 мес. в 21,5 %, через 12 мес. – в 6,7% случаев [19].

### **Хроническая посттравматическая боль: роль воспаления**

Патогенез ХПТБ имеет сложный комплексный характер и определяется как сохраняющимся или прогрессирующим поражением травмированной области (воспалительно-дегенеративными изменениями), так и избыточной реакцией на периферическую ноцицептивную стимуляцию, связанной с нейропластическими процессами и психоземональными нарушениями.

В процессе травмы происходит разрушение высокодифференцированных клеток (остеоцитов, хондроцитов, тендоцитов, миоцитов) и структурированного межклеточного матрикса (МКМ). Это пусковой момент локальной воспалительной реакции, где ведущую роль играют клетки врожденного иммунитета: дендритные клетки, резидентные макрофаги и синовиальные фибробласты. Необратимое повреждение и последующий некробиоз живой ткани приводит к высвобождению «пула» свободных и поврежденных белков (таких как S100 и белки теплового шока – hsp70, hsp90, gp96 и калретикулин), липопротеидов, аденозинтрифосфата, аденозиндифосфата и нуклеиновых кислот, различных метаболитов – мочевой кислоты, олигопептидов, креатинина, свободных жирных кислот, ионов ( $H^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $H^+$ ) и продуктов перекисного окисления липидов, представляющих «молекулярный паттерн повреждения» (DAMP, damage-associated molecular pattern) [20]. DAMP, с одной стороны, способен непосредственно возбуждать болевые рецепторы (вызывая первичное ощущение боли), с другой – является мощным активатором моноцитов и макрофагов, запуская через систему toll-подобных рецепторов (таких как TLR2 и TLR4) внутриклеточные сигнальные пути иммунокомпетентных клеток – NF- $\kappa$ B, MAPK, MyD88 (TIR)-IRAK и TRIF [21]. Этот эффект индуцирует экспрессию генов, ответственных за синтез цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$ , ИЛ-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерферон (ИНФ)  $\gamma$ , хемокинов (CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL-8, CXCL10) и медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов, фактора роста нервов (ФРН) и др.). Данные биологически активные субстанции рекрутируют новые клетки воспалительного ответа (моноциты, цитотоксические Т-лимфоциты, полиморфноядерные лейкоциты) и повышают проницаемость эндотелия, благодаря чему в межклеточное пространство проникают белки комплемента и брадикинин. Цитокины, хемокины и медиаторы воспаления – прежде всего синтезируемый циклооксигеназой (ЦОГ) 2 простагландин  $E_2$  (ПГЕ $_2$ ), – взаимодействуя с соответствующими рецепторами на поверхности свободных нервных окончаний, вызывают сенситизацию ноцицепторов, существенно снижая болевой порог («периферическая сенситизация»). В ответ на воспаление в поврежденной ткани резко возрастает концентрация агрессивных протеолитических ферментов – матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, -3, -9 и -13, ADAMTS-4 и -5, вызывающих деструкцию основных элементов соединительной ткани МКМ [20–22].

Вообще воспаление – это приспособительная, защитная реакция; его биологическое значение заключается в элиминации разрушенных клеток и поврежденного МКМ, а также в уничтожении патогенов, которые могут проникать в травмированные ткани. Эффективное удаление клеточного детрита и чужеродных антигенов, начало ремоделирования и репарации должны сопровождаться стиханием воспалительного процесса: агрессивная субпопуляция M1 (CCR2) макрофагов сменяется субпопуляцией M2 (CD163, «восстановители») макрофагов, лизирующих и фагоцитирующих иммунные комплексы, цитокины и иммунокомпетентные клетки. Активно синтезируются субстанции, обладающие противовоспалительным и анаболическим действием: ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста (ТФР)  $\alpha$ , сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), фактор роста фибробластов (ФРФ), костно-морфогенетические пептиды

(BMP, bone morphogenetic peptides), резолвины, мареины и др. [20, 23, 24].

Однако значительный объем повреждения, серьезные нарушения биомеханики, провоцирующие постоянный механический стресс — в частности, вследствие неадекватного лечения и реабилитации, нарушения естественной регуляции воспалительного процесса из-за генетической предрасположенности или наличия коморбидной патологии, могут нарушать цикличность воспаления. В итоге оно хронизируется и становится ведущим патогенетическим механизмом, вызывающим развитие посттравматических осложнений [25, 26].

Как было отмечено выше, клетки врожденного иммунитета — прежде всего, резидентные макрофаги — занимают ключевую позицию в развитии хронического посттравматического суставного воспаления. В норме плотный слой макрофагов, помимо неспецифической биологической защиты, выполняет в суставе определенную структурную и барьерную функцию, участвуя (в качестве элемента «физического каркаса») в образовании синовиальной оболочки. Повреждение синовии приводит к дезорганизации слоя макрофагов, которое сопровождается разрывом плотных межклеточных контактов (с деструкцией белков адгезии — интегринов, клаудинов, кадеринов и др.), что в свою очередь становится мощным стимулом клеточного ответа на повреждение (феномен биологической механотрансдукции) и развитие воспалительной реакции. Механический стресс и влияние DAMP — ведущие стимулы активации макрофагов и дифференцировки моноцитов, образования инфламмосом (NLRP3) и локальной гиперпродукции ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, вызывающих и поддерживающих хроническое посттравматическое воспаление [20–22].

Помимо неспецифической воспалительной реакции, принципиальное значение имеет и ответ на травматизацию ткани со стороны системы адаптивного иммунитета. «Обломки» протеинов МКМ (в частности, клаггана I, II типов и протеогликанов), цитозоля и ядер разрушенных клеток скелетно-мышечной системы могут выступать в роли аутоантигенов, «представляться» дендритными клетками, макрофагами и синовиальными фибробластами иммунокомпетентным клеткам и вызывать клеточный и гуморальный иммунные ответы [27–29]. Активация Th2 и Th17, сопровождающаяся дифференцировкой и активацией В-клеток (продуцентов аутоантител) и цитотоксических Т-лимфоцитов, может играть определенную роль в поддержании хронического воспаления при ПТОА. Конечно, эффективный контроль со стороны Т-регуляторных клеток (CD25+FOXP3+) препятствует развитию системной аутоиммунной реакции (иначе каждая травма заканчивалась бы развитием аутоиммунного заболевания); тем не менее «подключение» В- и Т-лимфоцитов (CD8+) в механизм хронического воспаления поддерживает активность основных участников посттравматической патологии — макрофагов и моноцитов [27–29].

#### Хроническая посттравматическая боль: роль дегенеративных процессов

После небольшой травмы при отсутствии факторов, препятствующих адекватной репарации, происходит полное восстановление поврежденной ткани, воспаление стихает, погибшие высокодифференцированные клеточные элементы замещаются аналогичными, развивающимися

из локального пула мезенхимальных стволовых клеток (МСК), анаболические процессы восстанавливают структурированный МКМ.

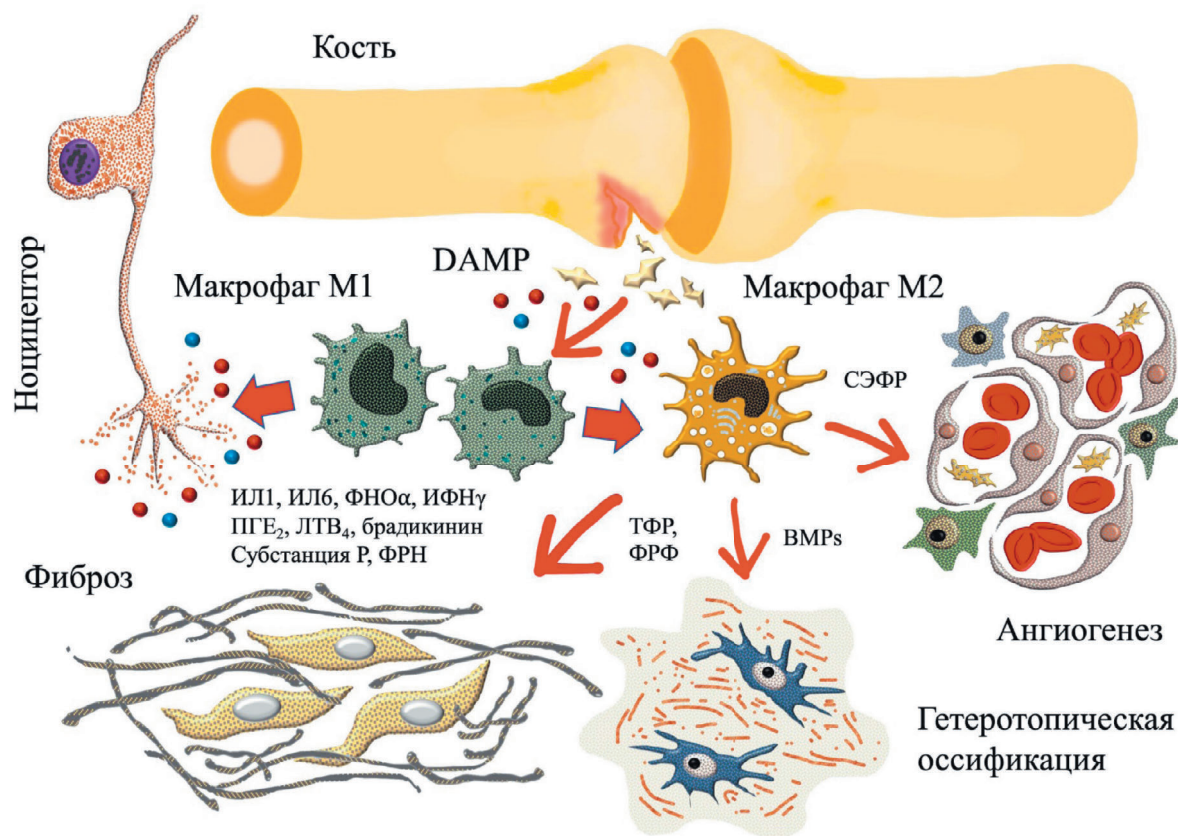
Но серьезное повреждение, сопровождающееся вызванными нарушениями биомеханики (вызывающими постоянный механический стресс) и неконтролируемым воспалительным процессом, особенно у людей старших возрастных групп и при наличии коморбидной патологии, нередко приводит к тяжелым структурным изменениям, связанным с дефектами ремоделирования и репарации. Важное значение в патогенезе посттравматических нарушений (в частности, в развитии ПТОА) отводится «альтернативным» М2-макрофагам, дифференцировка которых происходит под влиянием ИЛ-4 [20–22, 30]. В нормальных условиях именно эти клетки тормозят развитие воспаления, осуществляя лизис и фагоцитоз цитокинов, антител, а также находящихся в состоянии апоптоза нейтрофилов и Т-киллеров. Однако широкое распространение М2-макрофагов в поврежденной области и гиперпродукция последними факторов роста — ТФР- $\alpha$ , СЭФР, ФРФ, BMPs и др. — становится причиной развития дегенеративных процессов [31–34]. Эти изменения наиболее выражены при персистирующем воспалении и истощении пролиферативного потенциала МСК. Происходит замещение высокодифференцированных клеток фибробластами, формирующими грубую фиброзную ткань, в которую «прорастают» новообразованные сосуды (неоангиогенез) и тонкие немиелинизированные С-волокна нейронов (неонейрогенез, спраутинг), хаотично внедряются очаги остеогенеза (гетеротопическая оссификация) [31–34]. В итоге серьезная травма, сопровождающаяся переломом кости, приводит к формированию грубой *костной мозоли* и повреждению сухожилия (*ангиофибропластической трансформации* последнего), а при повреждении области сустава — к фибротическим изменениям субхондральной кости (*субхондральный склероз*) и развитию остеофитов [35–37]. Эти изменения резко меняют устойчивость травмированной области скелетно-мышечной системы к механическому стрессу, повышая риск повторных травм и способствуя хронизации воспаления. Новообразованные С-волокна и sensitизированные болевые рецепторы гораздо более восприимчивы к ноцицептивным стимулам. Вместе с нейропластическими изменениями, вызывающими феномен *центральной sensitизации (ЦС)*, и психоэмоциональными нарушениями (см. ниже) это обуславливает значительное снижение толерантности к боли, которая в этом случае может возникать и иметь высокую интенсивность при небольшом повреждении и даже физиологических нагрузках (рис. 1).

#### Хроническая посттравматическая боль и посттравматический остеоартрит

В том случае, когда травма затрагивает структуры сустава, и в последующем достаточно быстро развивается ХПТБ, сохраняются или прогрессируют визуализируемые изменения — синовит, остеоит, деструкция суставного хряща, субхондральной кости и связочного аппарата, правомочен диагноз ПТОА [38, 39]. Хорошо известна связь ПТОА коленного сустава с повреждением передней крестообразной связки (ПКС) и менисков [40].

Общепризнанной дефиниции ПТОА пока не разработано. В отчете международной экспертной группы по профилактике ПТОА, опубликованном в 2019 г., отмечается,





**Рис. 1.** Морфологическая основа хронической посттравматической боли: DAMP – молекулярный паттерн, ассоциированный с повреждением (damage-associated molecular pattern); ИЛ – интерлейкин; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ИФН – интерферон; ПГ – простагландин; ФРН – фактор роста нервов; ТФР – трансформирующий фактор роста; ФРФ – фактор роста фибробластов; BMP – костные морфогенетические пептиды (bone morphogenetic peptides); СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста

что у 50% лиц, перенесших повреждение ПКС и мениска, в течение 10 лет развивается «симптоматический рентгенологический» остеоартрит (ОА). При этом данное заболевание участники экспертного совета относили именно к ПТОА («so-called post-traumatic OA») [41].

Соотношение ПТОА и первичного ОА составляет примерно 1:5/1:10: так, по данным на 2010 г., в США насчитывалось 27 млн пациентов с ОА и 5,6 млн больных ПТОА [42].

Особенностями последнего являются высокий уровень воспалительной активности и быстрое прогрессирование структурных изменений. ПТОА нередко поражает суставы, которые не относятся к числу основных «мишеней» первичного ОА, такие как плечевой, акромиально-ключичный, локтевой и голеностопный. Вовлечение этих структур составляет не более 10% от общего числа случаев первичного ОА. Напротив, «нетипичная» локализация ОА весьма характерна для ПТОА: их относительная частота достигает 75% в общей структуре данной патологии [43–46].

Клиническая картина ПТОА гетерогенна: помимо характерных для ОА механической и стартовой боли, при этой патологии нередко появляются боли воспалительного характера, возникающие или усиливающиеся в ночные часы и в состоянии покоя; симптомы, связанные с поражением околосуставных мягких тканей (тендиниты, энтезопатия, бурситы), мышц (стойкий гипертонус, локальная атрофия и болезненные точки (tender points)); проявления, связанные с неврологическими осложнениями исходной травмы (туннельные синдромы, посттравматическая

невропатия), ЦС и психоэмоциональными нарушениями (см. ниже) [38–40].

Диагностика ПТОА вызывает определенные затруднения, особенно у лиц молодого возраста. Без выявления типичных рентгенологических изменений (начиная от 2-й стадии по Kellgren – Lawrence) трактовка клинических проявлений данной патологии будет спорной. Имеющаяся симптоматика может быть обусловлена затянувшимся периодом восстановления после травмы (т.е. процессом саногенеза с потенциально благоприятным завершением) или ранним ОА, т.е. дебютом хронического заболевания, функциональный исход которого обычно неблагоприятен [47, 48].

Для ранней диагностики ПТОА может быть использована магнитно-резонансная томография, которая позволяет выявлять дорентгенологические изменения пораженных суставов (признаки синовита, повреждения связочного аппарата, остеоита). Следует также учитывать сохранение или нарастание уровня лабораторных маркеров воспаления, костного и хрящевого катаболизма – С-реактивного белка, b-CrossLaps, CTX-II, COMP, ММП-3 и др. [47, 48].

#### Центральная сенситизация и психоэмоциональные нарушения в развитии посттравматической боли

Помимо описанных «периферических» механизмов формирования ХПТБ (воспаления и дегенеративных изменений как последствия тканевого повреждения), развитие

хронического болевого синдрома немыслимо без вовлечения «центральных» структур нервной системы, в которых происходит модуляция ноцицептивных стимулов и формируется соответствующая эмоциональная и поведенческая реакция [49].

Длительная болевая афферентация приводит к изменениям нейронов ноцицептивной системы: повторная многократная деполяризация клеточной мембраны и выбросы нейромедиаторов синапсом в процессе передачи болевого сигнала приводят к истощению энергетических ресурсов и трансминерализации нейрональных клеток, накоплению ионов  $H^+$  и  $K^+$ , продуктов клеточного метаболизма, нейромедиаторов и нейротрофинов (кальцитонин-ген-родственный пептид, субстанция P, ФРН, BDNF, NF-3 и NF-4) в перинеуральном пространстве. Развивающаяся в ответ на это реакция глияльных клеток (астроцитов, олигодендроцитов, шванновских клеток, резидентных макрофагов) сопровождается гиперпродукцией цитокинов, хемокинов и провоспалительных медиаторов (включая  $PGE_2$ ) — возникает т. н. «асептическое нейрональное воспаление», которое становится основным фактором, способствующим развитию нейропластических изменений. Ведущую роль в этом процессе играют нейрональные рецепторы, активирующиеся цитокинами ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и др., а также медиаторами воспаления (рецепторы EP1-4, BDKRB1 и -2, p75NTR, TrkA и др.). «Включение» этих рецепторов приводит к открытию нейрональных ионных каналов (TRP, transient receptor potential) — потенциал- (TRPA, TRPC, TRPV, TRTL, TRPM) и лиганд-зависимых (AMPA, NMDA, GABA, 5-HT2, nAChR), что приводит к уменьшению трансмембранного потенциала нейронов, снижению болевого порога и расширению афферентной зоны. Нейропластические процессы вначале захватывают нейроны задних рогов спинного мозга (первое «переключение» ноцицептивных нейронов и область первичной модуляции болевого сигнала), а затем и вышележащих отделов ноцицептивной системы. Клинически это проявляется феноменом «взвинчивания» (усиления боли при повторных ноцицептивных и неноцицептивных стимулах), появлением гипералгезии, аллодинии и распространенной боли. Совокупность этих патологических проявлений нейропластических процессов обозначается термином «ЦС» [50–53].

Роль ЦС в развитии ХПТБ подтверждается рядом клинических исследований. Так, в работе L.C. McKernan и соавт. [49, 54], обследовавших 202 пациента с хронической болью, была показана ассоциация между этим синдромом, предшествующей травмой и наличием признаков ЦС, выявлявшихся с помощью трех опросников: MBM (Мичиганская карта тела (Michigan Body Map) — показатель распространенной боли), опросника боли МакГилла и опросника CSI (опросник ЦС). Исследование M.M. Cortez и соавт. [55], в котором оценивалась частота ЦС у лиц с посттравматической головной болью, показало наличие признаков гипералгезии и аллодинии у 79% пациентов. По результатам метаанализа 31 исследования, проведенного В.А. Kleypark и соавт. [56], у трети лиц с фибромиалгией отмечалось наличие посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). По данным A.E. Wluka и соавт. [57], которые провели метаанализ 5 исследований, наличие симптомов невропатической боли (оценка по опроснику PainDETECT >13), свидетельствующее о ЦС,

повышало вероятность развития послеоперационной боли в 2 раза (относительный риск (ОР) — 2,05; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 1,51–2,79).

Другим фактором, оказывающим существенное влияние на развитие ХПТБ, являются психоэмоциональные нарушения — депрессия, тревога, катастрофизация, которые отмечаются до или возникают непосредственно после травмы, в т. ч. в рамках ПТСР [58, 59]. Взаимосвязь между формированием посттравматической боли и психическим переживанием травматического события была подтверждена результатами масштабного исследования «Реестр близнецов эпохи Вьетнама», в ходе которого проводилась оценка состояния 5791 мужчины, служившего в армии США в 1965–1975 гг. Было показано, что развитие хронической боли (ее различные проявления — фибромиалгия, синдром хронической усталости, мигрень, головная боль напряжения, хроническая боль в суставах и спине и др.) чаще отмечалось у лиц, перенесших травматическое событие и ПТСР [60]. В исследовании W. Liu [61], в котором оценивались факторы риска ХПТБ в области локтя у 108 пациентов, была отмечена ассоциация данной патологии с депрессией и тревогой: ОШ=1,236 и ОШ=1,212 соответственно. Взаимосвязь между психоэмоциональными нарушениями и развитием посттравматической головной боли была показана в работах H. Ashina и соавт. [62] и K.M. Naugle и соавт. [63]. Недавно S. Breazeale и соавт. [64] был представлен систематический обзор 12 исследований ( $n=2092$ ), в которых изучалась частота психоэмоциональных нарушений после травм скелетно-мышечной системы. Согласно полученным данным, тревога после травмы отмечалась у 35,3 и 36,8% пациентов через 3 и 6 мес. соответственно и у 11,5–55,9% пациентов при наблюдении в течение 10 лет. Тревожное состояние часто сочеталось с депрессией, болью и ПТСР, оказывая существенное негативное влияние на функцию и общие показатели психического здоровья.

#### Факторы риска развития посттравматической боли

Выявление предикторов ХПТБ имеет принципиальное значение для профилактики развития данной патологии, позволяя определять группы пациентов, перенесших травму, нуждающихся в активном наблюдении, лечении и реабилитации.

Одним из наиболее важных факторов риска развития ХПТБ, как было отмечено выше, является комплекс психоэмоциональных нарушений, сопровождающих травму. Доказательством данного факта может служить недавно опубликованная работа T.M. Benedict и соавт. [65], представляющая метаанализ 20 исследований, в которых оценивалось состояние здоровья ветеранов США. Согласно проведенным расчетам, наличие ПТСР было четко взаимосвязано с хронической болью и патологическими состояниями, ассоциированными с хроническим болевым синдромом, включая инвалидизацию, депрессию, катастрофизацию и нарушения сна.

На развитие ХПТБ также влияет тяжесть травмы и множественность поражения. Эта зависимость показана в ряде метаанализов исследований, в которых изучалось развитие осложнений после травмы позвоночника, хлыстовой травмы шеи и политравмы [66–68].

Существенное влияние на развитие ХПТБ может оказывать избыточный вес. Ожирение — это не только

повышение механической нагрузки на поврежденную область скелетно-мышечной системы, но и хроническое воспаление, связанное с выработкой жировой тканью адипокинов и провоспалительных цитокинов. «Вмешательство» гормонов, обладающих провоспалительным действием (лептина, адипонектина, апелина, хемерина, висфатина и др.), а также синтезируемых резидентными макрофагами жировой ткани ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , МСР-1 и др. в развитие посттравматического воспаления нарушает цикличность последнего и ведет к его хронизации [69, 70]. Роль ожирения в развитии хронической боли доказана серией исследований. Так, по результатам недавно опубликованного метаанализа М. Qian и соавт. [71], включающего данные 14 исследований ( $n=40\,999$ ), избыточный вес и ожирение статистически значимо ассоциировались с наличием хронической боли: обобщенное ОШ=1,166 (95% ДИ: 1,104–1,232;  $p<0,01$ ) и ОШ=1,786 (95% ДИ: 1,530–2,085;  $p<0,01$ ) соответственно.

Большой интерес вызывает поиск генетических предикторов формирования ХПТБ. Известно, что полиморфизм генов, отвечающих за образование и метаболизм нейромедиаторов, цитокинов и медиаторов воспаления, а также синтез структурных белков клеточных рецепторов и трансмембранных ионных каналов, может существенно влиять на развитие воспалительного процесса и функцию ноцицептивной системы. Имеется серия работ,

в которых показана роль мутации ряда генов, таких как *COMT* (катехол-О-метилтрансфераза), *HTR2A* (5-HT<sub>2A</sub>-рецептор), *FKBP5* (глюкокортикоидный рецептор), *ESR1* (рецептор эстрогена), *ADRB2* ( $\beta$ 2-адренорецептор), *OPRM1* ( $\mu$ -опиоидный рецептор), *SLC6A* (транспортер серотонина), *SCN9A* (ионный канал NaV<sub>1.7</sub>), *KCNS1* (ионный канал Kv<sub>1.2</sub>) и др., в развитии разнообразных хронических болевых синдромов, в т. ч. ХПТБ (табл. 1) [72–74].

### Недостатки терапии и риск развития посттравматической боли

Неадекватный контроль боли в раннем послеоперационном периоде – важный фактор риска формирования ХПТБ. Сохранение интенсивных болевых ощущений в первые дни и недели после травмы, что может быть связано с неадекватной иммобилизацией и недостаточным обезболиванием, запускает каскад негативных процессов, способствующих хронизации воспаления, развитию выраженных нарушений биомеханики и нейропластических изменений. Серьезные страдания, связанные с травмой, формируют негативный психологический настрой и стрессорное переживание, которые приводят к развитию ПТСР, депрессии и тревоги, что, как было указано выше, является одним из принципиальных элементов патогенеза ХПТБ [75–77].

**Таблица 1.** Факторы, определяющие развитие хронической посттравматической боли

Факторы	Механизм развития	Молекулярные представители	Биологическое значение
Хроническое воспаление	Активация клеток врожденного и адаптивного иммунитета (макрофаги, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты) при разрушении ткани и образовании DAMP на фоне врожденных и приобретенных нарушений регуляции воспалительной реакции	Цитокины: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ГМ-КСФ Хемокины: CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL8, CXCL10 Медиаторы воспаления: ПГЕ <sub>2</sub> , ЛТВ <sub>4</sub> , NO, гистамин, серотонин	Активация и сенсибилизация болевых рецепторов; развитие дегенеративных процессов
Дегенеративные процессы: неосангогенез, неонейрогенез (спраутинг), фиброз, гетеротопическая оссификация	Разрушение высокодифференцированных клеток и межклеточного матрикса при повреждении и хроническом воспалении, активации М2-макрофагов, неполноценная репарация	Факторы роста (основной источник – М2-макрофаги): ТФР- $\alpha$ , ФРФ, СЭФР, BMPs, ФРН	Формирование грубой рубцовой ткани, нарушение биомеханических свойств и снижение болевого порога
Нейропластические процессы	Активация глиальных клеток под воздействием цитокинов, хемокинов, медиаторов воспаления и факторов роста; активация потенциал- и лиганд-активируемых нейрональных ионных каналов, стойкое повышение возбудимости нейронов	Нейромедиаторы и нейротрофины: ФРН, КГРП, брадикинин, субстанция Р, глутамат, аденозин	Периферическая и центральная сенсибилизация: значительное снижение болевого порога, расширение афферентной ноцицептивной зоны, аллодиния
Психозомоциональные нарушения	Психотравмирующая реакция на травму и ее последствия; нарушение нейромедиаторных процессов под воздействием нейропластических изменений и системного хронического воспаления	Цитокины: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ГМ-КСФ Нейротрофины: BDNF, NF-3, NF-4, CNTF, IGF-1 Дисбаланс нейромедиаторов: серотонина, дофамина, норадреналина, ГАМК	Избыточная «эмоциональная» реакция на боль, важный элемент патогенеза распространенной боли
Генетические факторы	Мутации генов, отвечающих за синтез нейромедиаторов и их метаболизм, белков клеточных рецепторов и трансмембранных ионных каналов	Гены <i>COMT</i> , <i>HTR2A</i> , <i>FKBP5</i> , <i>ESR1</i> , <i>ADRB2</i> , <i>OPRM1</i> , <i>SLC6A</i> , <i>SCN9A</i> , <i>KCNS1</i> и др.	Повышение риска хронизации воспаления и развития нейропластических процессов

**Примечание:** DAMP – молекулярный паттерн, ассоциированный с повреждением (damage-associated molecular pattern); ИЛ – интерлейкин; ИФН – интерферон; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониястимулирующий фактор; CCL – хемокины CC-лиганды; CXCL – хемокины подсемейства CXC-лигандов; ПГ – простагландин; ЛТВ<sub>4</sub> – лейкотриен В<sub>4</sub>; NO – оксид азота; ТФР – трансформирующий фактор роста; ФРФ – фактор роста фибробластов; СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста; BMP – костный морфогенетический пептид (bone morphogenetic peptide); ФРН – фактор роста нервов; КГРП – кальцитонин-ген-родственный пептид; BDNF – нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor); NF – нейротрофический фактор (neurotrophic factor); CNTF – цилиарный нейротрофический фактор (ciliary neurotrophic factor); IGF – инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor); ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; COMT – катехоламин-О-метилтрансфераза (catechol-O-methyl transferase); HTR2A – 5-гидрокситриптофан 2A-рецептор (5-hydroxytryptamine receptor 2A); FKBP5 – рецептор глюкокортикоидов (FK506 binding protein 5); ESR – рецептор эстрадиола (estrogen receptor); ADRB2 –  $\beta$ 2-адренорецептор (adrenoceptor beta 2); OPRM1 –  $\mu$ -опиоидный рецептор (Opioid Receptor Mu 1); SLC6A – транспортер серотонина (solute carrier family 6); SCN9A – натриевый ионный канал (sodium voltage-gated channel alpha subunit 9); KCNS1 – калиевый ионный канал (potassium voltage-gated channel subfamily S member 1)



К сожалению, далеко не все пациенты после травм получают должное обезболивание. Так, по данным E. Quattromani и соавт. [78], оценивших лечение 463 пациентов, перенесших тупую травму, лишь 70% лиц  $\geq 65$  лет и 84% лиц более молодого возраста получили эффективную анальгезию. Близкие данные были показаны в работе A. Ко и соавт. [79]: в когорте из 183 пациентов  $\geq 55$  лет, перенесших травму, эффективное обезболивание было достигнуто лишь у 73%. Метаанализ 15 исследований, в которых оценивалось обезболивание в urgentных ситуациях, выявил проблемы, связанные с формированием программы анальгетической помощи, оценкой результатов лечения и контролем за состоянием пациентов [80].

Дискуссионным вопросом является необходимость широкого применения хирургических операций в раннем посттравматическом периоде. По мнению ряда экспертов, активная хирургическая тактика — санация травмированной области с удалением разрушенных тканей (в частности, резекция мениска при травме коленного сустава), пластика поврежденных связок и хирургическая стабилизация — позволяет предупредить развитие ПТОА и тендопатии. Так, по данным серии исследований, пластика ПКС в ближайшие недели после травмы позволяет снизить риск прогрессирования повреждения мениска, ПТОА и последующего эндопротезирования коленного сустава [81–83].

Однако имеются и противоположные данные. Базируясь на серьезном клиническом материале, D.Y. Ding и соавт. [84] сделали вывод о том, что ранняя пластика ПКС может приводить к худшим отдаленным результатам. Они проанализировали потребность в повторных хирургических вмешательствах у 270 пациентов, которым после травмы коленного сустава провели пластику ПКС в остром периоде ( $< 3$  недель), у 5971 пациента, которым провели аналогичную операцию в подостром периоде (от 3 недель до 3 месяцев), у 5959 пациентов, которым операция была отложена на 3–9 мес., и у 3595 пациентов, которым операция была проведена спустя  $\geq 9$  мес. после травмы. Риск повторной операции при наблюдении до 6 лет был статистически значимо выше для пациентов, перенесших пластику ПКС в остром (ОР=2,04; 95% ДИ: 1,43–2,91;  $p < 0,001$ ) и подостром (ОР=1,31; 95% ДИ: 1,11–1,54;  $p = 0,002$ ) периодах в сравнении с более поздними или отложенными операциями. В недавно опубликованной работе M. Cuzzolin и соавт. [85], представляющей метаанализ 12 исследований, было показано, что проведение пластики ПКС после травмы последней не имеет преимуществ в отношении снижения риска развития ПТОА в сравнении с консервативной терапией. С другой стороны, хирургическая тактика определяла преимущество в отношении восстановления функции сустава и снижения риска повторных операций по поводу вторичного повреждения мениска. Метаанализ 4 исследований (140 хирургических и 240 терапевтических пациентов), проведенных K.P. Harris и соавт. [86], показал несколько большую частоту развития ПТОА при наблюдении  $> 10$  лет у лиц, перенесших оперативное лечение, в сравнении с лицами, получавшими консервативную терапию — 41,4 и 30,9% соответственно.

Столь же спорным является вопрос о целесообразности раннего оперативного вмешательства при травме сухожилий мышц — ротаторов плеча [87]. Так, в работе L. Finger и соавт. [88] проводилось сравнение отдаленных результатов лечения у 78 пациентов с повреждением сухожилий ротаторов, которым выполнялась хирургическая операция

в течение первого года, и у 65 пациентов с такой же патологией, которым хирургическая операция была выполнена через год и более после травмы. Не было выявлено статистически значимых различий между группами по выраженности боли, нарушения функции, а также потребности в повторных оперативных вмешательствах. Иные результаты были показаны в работе M.J. Gutman и соавт. [89], которые сравнили результаты раннего (в первые 4 мес. после травмы) и более позднего оперативного лечения у 206 пациентов с повреждением сухожилий ротаторов плеча. В итоге функциональный исход был лучше в группах «ранней» хирургии: оценка улучшения была выше на 10,3 балла по шкале ASES ( $p = 0,008$ ), на 1,8 балла по шкале простого плечевого теста ( $p = 0,001$ ), на 8,6 балла по шкале SANE ( $p = 0,033$ ) и на 0,93 балла по числовой рейтинговой шкале боли ( $p = 0,028$ ), чем в группе более позднего хирургического вмешательства.

### Посттравматическая боль: терапевтические подходы

Общепризнанных рекомендаций по профилактике и лечению ХПТБ не существует. По сути, данная патология должна рассматриваться как один из вариантов хронической скелетно-мышечной боли, и ведение пациентов с ХПТБ целесообразно основывать на терапевтических и хирургических подходах, разработанных для состояний, определяющих развитие ХПТБ: ПТОА, хронической тендопатии, ЦС и психоэмоциональных нарушений.

Профилактика ХПТБ заключается в эффективном купировании острой боли, подавлении локального воспаления и замедлении развития дегенеративных процессов [90].

Контроль боли после травмы достигается продуманной программой анальгетической терапии с использованием персонализированного мультимодального подхода [91, 92]. Средством «первой линии» здесь являются локальные и системные формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые можно использовать в комбинации с парацетамолом, усиливающим обезболивающий потенциал НПВП. В российском исследовании РАПТОР, в котором оценивались результаты обезболивания при переломе лучевой кости, травме ПКС и менисков коленного сустава и повреждении связок голени у 1115 амбулаторных пациентов, использование НПВП потребовалось во всех случаях, причем прием до 7 дней — у 43,3%, прием в течение 7–14 дней — у 41,8%, прием  $\geq 2$  нед. — у 14,9% пациентов [93].

Большое значение имеет использование местных анестетиков (лидокаин, бупивакаин, ропивакаин), которые вводятся непосредственно в область травмы (область гематомы) или применяются в виде проводниковой анестезии. Опиоиды применяют аккуратно и короткими курсами, при тяжелых травмах, отсутствии эффекта от НПВП или местных анестетиков, а также при противопоказаниях для использования последних. Во всех случаях необходима адекватная иммобилизация для предотвращения движений в травмированной области, которые могут приводить к повторным повреждениям мягких тканей и усилению боли [91, 92].

Важным элементом предотвращения развития ПТОА или тендопатии является локальная противовоспалительная терапия. Так, в серии исследований на биологических моделях было показано, что внутрисуставные инъекции (ВСИ) глюкокортикоидов (ГК) способны существенно

снизить риск развития экспериментального ПТОА [94–96]. Наглядным примером влияния этих препаратов на развитие воспаления после травмы является работа С. Lattermann и соавт. [97], которые сравнили действие ВСИ ГК или плацебо через 4 дня и 2 нед. после повреждения ПКС. Концентрация маркера деградации коллагена СТХ-II была статистически значимо выше у получавших плацебо или ГК через 2 нед. после травмы в сравнении с пациентами, которым ВСИ ГК проводились через 4 дня после травмы.

Учитывая большую роль ИЛ-1 в развитии острого посттравматического воспаления, была проведена серия работ, в которых оценивалась эффективность ингибиторов ИЛ-1 для профилактики экспериментального ПТОА. Согласно результатам метаанализа 11 таких исследований, ингибиторы ИЛ-1 способны предотвращать развитие ПТОА после острых травм [98]. Однако, по данным клинического исследования, ВСИ ингибитора ИЛ-1 анакинры в дозах 50 и 150 мг оказалось малоэффективным при лечении ОА коленного сустава [99].

Имеются ограниченные клинические данные, свидетельствующие об эффективности локального введения обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты для профилактики ПТОА и хронической тендопатии [100, 101]. Также может обсуждаться возможность применения медленнодействующих симптоматических средств (МДСС, SYSADOA), способных оказывать анальгетическое, противовоспалительное и анаболическое действие и обладающих весьма благоприятным профилем безопасности [102].

Так, большой интерес для профилактики развития ХПТБ представляет использование диацереина — представителя группы МДСС, зарекомендовавшего себя как эффективное и достаточно безопасное средство для лечения ОА. Этот препарат имеет серьезную доказательную базу, подтвержденную экспертами международной группы ESCO [103]. Недавно были опубликованы данные рандомизированного контролируемого исследования DISSCO, в ходе которого 288 больных ОА в течение 6 мес. получали диацереин в дозе 100 мг/сут. или цеlexоксид в дозе 200 мг/сут. По результатам этой работы было показано, что диацереин не уступает НПВП, обеспечивая стойкий контроль хронической боли: динамика индекса WOMAC боль составила  $-11,1 \pm 0,9$  и  $-11,8 \pm 0,9$  соответственно [104]. Серия российских клинических работ, в т. ч. масштабное многоцентровое исследование РОКАДА ( $n=2790$ ), демонстрируют хороший анальгетический потенциал диацереина (Диафлекс) при отсутствии серьезных нежелательных реакций [105].

Для контроля ХПТБ может также использоваться гликозаминогликан-пептидный комплекс (Румалон) — хорошо известный российским врачам инъекционный препарат, который широко применяется при ОА и хронической боли в спине. Этот препарат также имеет широкую

доказательную базу эффективности и безопасности [106], а наличие в официальных показаниях, помимо ОА, позиций «дегенеративно-дистрофические заболевания суставов» и «менископатия» позволяет свободно назначать его в раннем посттравматическом периоде в качестве средства для контроля симптомов и профилактики ПТОА. Важно отметить, что данные масштабного наблюдательного исследования ГЛАДИОЛУС, в котором исследовался терапевтический потенциал Румалона при ОА у пациентов с предшествующей неэффективностью НПВП ( $n=2955$ ), показали существенное улучшение результатов лечения при комбинированном использовании этого препарата вместе с диацереином (Диафлексом) [107].

## Заключение

Посттравматические осложнения — актуальная медицинская и социальная проблема, требующая серьезного внимания со стороны врачей различных специальностей и организаторов медицины. Последствиями травмы могут быть воспалительные и дегенеративные изменения, захватывающие костные структуры, суставы и связочный аппарат. Воспаление, фиброз, неоангиогенез, биомеханические и неврологические нарушения, ЦС и психоэмоциональные проблемы составляют базис, на котором формируется синдром ХПТБ. Многофакторный патогенез этого страдания требует персонифицированного терапевтического подхода — тщательного контроля состояния пациента после травмы, анализа факторов риска, активного лечения с использованием МДСС, гиалуроновой кислоты и аутологических клеточных препаратов для предупреждения развития ПТОА и хронической тендопатии.

## Прозрачность исследования

*Исследование выполнено в рамках научной темы «Создание прогностической модели хронической боли путем выявления генетических, биохимических и биофизических предикторов нарушения естественных репаративных процессов, развития воспаления и ноцицептивного ответа, разработка методологии ее предупреждения на основе персонифицированной фармакотерапии и применения клеточных терапевтических технологий. Персонифицированный подход к психофармакотерапии и психотерапии психических расстройств у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями» (регистрационный номер FURS-2020-0009).*

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. Официальное издание. М.: 2021. [Federal State Statistics Service. Healthcare in Russia. Official publication. Moscow; 2021 (In Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2021.pdf> (accessed: 28.12.2022).
2. Загородный НВ, Колесник АИ, Лазарев АФ, Солод ЕИ, Очкурено АА, Бухтин КМ, и др. Современные тенденции в оперативном лечении больных с повреждениями таза и вертлужной впадины (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2020;26(2):266–274. [Zagorodny NV, Kolesnik AI, Lazarev AF,

Solod EI, Ochkurenko AA, Bukhtin KM, et al. Current trends in the surgical treatment of patients with pelvic and acetabular injuries (literature review). *Genij Ortopedii*. 2020;26(2):266–274 (In Russ)]. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-2-266-274

3. Gribble PA, Bleakley CM, Caulfield BM, Docherty CL, Fourchet F, Fong DT, et al. Evidence review for the 2016 International Ankle Consortium consensus statement on the prevalence, impact and long-term consequences of lateral ankle sprains. *Br J Sports Med*. 2016;50(24):1496–1505. doi: 10.1136/bjsports-2016-096189



4. Singh P, Chazaud B. Benefits and pathologies associated with the inflammatory response. *Exp Cell Res*. 2021;409(1):112905. doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112905
5. Assmus H, Antoniadis G, Bischoff C. Carpal and cubital tunnel and other, rarer nerve compression syndromes. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(1-2):14–25;quiz 26. doi: 10.3238/arztebl.2015.0014
6. Dutton LK, Rhee PC. Complex regional pain syndrome and distal radius fracture: Etiology, diagnosis, and treatment. *Hand Clin*. 2021;37(2):315–322. doi: 10.1016/j.hcl.2021.02.013
7. Shahabpour M, Abid W, Van Overstraeten L, De Maeseneer M. Wrist trauma: More than bones. *J Belg Soc Radiol*. 2021;105(1):90. doi: 10.5334/jbsr.2709
8. Mathews AL, Chung KC. Management of complications of distal radius fractures. *Hand Clin*. 2015;31(2):205–215. doi: 10.1016/j.hcl.2014.12.002
9. Hassan S, Shafay R, Mohan A, Magnussen P. Solitary ulnar shortening osteotomy for malunion of distal radius fractures: experience of a centre in the UK and review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl*. 2019;101(3):203–207. doi: 10.1308/rcsann.2018.0211
10. Chantelot C. Post-traumatic carpal instability. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2014;100(Suppl 1):S45–S53. doi: 10.1016/j.otsr.2013.06.015
11. Meyer C, Chang J, Stern P, Osterman AL, Abzug JM. Complications of distal radial and scaphoid fracture treatment. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(16):1517–1526. doi: 10.2106/JBJS.9516ic1
12. Zemirline A, Taleb C, Naito K, Vernet P, Liverneaux P, Lebaillly F. Distal radius fracture fixation with a volar locking plate and endoscopic carpal tunnel release using a single 15 mm approach: Feasibility study. *Hand Surg Rehabil*. 2018;S2468–1229(18)30068–9. doi: 10.1016/j.hansur.2018.03.006
13. Jo YH, Kim K, Lee BG, Kim JH, Lee CH, Lee KH. Incidence of and risk factors for complex regional pain syndrome type 1 after surgery for distal radius fractures: A population-based study. *Sci Rep*. 2019;9(1):4871. doi: 10.1038/s41598-019-41152-x
14. Andersson JK, Hagert E, Brittberg M. Cartilage injuries and post-traumatic osteoarthritis in the wrist: A review. *Cartilage*. 2021;13(Suppl 1):156–168. doi: 10.1177/19476035211021909
15. Mitchell SAT, Majuta LA, Mantyh PW. New insights in understanding and treating bone fracture pain. *Curr Osteoporosis Rep*. 2018;16(4):325–332. doi: 10.1007/s11914-018-0446-8
16. Masala IF, Caso F, Sarzi-Puttini P, Salaffi F, Atzeni F. Acute and chronic pain in orthopaedic and rheumatologic diseases: Mechanisms and characteristics. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;105(3 Suppl 35):127–131.
17. Lavand'homme P. The progression from acute to chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(5):545–550. doi: 10.1097/ACO.0b013e32834a4f74
18. Lobo JJ, McLean SA, Tungate AS, Peak DA, Swor RA, Rathlev NK, et al. Polygenic risk scoring to assess genetic overlap and protective factors influencing posttraumatic stress, depression, and chronic pain after motor vehicle collision trauma. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):359. doi: 10.1038/s41398-021-01486-5
19. Michels F, Wastyn H, Pottel H, Stockmans F, Vereecke E, Matricali G. The presence of persistent symptoms 12 months following a first lateral ankle sprain: A systematic review and meta-analysis. *Foot Ankle Surg*. 2022;28(7):817–826. doi: 10.1016/j.fas.2021.12.002
20. Vasconcelos DP, Jabangwe C, Lamghari M, Alves CJ. The neuro-immune interplay in joint pain: The role of macrophages. *Front Immunol*. 2022;13:812962. doi: 10.3389/fimmu.2022.812962
21. Haubruck P, Pinto MM, Moradi B, Little CB, Gentek R. Monocytes, macrophages, and their potential niches in synovial joints – Therapeutic targets in post-traumatic osteoarthritis? *Front Immunol*. 2021;12:763702. doi: 10.3389/fimmu.2021.763702
22. Griffin TM, Scanzello CR. Innate inflammation and synovial macrophages in osteoarthritis pathophysiology. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;120(5 Suppl 37):57–63.
23. Katrinli S, Smith AK. Immune system regulation and role of the human leukocyte antigen in posttraumatic stress disorder. *Neurobiol Stress*. 2021;15:100366. doi: 10.1016/j.ynstr.2021.100366
24. Das UN. Pro- and anti-inflammatory bioactive lipids imbalance contributes to the pathobiology of autoimmune diseases. *Eur J Clin Nutr*. 2022 Jun 14. doi: 10.1038/s41430-022-01173-8
25. Theeuwes WF, van den Bosch MHJ, Thurlings RM, Blom AB, van Lent PLEM. The role of inflammation in mesenchymal stromal cell therapy in osteoarthritis, perspectives for post-traumatic osteoarthritis: A review. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):1042–1053. doi: 10.1093/rheumatology/keaa910
26. Riegger J, Brenner RE. Pathomechanisms of posttraumatic osteoarthritis: Chondrocyte behavior and fate in a precarious environment. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1560. doi: 10.3390/ijms21051560
27. Russo V, El Khatib M, Principe G, Citeroni MR, Faydaver M, Mauro A, et al. Tendon immune regeneration: Insights on the synergistic role of stem and immune cells during tendon regeneration. *Cells*. 2022;11(3):434. doi: 10.3390/cells11030434
28. Janakiram NB, Valerio MS, Goldman SM, Dearth CL. The role of the inflammatory response in mediating functional recovery following composite tissue injuries. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13552. doi: 10.3390/ijms222413552
29. Relja B, Land WG. Damage-associated molecular patterns in trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020;46(4):751–775. doi: 10.1007/s00068-019-01235-w
30. Martin KE, Garcia AJ. Macrophage phenotypes in tissue repair and the foreign body response: Implications for biomaterial-based regenerative medicine strategies. *Acta Biomater*. 2021;133:4–16. doi: 10.1016/j.actbio.2021.03.038
31. Sass FA, Fuchs M, Pumberger M, Geissler S, Duda GN, Perka C, et al. Immunology guides skeletal muscle regeneration. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):835. doi: 10.3390/ijms19030835
32. DiPietro LA. Angiogenesis and wound repair: When enough is enough. *J Leukoc Biol*. 2016;100(5):979–984. doi: 10.1189/jlb.4MR0316-102R
33. Eitner A, Hofmann GO, Schaible HG. Mechanisms of osteoarthritic pain. Studies in humans and experimental models. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:349. doi: 10.3389/fnmol.2017.00349
34. Li L, Tuan RS. Mechanism of traumatic heterotopic ossification: In search of injury-induced osteogenic factors. *J Cell Mol Med*. 2020;24(19):11046–11055. doi: 10.1111/jcmm.15735
35. Lukač N, Katavić V, Novak S, Šućur A, Filipović M, Kalajzić I, et al. What do we know about bone morphogenetic proteins and osteochondroprogenitors in inflammatory conditions? *Bone*. 2020;137:115403. doi: 10.1016/j.bone.2020.115403
36. Vasta S, Di Martino A, Zampogna B, Torre G, Papalia R, Denaro V. Role of VEGF, nitric oxide, and sympathetic neurotransmitters in the pathogenesis of tendinopathy: A review of the current evidences. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:186. doi: 10.3389/fnagi.2016.00186
37. Sono T, Hsu CY, Wang Y, Xu J, Cherief M, Marini S, et al. Perivascular fibro-adipogenic progenitor tracing during post-traumatic osteoarthritis. *Am J Pathol*. 2020;190(9):1909–1920. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.05.017
38. Davis JT, Rudloff MI. Posttraumatic arthritis after intra-articular distal femur and proximal tibia fractures. *Orthop Clin North Am*. 2019;50(4):445–459. doi: 10.1016/j.ocl.2019.06.002
39. Mason D, Englund M, Watt FE. Prevention of posttraumatic osteoarthritis at the time of injury: Where are we now, and where are we going? *J Orthop Res*. 2021;39(6):1152–1163. doi: 10.1002/jor.24982
40. Jiménez G, Cobo-Molinos J, Antich C, López-Ruiz E. Osteoarthritis: trauma vs disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1059:63–83. doi: 10.1007/978-3-319-76735-2\_3
41. Watt FE, Corp N, Kingsbury SR, Frobell R, Englund M, Felson DT, et al.; Arthritis Research UK Osteoarthritis and Crystal Disease Clinical Study Group Expert Working Group. Towards prevention of post-traumatic osteoarthritis: Report from an international expert working group on considerations for the design and conduct of interventional studies following acute knee injury. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(1):23–33. doi: 10.1016/j.joca.2018.08.001
42. Thomas AC, Hubbard-Turner T, Wikstrom EA, Palmieri-Smith RM. Epidemiology of posttraumatic osteoarthritis. *J Athl Train*. 2017;52(6):491–496. doi: 10.4085/1062-6050-51.5.08

43. Macías-Hernández SI, Morones-Alba JD, Miranda-Duarte A, Coronado-Zarco R, Soria-Bastida MLA, Nava-Bringas T, et al. Glenohumeral osteoarthritis: overview, therapy, and rehabilitation. *Disabil Rehabil*. 2017;39(16):1674–1682. doi: 10.1080/09638288.2016.1207206
44. Menge TJ, Boykin RE, Bushnell BD, Byram IR. Acromioclavicular osteoarthritis: A common cause of shoulder pain. *South Med J*. 2014;107(5):324–329. doi: 10.1097/SMJ.0000000000000101
45. Khlopas H, Khlopas A, Samuel LT, Ohliger E, Sultan AA, Chughtai M, et al. Current concepts in osteoarthritis of the ankle: Review. *Surg Technol Int*. 2019;35:280–294.
46. Ravalli S, Pulici C, Binetti S, Aglieco A, Vecchio M, Musumeci G. An overview of the pathogenesis and treatment of elbow osteoarthritis. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2019;4(2):30. doi: 10.3390/jfmk4020030
47. Favero M, Ramonda R, Goldring MB, Goldring SR, Punzi L. Early knee osteoarthritis. *RMD Open*. 2015;1(Suppl 1):e000062. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000062
48. Mahmoudian A, Lohmander L, Jafari H, Luyten F. Towards classification criteria for early-stage knee osteoarthritis: A population-based study to enrich for progressors. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):285–291. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.002
49. McKernan LC, Johnson BN, Crofford LJ, Lumley MA, Bruehl S, Cheavens JS. Posttraumatic stress symptoms mediate the effects of trauma exposure on clinical indicators of central sensitization in patients with chronic pain. *Clin J Pain*. 2019;35(5):385–393. doi: 10.1097/AJP.0000000000000689
50. Hiraga SI, Itokazu T, Nishibe M, Yamashita T. Neuroplasticity related to chronic pain and its modulation by microglia. *Inflamm Regen*. 2022;42(1):15. doi: 10.1186/s41232-022-00199-6
51. Wood MJ, Miller RE, Malfait AM. The genesis of pain in osteoarthritis: Inflammation as a mediator of osteoarthritis pain. *Clin Geriatr Med*. 2022;38(2):221–238. doi: 10.1016/j.cger.2021.11.013
52. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: Towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021;397(10289):2098–2110. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00392-5
53. Miller RJ, Malfait AM, Miller RE. The innate immune response as a mediator of osteoarthritis pain. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(5):562–571. doi: 10.1016/j.joca.2019.11.006
54. Bishop LS, Ameral VE, Palm Reed KM. The Impact of Experiential Avoidance and Event Centrality in Trauma-Related Rumination and Posttraumatic Stress. *Behav Modif*. 2018;42(6):815–837. doi: 10.1177/0145445517747287
55. Cortez MM, Millsap L, Rea NA, Sciarretta C, Brennan KC. Photophobia and allodynia in persistent post-traumatic headache are associated with higher disease burden. *Cephalalgia*. 2021;41(10):1089–1099. doi: 10.1177/03331024211010304
56. Kleykamp BA, Ferguson MC, McNicol E, Bixho I, Arnold LM, Edwards RR, et al. The prevalence of psychiatric and chronic pain comorbidities in fibromyalgia: An ACTION systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):166–174. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.006
57. Wluka AE, Yan MK, Lim KY, Hussain SM, Cicuttini FM. Does preoperative neuropathic-like pain and central sensitisation affect the post-operative outcome of knee joint replacement for osteoarthritis? A systematic review and meta analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(11):1403–1411. doi: 10.1016/j.joca.2020.07.010
58. Kim DJ, Mirmina J, Narine S, Wachtel J, Carbajal JM, Fox H, et al. Altered physical pain processing in different psychiatric conditions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;133:104510. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.12.033
59. Kang KK, Ciminero ML, Parry JA, Mauffrey C. The psychological effects of musculoskeletal trauma. *J Am Acad Orthop Surg*. 2021;29(7):322–329. doi: 10.5435/JAAOS-D-20-00637
60. Gasperi M, Afari N, Goldberg J, Suri P, Panizzon MS. Pain and trauma: The role of criterion a trauma and stressful life events in the pain and PTSD relationship. *J Pain*. 2021;22(11):1506–1517. doi: 10.1016/j.jpain.2021.04.015
61. Liu W, Sun Z, Xiong H, Liu J, Lu J, Cai B, et al. What are the prevalence of and factors independently associated with depression and anxiety among patients with posttraumatic elbow stiffness? A cross-sectional, multicenter study. *J Shoulder Elbow Surg*. 2022;31(3):469–480. doi: 10.1016/j.jse.2021.11.014
62. Ashina H, Al-Khazali HM, Iljazi A, Ashina S, Amin FM, Lipton RB, et al. Psychiatric and cognitive comorbidities of persistent post-traumatic headache attributed to mild traumatic brain injury. *J Headache Pain*. 2021;22(1):83. doi: 10.1186/s10194-021-01287-7
63. Naugle KM, Carey C, Evans E, Saxe J, Overman R, White FA. The role of deficient pain modulatory systems in the development of persistent post-traumatic headaches following mild traumatic brain injury: An exploratory longitudinal study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):138. doi: 10.1186/s10194-020-01207-1
64. Breazeale S, Conley S, Gaiser E, Redeker NS. Anxiety symptoms after orthopedic injury: A systematic review. *J Trauma Nurs*. 2021;28(1):46–55. doi: 10.1097/JTN.0000000000000557
65. Benedict TM, Keenan PG, Nitz AJ, Moeller-Bertram T. Post-traumatic stress disorder symptoms contribute to worse pain and health outcomes in veterans with PTSD compared to those without: A systematic review with meta-analysis. *Mil Med*. 2020;185(9-10):1481–e1491. doi: 10.1093/milmed/usaa052
66. Adegeest CY, van Gent JAN, Stolkijk-Swüste JM, Post MWM, Vandertop WP, Öner FC, et al. Influence of severity and level of injury on the occurrence of complications during the subacute and chronic stage of traumatic spinal cord injury: A systematic review. *J Neurosurg Spine*. 2021;36(4):632–652. doi: 10.3171/2021.7.SPINE21537
67. Walton DM, Macdermid JC, Giorgianni AA, Mascarenhas JC, West SC, Zammit CA. Risk factors for persistent problems following acute whiplash injury: Update of a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2013;43(2):31–43. doi: 10.2519/jospt.2013.4507
68. Dobscha SK, Clark ME, Morasco BJ, Freeman M, Campbell R, Helfand M. Systematic review of the literature on pain in patients with polytrauma including traumatic brain injury. *Pain Med*. 2009;10(7):1200–1217. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00721.x
69. Eley VA, Thuzar M, Navarro S, Dodd BR, van Zundert AA. Obesity, metabolic syndrome, and inflammation: An update for anaesthetists caring for patients with obesity. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2021;40(6):100947. doi: 10.1016/j.accpm.2021.100947
70. Lui PPY, Yung PSH. Inflammatory mechanisms linking obesity and tendinopathy. *J Orthop Translat*. 2021;31:80–90. doi: 10.1016/j.jot.2021.10.003
71. Qian M, Shi Y, Yu M. The association between obesity and chronic pain among community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr Nurs*. 2021;42(1):8–15. doi: 10.1016/j.gerinurse.2020.10.017
72. Knezevic NN, Tverdohle T, Knezevic I, Candido KD. The role of genetic polymorphisms in chronic pain patients. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1707. doi: 10.3390/ijms19061707
73. Zorina-Lichtenwalter K, Meloto CB, Khoury S, Diatchenko L. Genetic predictors of human chronic pain conditions. *Neuroscience*. 2016;338:36–62. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.04.041
74. Bortsov AV, Smith JE, Diatchenko L, Soward AC, Ulirsch JC, Rossi C, et al. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor co-chaperone FKBP5 predict persistent musculoskeletal pain after traumatic stress exposure. *Pain*. 2013;154(8):1419–1426. doi: 10.1016/j.pain.2013.04.037
75. Borsook D, Edwards R, Elman I, Becerra L, Levine J. Pain and analgesia: the value of salience circuits. *Prog Neurobiol*. 2013;104:93–105. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.02.003
76. Castillo RC, Raja SN, Frey KP, Vallier HA, Tornetta P 3rd, Jaebon T, et al.; METRC. Improving pain management and long-term outcomes following high-energy orthopaedic trauma (pain study). *J Orthop Trauma*. 2017;31(Suppl 1):S71–S77. doi: 10.1097/BOT.0000000000000793
77. Glynn SM, Shetty V, Elliot-Brown K, Leathers R, Belin TR, Wang J. Chronic posttraumatic stress disorder after facial injury: A 1-year prospective cohort study. *J Trauma*. 2007;62(2):410–418;discussion 418. doi: 10.1097/01.ta.0000231556.05899.b0

78. Quattromani E, Normansell D, Storkan M, Gerdelman G, Krits S, Pennix C, et al. Oligoanalgesia in blunt geriatric trauma. *J Emerg Med.* 2015;48(6):653–659. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.12.043
79. Ko A, Harada MY, Smith EJ, Scheipe M, Alban RF, Melo N, et al. Pain assessment and control in the injured elderly. *Am Surg.* 2016;82(10):867–871.
80. Hatherley C, Jennings N, Cross R. Time to analgesia and pain score documentation best practice standards for the Emergency Department – A literature review. *Australas Emerg Nurs J.* 2016;19(1):26–36. doi: 10.1016/j.aenj.2015.11.001
81. Sanders TL, Kremers HM, Bryan AJ, Fruth KM, Larson DR, Pareek A, et al. Is anterior cruciate ligament reconstruction effective in preventing secondary meniscal tears and osteoarthritis? *Am J Sports Med.* 2016;44(7):1699–1707. doi: 10.1177/0363546516634325
82. Hagmeijer MH, Hevesi M, Desai VS, Sanders TL, Camp CL, Hewett TE, et al. Secondary meniscal tears in patients with anterior cruciate ligament injury: Relationship among operative management, osteoarthritis, and arthroplasty at 18-year mean follow-up. *Am J Sports Med.* 2019;47(7):1583–1590. doi: 10.1177/0363546519844481
83. DePhillipo NN, Dekker TJ, Aman ZS, Bernholt D, Grantham WJ, LaPrade RF. Incidence and healing rates of meniscal tears in patients undergoing repair during the first stage of 2-stage revision anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med.* 2019;47(14):3389–3395. doi: 10.1177/0363546519878421
84. Ding DY, Chang RN, Allahabadi S, Coughlan MJ, Prentice HA, Maletis GB. Acute and subacute anterior cruciate ligament reconstructions are associated with a higher risk of revision and reoperation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2022;30(10):3311–3321. doi: 10.1007/s00167-022-06912-9
85. Cuzzolin M, Previtali D, Zaffagnini S, Deabate L, Candrian C, Filardo G. Anterior cruciate ligament reconstruction versus nonoperative treatment: better function and less secondary meniscectomies but no difference in knee osteoarthritis – A meta-analysis. *Cartilage.* 2021;13(Suppl 1):1658S–1670S. doi: 10.1177/19476035211046041
86. Harris KP, Driban JB, Sittler MR, Cattano NM, Balasubramanian E, Hootman JM. Tibiofemoral osteoarthritis after surgical or nonsurgical treatment of anterior cruciate ligament rupture: A systematic review. *J Athl Train.* 2017;52(6):507–517. doi: 10.4085/1062-6050-49.3.89
87. Lapner P, Henry P, Athwal GS, Moktar J, McNeil D, MacDonald P; Canadian Shoulder and Elbow Society. Treatment of rotator cuff tears: a systematic review and meta-analysis. *J Shoulder Elbow Surg.* 2022;31(3):e120–e129. doi: 10.1016/j.jse.2021.11.002
88. Finger L, Dunn R, Hughes J, Lesniak B, Lin A. Clinical outcomes secondary to time to surgery for atraumatic rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg.* 2022;31(6S):S18–S24. doi: 10.1016/j.jse.2021.12.028
89. Gutman MJ, Joyce CD, Patel MS, Kirsch JM, Gutman BS, Abboud JA, et al. Early repair of traumatic rotator cuff tears improves functional outcomes. *J Shoulder Elbow Surg.* 2021;30(11):2475–2483. doi: 10.1016/j.jse.2021.03.134
90. Chu CR. Concepts important to secondary prevention of posttraumatic osteoarthritis. *J Athl Train.* 2019;54(9):987–988. doi: 10.4085/1062-6050-54.082
91. Hsu JR, Mir H, Wally MK, Seymour RB; Orthopaedic Trauma Association Musculoskeletal Pain Task Force. Clinical practice guidelines for pain management in acute musculoskeletal injury. *J Orthop Trauma.* 2019;33(5):e158–e182. doi: 10.1097/BOT.0000000000001430
92. Nischal N, Arulraja E, Shaheen SP. Pain management for orthopedic injuries. *Emerg Med Clin North Am.* 2020;38(1):223–241. doi: 10.1016/j.emc.2019.09.013
93. Каратеев АЕ, Лила АМ, Загородний НВ, Амирджанова ВН, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, и др. Острая боль в раннем периоде после травм в амбулаторной практике: возможность медикаментозного контроля. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования РАПТОР (Рациональная Анальгезия После Травм: Оценка Результатов). *Терапевтический архив.* 2020;92(5):69–77. [Karateev AE, Lila AM, Zagorodnii NV, Amirdzhanova VN, Pogozheva EL, Filatova ES, et al. Control of pain in the early post-traumatic period in the outpatient practice. Results of the multi-center observational study RAPTOR (Rational Analgesia PostTraumatic: an Observational Research). *Терапевтический архив.* 2020;92(5):69–77 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000678
94. Heard BJ, Barton KI, Abubacker S, Chung M, Martin CR, Schmidt TA, et al. Synovial and cartilage responsiveness to perioperative hyaluronic acid ± dexamethasone administration following a limited injury to the rabbit stifle joint. *J Orthop Res.* 2022;40(4):838–845. doi: 10.1002/jor.25108
95. Di Francesco M, Bedingfield SK, Di Francesco V, Colazo JM, Yu F, Ceseracciu L, et al. Shape-defined microplates for the sustained intra-articular release of dexamethasone in the management of overload-induced osteoarthritis. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2021;13(27):31379–31392. doi: 10.1021/acsami.1c02082
96. McIlwraith CW, Lattermann C. Intra-articular corticosteroids for knee pain – What have we learned from the equine athlete and current best practice. *J Knee Surg.* 2019;32(1):9–25. doi: 10.1055/s-0038-1676449
97. Lattermann C, Jacobs CA, Proffitt Bunnell M, Huston LJ, Gammmon LG, Johnson DL, et al. A multicenter study of early anti-inflammatory treatment in patients with acute anterior cruciate ligament tear. *Am J Sports Med.* 2017;45(2):325–333. doi: 10.1177/0363546516666818
98. Aman ZS, DePhillipo NN, Familiari F, Dickens JF, LaPrade RF, Dekker TJ. Acute intervention with selective interleukin-1 inhibitor therapy may reduce the progression of post-traumatic osteoarthritis of the knee: A systematic review of current evidence. *Arthroscopy.* 2022;38(8):2543–2556. doi: 10.1016/j.arthro.2022.02.009
99. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, Burch FX, Bensen WG, Conrozier T, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(3):344–352. doi: 10.1002/art.24096
100. Kany J, Benkalfate T, Favard L, Teissier P, Charousset C, Flurin PH, et al.; French Society for Shoulder, Elbow (SOFEC). Osteoarthritis of the shoulder in under-50 year-olds: A multicenter retrospective study of 273 shoulders by the French Society for Shoulder and Elbow (SOFEC). *Orthop Traumatol Surg Res.* 2021;107(1):102756. doi: 10.1016/j.otsr.2020.102756
101. Zitsch BP, James CR, Crist BD, Stoker AM, Della Rocca GJ, Cook JL. A prospective randomized double-blind clinical trial to assess the effects of leukocyte-reduced platelet-rich plasma on pro-inflammatory, degradative, and anabolic biomarkers after closed pilon fractures. *J Orthop Res.* 2022;40(4):925–932. doi: 10.1002/jor.25123
102. Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Мельников ЕС. Комбинированная медикаментозная терапия посттравматического гонартроза. *Терапия.* 2019;6(32):44–49. [Trofimov EA, Mazurov VI, Melnikov ES. Combined drug therapy of post-traumatic osteoarthritis. *Therapy.* 2019;6(32):44–49 (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2019.6.44-49
103. Almezgagi M, Zhang Y, Hezam K, Shamsan E, Gamah M, Al-Shaebi F, et al. Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110594. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110594
104. Pelletier JP, Raynauld JP, Dorais M, Bessette L, Dokoupilova E, Morin F, et al.; DISSCO Trial Investigator Group. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): Effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(12):3858–3868. doi: 10.1093/rheumatology/keaa072
105. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ. Оценка переносимости дицерина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе). *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(2):169–174 [Karateev AE, Alekseeva LI. Estimation of diacerein tolerability in real clinical practice: results of the RACADA (Retrospective



- Assessment of Clinical Aspects of using Diaflex in osteoArthritis). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):169–174 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2015-169-174
106. Каратеев АЕ. Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):91–96. [Karateev AE. Glycosaminoglycan peptide complex in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip joints: from the past to the future. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):91–96 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-91-96
107. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН, Филатова ЕС, Нестеренко ВА, и др. Эффективность комбинированного применения гликозаминогликан-пептидного комплекса для внутримышечного введения и перорального диацереина при остеоартрите. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):587–593. [Karateev AE, Alekseeva LI, Pogozheva EY, Amirdzhanova VN, Filatova ES, Nesterenko VA, et al. Efficacy of combined use of glycosaminoglycan peptide complex for intramuscular administration and oral diacerein in osteoarthritis: Evaluation according to an observational multicenter clinical trial. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(5):587–593 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200791

**Каратеев А.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>  
**Нестеренко В.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>  
**Макаров М.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>  
**Лиля А.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>  
**Дудникова П.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7660-8210>