

Посттравматический остеоартрит: эпидемиология, патогенез, клиническая картина, подходы к фармакотерапии

Каратеев А.Е., Черникова А.А., Макаров М.А.

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

Посттравматический остеоартрит (ПТОА) — воспалительно-дегенеративное заболевание, возникающее вследствие повреждения структур сустава. Это частая патология, на которую приходится примерно 12% всех случаев остеоартрита (ОА). ПТОА нередко возникает у лиц молодого трудоспособного возраста, быстро прогрессирует, вызывая хроническую боль и нарастающее нарушение функции. Лица, которым выполняют эндопротезирование суставов в связи с ПТОА, в среднем на 10 лет младше, чем больные первичным ОА. Промежуток времени от момента травмы до появления типичных рентгенологических признаков ПТОА варьируется в широких пределах — от 1 года до 15–20 лет.

Основными травмами, вызывающими ПТОА, являются внутрисуставные переломы, повреждение передней крестообразной связки, разрыв мениска и дислокация надколенника коленного сустава, вывихи суставов с повреждением связочного аппарата голеностопного и плечевого суставов.

Патогенез ПТОА определяется хроническим воспалением, сопровождающимся активацией макрофагов, гиперпродукцией цитокинов, прежде всего интерлейкина (ИЛ) 1 β , хемокинов и факторов роста, прогрессирующим разрушением ткани сустава и дегенеративными изменениями (фиброз, неоваскуляризация, остеофитоз).

Патогенетическое лечение ПТОА, которое позволило бы остановить прогрессирование заболевания, не разработано. Изучается возможность применения ингибиторов ИЛ1 β , ИЛ6, ингибиторов фактора некроза опухоли α , глюкокортикоидов, препаратов гиалуроновой кислоты, аутологичных клеточных препаратов. Контроль боли и воспаления при ПТОА требует назначения традиционных средств, широко используемых в практике ведения больных первичным ОА. В частности, целесообразным представляется применение симптоматических средств замедленного действия, таких как инъекционная форма хондроитина сульфата.

Ключевые слова: посттравматический остеоартрит; эпидемиология; патогенез; клинические проявления; факторы риска; лечение.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; ae karat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Черникова АА, Макаров МА. Посттравматический остеоартрит: эпидемиология, патогенез, клиническая картина, подходы к фармакотерапии. Современная ревматология. 2023;17(1):108–116. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-108-116

Post-traumatic osteoarthritis: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, approaches to pharmacotherapy

Karateev A.E., Chernikova A.A., Makarov M.A.

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

Post-traumatic osteoarthritis (PTOA) is an inflammatory and degenerative disease that occurs as a result of the joint structures injury. It is a common pathology, accounting for approximately 12% of all cases of osteoarthritis (OA). PTOA often occurs in people of young productive age, progresses rapidly, causing chronic pain and increasing dysfunction. Individuals undergoing joint replacement for PTOA are, on average, 10 years younger than those with primary OA. The time interval from the moment of injury to the onset of typical PTOA radiological signs varies widely — from 1 year to 15–20 years.

The main injuries that cause PTOA are intra-articular fractures, anterior cruciate ligament injuries, meniscus rupture and dislocation of the patella of the knee joint, joint dislocations with damage to the ligamentous apparatus of the ankle and shoulder joints.

The pathogenesis of PTOA is determined by chronic inflammation accompanied by macrophage activation, hyperproduction of cytokines, primarily interleukin (IL) 1 β , chemokines and growth factors, progressive destruction of joint tissue and degenerative changes (fibrosis, neoangiogenesis, osteophytosis).

Pathogenetic treatment of PTOA, which would stop the progression of the disease, has not been developed. The possibility of using inhibitors of IL 1 β , IL6, inhibitors of tumor necrosis factor α , glucocorticoids, hyaluronic acid, autologous cell based therapy is under study. The control of pain and inflammation in PTOA requires the prescription of traditional drugs that are widely used in the practice of managing patients with primary OA. In particular, the use of symptomatic delayed-acting agents, such as the injectable form of chondroitin sulfate, seems to be appropriate.

Keywords: post-traumatic osteoarthritis; epidemiology; pathogenesis; clinical manifestations; risk factors; treatment.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; ae karat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Chernikova AA, Makarov MA. Post-traumatic osteoarthritis: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, approaches to pharmacotherapy. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(1):108–116. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-108-116

Посттравматический остеоартрит (ПТОА) представляет собой особый фенотип остеоартрита (ОА), развитие которого непосредственно связано с травмой сустава — переломом костей, нарушением целостности хряща, повреждением или нестабильностью связок, а также сочетанием этих изменений [1–3]. Этот вариант заболевания весьма распространен: согласно эпидемиологическим данным, в США насчитывается порядка 5,6 млн пациентов с ПТОА нижних конечностей, при этом общее число больных ОА любой локализации составляет 27 млн [4]. ПТОА после травмы коленного сустава (КС), в зависимости от тяжести повреждения и индивидуальных особенностей пациента, развивается через 1 год — 10–15 лет в 30–75% случаев. Серьезная травма передней крестообразной связки (ПКС) ежегодно фиксируется у 250 тыс. жителей США, что в среднем составляет 8 на 10 тыс. пациентов/лет, частота повреждения медиального мениска — от 0,33 до 0,61 на 1000 пациентов/лет. ПТОА характеризуется выраженной клинической симптоматикой и быстрым прогрессированием и в среднем требует проведения тотального эндопротезирования (ТЭ) на 10 лет раньше, чем первичный ОА. У ряда пациентов с серьезными структурными повреждениями (внутрисуставные переломы) тяжелый ПТОА может развиваться в первые 1–2 года после травмы [2, 5, 6].

Особенно важно, что клинически выраженный ПТОА, сопровождающийся интенсивной болью и нарушением функции сустава, часто развивается у молодых активных людей, существенно снижая их трудоспособность и качество жизни. В частности, это серьезная проблема для спортсменов и военнослужащих, у которых травмы КС отмечаются более чем в 10 раз чаще, чем в популяции (8,27 на 1000 пациентов/лет) [7]. По данным метаанализа 15 исследований, в которых оценивалось развитие ПТОА у бывших спортсменов ($n=3100$), частота данной патологии составила в среднем 30% (95% доверительный интервал, ДИ 20–40%) [8]. Именно ПТОА является основной причиной ежегодного проведения ТЭ КС примерно у 70 тыс. жителей США младше 55 лет [6].

ПТОА относится к числу ревматических заболеваний (РЗ) — согласно МКБ, эта патология кодируется в XIII классе как «Артрозы» (M15–19): M16.4 «Посттравматический коксартроз двусторонний», M16.5 «Другие посттравматические коксартрозы», M17.2 «Посттравматический гонартроз двусторонний», M17.3 «Другие посттравматические гонартрозы», M18.2 «Посттравматический артроз первого запястно-пястного сустава двусторонний», M18.3 «Другие посттравматические артрозы первого запястно-пястного сустава», M19.1 «Посттравматический артроз других суставов».

Хотя проблема ПТОА представляется весьма сложной и актуальной, российские ревматологи уделяют ей недостаточно внимания. Так, в архиве двух ведущих ревматологических журналов России — «Научно-практической ревматологии» и «Современной ревматологии» — по запросу «посттравматический остеоартрит (остеоартроз)» найдено лишь 4 ссылки на статьи, среди которых не было ни одного обзора по данной теме. В российской научной электронной библиотеке eLIBRARY по аналогичному запросу за 2005–2022 гг. обнаружены 2834 ссылки, что больше, чем при запросе по ключевым словам «posttraumatic osteoarthritis» в англоязычной сетевой библиотеке PubMed (2751 ссылка). Но при тщательном рассмотрении русскоязычных работ, непосредственно посвященных теме ПТОА (обзоры, кли-

нические наблюдения, лабораторные исследования, клинические испытания различных препаратов, патенты, тезисы), оказалось относительно немного — суммарно в eLIBRARY мы смогли найти 132 такие публикации. В подавляющем большинстве случаев речь идет о работах травматологов; при этом единичные исследования ревматологов, касающиеся ПТОА, затрагивают преимущественно практические аспекты — проведение испытаний различных противоревматических препаратов.

Проблемы терминологии

До настоящего времени не разработаны общепризнанные критерии ПТОА. В большинстве публикаций этим термином обозначается симптоматический (клинически выраженный, т. е. проявляющийся болью и нарушением функции) и структурный (т. е. сопровождающийся визуализируемыми с помощью рентгенографии, магнитно-резонансной томографии — МРТ — или артроскопии изменениями структур сустава) ОА, развивающийся после документально зафиксированной травмы. Но при этом обычно не определяются ни характер травмы, ни временные рамки от момента повреждения до развития морфологических признаков заболевания, ни особенности клинической картины и структурных изменений, что создает диагностические сложности [9].

Проблема заключается еще и в том, что травма может рассматриваться как один из основных факторов риска первичного ОА [10]. В тех случаях, когда травма была в отдаленном анамнезе и не потребовала специального лечения, диагноз ПТОА обычно не устанавливается. Но это не снижает роли травматического повреждения в патогенезе ОА. Например, в заключении международной группы экспертов по профилактике ПТОА, представленном в 2019 г., отмечено, что частота развития «симптоматического рентгенологического» ОА у пациентов, имевших травму ПКС и мениска, в течение 10 лет достигает 50% [11]. При этом данное состояние эксперты относили к «так называемому ПТОА» («so-called post-traumatic OA»).

В недавно опубликованном обзоре D.A. Hart [9] ПТОА предлагается рассматривать в качестве одного из фенотипов ОА, который является «результатом явного повреждения тканей сустава, приводящего к изменению его биомеханики и биологии. При остальных подтипах механические изменения, вероятно, возникают по мере прогрессирования заболевания».

Недавно состоявшийся международный совет экспертов OPTIKNEE 2022 (Optimising Knee Health after Injury) принял следующее определение ПТОА КС: «структурный или симптоматический ОА, развивающийся после травматического повреждения КС». ОА считается симптоматическим при наличии клинических признаков, соответствующих критериям данного заболевания, например критериям ACR (American College of Rheumatology), NICE (National Institute for Health and Care Excellence) или EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), исключая возрастные ограничения, при наличии или при отсутствии структурных изменений, выявленных с помощью инструментальных методов визуализации. Дополнительно был предложен термин «посттравматический остеоартрит с ранним началом», под которым понимают симптоматический или структурный ПТОА КС, возникающий у юношей и молодых взрослых (т. е. у молодых людей со «старыми» коленями) [12].

Патогенез

Механизм развития ПТОА давно и активно изучается на клеточных и биологических моделях, поэтому его основные аспекты хорошо известны [2, 3]. Пусковым моментом этого заболевания является разрушение структур сустава, сопровождающееся гибелью высокодифференцированных клеток (хондроцитов, остеоцитов, теноцитов и др.) и деструкцией межклеточного матрикса (МКМ), составляющего основу костной, хрящевой и сухожильной ткани. При этом повреждение не ограничивается только моментом травмы — нарастающий механический стресс (следствие биомеханических нарушений) и ухудшение трофики (вплоть до аваскулярного некроза) приводят к некробиотическим изменениям и апоптозу, ведущую роль в развитии которого играют каспазы — протеолитические ферменты, разрушающие клеточные органеллы и вызывающие гибель клеток. Одновременно происходит синтез и активация матриксных металлопротеиназ (ММП) и ADAMTS (дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина) — протеаз, ответственных за деструкцию макромолекул МКМ. Тканевое повреждение сопровождается появлением огромного количества клеточных метаболитов и «обломков» структурных белков («молекулярного комплекса повреждения», DAMP), являющихся мощным стимулом для развития воспалительной реакции. Активация воспаления происходит в первую очередь за счет стимуляции резидентных макрофагов и синовиальных фибробластов — носителей толл-подобных рецепторов (TLR), лигандов которых выступают компоненты DAMP [13–15].

Макрофаг — не только «защитник» сустава и центральный представитель системы врожденного неспецифического иммунитета. Эти клетки выполняют также структурную функцию, и их плотный слой поддерживает регулярное строение синовиоцитов суставной капсулы (так называемые выстилающие макрофаги). Внутрисуставные повреждения нарушают барьерную функцию слоя макрофагов и способствуют проникновению DAMP в синовиальную оболочку, что приводит к развитию посттравматического синовита. Экспериментальные работы показывают значительное повышение концентрации хемокинов CXCL8, CXCL10, CCL1–5 в синовиальной жидкости, что отражает активацию макрофагов и хемотаксис моноцитов (предшественников макрофагов) из крови. Помимо провоспалительного стимула TLR и действия хемокинов, сигналом для активации макрофагов и формирования их агрессивного субтипа M1 становятся разрыв межклеточных связей и высвобождение молекул адгезии — β_2 -интегрина, ICAM1 и 2 и др. В итоге именно M1-макрофаги запускают воспалительную реакцию, первым этапом которой становится внутриклеточная сборка инфламасом (NLRP3) и синтез интерлейкина (ИЛ) 1 β . Гиперпродукция ИЛ1 β реализует воспалительный каскад, связанный с взаимозависимым синтезом ряда цитокинов и хемокинов (включая фактор некроза опухоли α — ФНО α , — ИЛ6, ИЛ17, CXCL8, MCP1 и др.), образованием медиаторов воспаления и боли (простагландин Е₂, лейкотриен В₄, субстанция Р, фактор роста нервов, брадикинин и др.), активацией комплемента (C3/C3a, C4a, C4d, C3bBbP, фактор В и ТСС) и хемотаксисом нейтрофилов [16, 17].

Атака протеолитических ферментов, гипоксия и перекисные процессы способны менять антигенную структуру белковых макромолекул (в частности, коллагена и эластина), вызывая активацию Т- и В-лимфоцитов и локальные им-

мунные реакции. Воспаление также приводит к усиленной дифференциации остеокластов (процесс, индуцируемый ФНО α через ось RANKL/RANK) и разрушению субхондральной кости [13–15].

Воспалительная реакция сопровождается повышением уровня противовоспалительного ИЛ10, стимулирующего переход макрофагов в M2-форму («восстановитель»). Эти клетки являются источником факторов роста: трансформирующего и сосудисто-эндотелиального, фактора роста фибробластов (VEGF, TGF, FGF), а также костных морфогенетических пептидов (BMP). В итоге параллельно с воспалительным процессом стартуют механизмы репарации; однако, поскольку восстановление нормальной структуры сустава при выраженном повреждении невозможно, это приводит к дегенеративным изменениям. Происходит замещение высокодифференцированных клеток и МКМ грубой коллагеновой тканью (фиброз), развиваются неопластические процессы (отрастание от тел нейронов новых дендритов и аксонов) с формированием тонких немиелинизированных нервных окончаний, гетеротопическая оссификация (остеофитоз) [18, 19].

Посттравматические нарушения биомеханики и дегенеративные процессы, снижающие амортизационные и вязко-эластические свойства ткани сустава, способствуют сохранению, а в дальнейшем, по мере прогрессирования структурных изменений, усилению механического стресса. Это, в свою очередь, способствует хронизации воспаления с последующим разрушением ткани сустава [15, 18].

Таким образом, развитие ПТОА — персистирующий, воспалительно-дегенеративный, ИЛ1 β -зависимый процесс. Скорость формирования структурных изменений, выраженность боли и прогрессирование функциональных нарушений при этом во многом определяются исходной тяжестью травмы, генетическими особенностями и наличием коморбидной патологии.

Факторы риска

В качестве факторов риска ПТОА рассматриваются прежде всего выраженные структурные изменения сустава, возникающие вследствие острой травмы. Недавно был опубликован метаанализ 66 исследований, оценивающих факторы риска ПТОА (24 рандомизированных контролируемых испытания, 17 проспективных и 25 ретроспективных когортных наблюдений) [12]. Согласно проведенным расчетам, риск симптоматического ОА повышался при разрывах крестообразной и коллатеральной связок, повреждении мениска и хряща, большеберцовой и бедренной костей, вывихах суставов и множественных структурных нарушениях. Разрыв ПКС в сочетании с любой сопутствующей травмой ассоциировался с вероятностью развития структурного ОА [12].

М.С. Castano Betancourt и соавт. [20] провели метаанализ 122 исследований, в которых анализируются факторы риска ПТОА. Было показано, что наличие серьезного повреждения мениска повышает вероятность развития данной патологии почти в 8 раз (отношение шансов, ОШ 7,9; 95% ДИ 4,4–14). Проксимальный перелом большеберцовой кости увеличивал риск развития ПТОА примерно в 5 раз, дислокация надколенника — в 2 раза. В отношении развития ПТОА тазобедренного сустава (ТБС) ведущими факторами риска были перелом вертлужной впадины, проксимальный перелом бедра и вывих бедра. При наличии данной патологии частота воз-

никновения ПТОА при наблюдении от 2 до 10 лет составляла порядка 30–50%.

Данные MOON, многолетнего когортного наблюдения 3500 пациентов, перенесших травму и хирургическую реконструкцию ПКС, позволили определить следующие факторы риска, с которыми связано появление и прогрессирование симптомов ПТОА: женский пол, высокий индекс массы тела, курение, низкий уровень образования, аллотрансплантация хряща, менискэктомия или пластика мениска, а также повреждение суставного хряща. Структурное прогрессирование (сужение суставной щели) оказалось статистически значимо связано лишь с медиальной менискэктомией, пластикой мениска и пожилым возрастом [21].

Большой интерес представляет исследование M. Maseda и соавт. [22], которые сопоставили клиническую картину и течение болезни у 60 пациентов с ПТОА (подтвержденным рентгенографией) и 210 пациентов, перенесших травму, без развития структурных изменений суставов. При этом от момента травмы до включения в когортное наблюдение прошло в среднем 4,86 мес, период дальнейшего наблюдения — 24,2 мес. Было показано, что пациенты с ПТОА в сравнении с группой контроля имели более высокую частоту депрессии, нарушения функции после травмы и посттравматических осложнений.

Факторы риска ПТОА голеностопного сустава изучались в работе S. Lee и соавт. [23], основанной на анализе исходов 40 876 случаев травмы голени. За время наблюдения (с 2002 по 2013 г.) у 1543 (3,8%) пациентов развился ПТОА голеностопного сустава. Данная патология значимо чаще возникала у лиц женского пола и при избыточной массе тела.

Сроки развития

Временные рамки возникновения ПТОА находятся в очень широком диапазоне, но эта зависимость линейная: чем больше времени прошло после травмы, тем выше вероятность формирования структурных изменений сустава. Это демонстрирует, в частности, работа M.E. Cinque и соавт. [24], представивших метаанализ 28 исследований (n=4108), посвященных данному вопросу. Было показано, что через 5 лет после травмы и хирургической пластики ПКС ПТОА развился у 11,3% (95% ДИ 6,4–19,1%) пациентов, через 10 лет — у 20,6% (95% ДИ 14,9–27,7%), через 20 лет — у 51,6% (95% ДИ 29,1–73,5%).

Развитие ПТОА при более коротком наблюдении было продемонстрировано в работе S.G. Bodkin и соавт. [25], оценивавших динамику состояния 10 565 пациентов с травмой и пластикой ПКС, вошедших в национальную базу данных США. Так, через 6 мес после травмы клинический и рентгенологический ПТОА был зафиксирован у 2,3% больных, через 1 год — у 4,1%, через 2 года — у 6,2%, через 3 года — у 8,4%, через 4 года — у 10,4% и через 5 лет — у 12,3%.

Принципиальное отличие ПТОА от первичного ОА заключается в возможности развития структурных изменений суставов в первом случае у лиц молодого возраста. Так, В.Е. Patterson и соавт. [26], наблюдавшие группу из 78 молодых пациентов, перенесших травму ПКС (средний возраст — 32 года), отметили появление рентгенологических признаков ПТОА через 1 год у 6% из них, а через 5 лет — у 21%.

Как было отмечено выше, при тяжелых травмах (внутрисуставных переломах, особенно сопровождающихся посттравматическим аваскулярным некрозом) развитие тяжелого

ПТОА с грубыми нарушениями структуры, функциональной недостаточностью и хронической болью может отмечаться уже в первые 1–2 года после повреждения [2, 3].

Влияние хирургического лечения

Выраженное поражение внутрисуставных структур, прежде всего мениска и ПКС, при травме КС нередко становится причиной проведения различных ортопедических вмешательств. Их целью является улучшение функционального статуса, снижение интенсивности боли и профилактика посттравматических осложнений. Однако в отдаленной перспективе результаты хирургического лечения после травм суставов выглядят достаточно спорными. Так, влияние менискэктомии на развитие ПТОА было оценено в работе J.S. Ruano и соавт. [27]. Эти авторы проанализировали 16 исследований (n=1554), в которых изучался исход после травмы КС при наблюдении от 10 до 25 лет. Частота ПТОА у лиц, перенесших частичную или полную менискэктомию, составила 50,4%, у лиц, не получавших хирургического лечения, — 16,4%. Сделан вывод, что менискэктомия повышала риск развития ПТОА в 3,54 раза.

Важные данные были получены R. Nordenvall и соавт. [28], которые анализировали исходы травмы ПКС у 64 614 пациентов (Шведский регистр, 1987–2009 гг.). При наблюдении до 5 лет риск развития ПТОА не различался у пациентов, перенесших и не перенесших реконструкцию ПКС (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,90–1,09), но после 10 лет он был отчетливо выше у больных, которым операция проводилась (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,27–1,58).

К.Р. Harris и соавт. [29] в систематическом обзоре 4 ретроспективных исследований (n=380) показали, что у пациентов с травмой (разрывом) ПКС, наблюдавшихся в среднем в течение 10,8 года, ПТОА после ортопедических вмешательств развивался в 41,4% случаев, а без таковых — в 30,9%.

В. Лус и соавт. [30] в метаанализе обобщили результаты 38 исследований, оценивающих исходы ортопедических операций после травмы ПКС. Было установлено, что изолированная пластика ПКС увеличивала риск ПТОА на 43%, в то время как реконструкция сухожилия вместе с менискэктомией снижала этот риск на 11%.

Клинические проявления

В отличие от первичного ОА, ПТОА характеризуется более выраженной симптоматикой, связанной прежде всего с персистирующим синовитом и остеитом. Воспалительный фенотип боли определяется у 10–50% больных ПТОА, при этом часто формируется стойкий посттравматический артрит. Поскольку травма, являющаяся пусковым моментом ПТОА, нередко вызывает нестабильность и повреждение связочного аппарата, в дальнейшем клиническая картина поражения сустава сочетается с проявлениями энтезопатии и тендопатии. Такая картина типична для ПТОА плечевого и локтевого суставов. Лечение в этом случае (прежде всего, проведение локальной инъекционной терапии) будет требовать дифференцированного воздействия и на сустав, и на окружающие его мягкие ткани [2, 5, 10].

Важной особенностью ПТОА является поражение суставов, которые относительно редко вовлекаются при первичном ОА. Так, 70–80% случаев ОА плечевого сустава и 80–90% случаев ОА лучезапястного, локтевого и голеностопного суставов обусловлены посттравматическими изменениями [31–34].

Начальные стадии ПТОА проявляются хронической посттравматической болью, скованностью, хрустом при движении, ограничением функции сустава. Поскольку типичные рентгенологические изменения при ПТОА (сужение суставной щели, субхондральный склероз, кисты, остеофиты) могут формироваться через многие годы после травмы, ранняя диагностика заболевания должна быть основана на анализе клинических симптомов, которые выявляются при тщательном мониторинге состояния пациента [2, 5, 10].

Лабораторные маркеры

Травма и посттравматическое воспаление сопровождаются значительным повышением плазменного уровня маркеров воспаления и костно-хрящевой деструкции. К ним относятся СРБ, ФНО α , ИЛ6, ММП1, 3, 10, 12, тканевой ингибитор ММП (TIMP1), сульфатированные гликозаминогликаны, комплексный олигомерный пептид хряща (COMP), С-концевой и N-концевой тепопептиды коллагена (СТХП и NTX) [35–37]. Через 2–4 нед после травмы концентрация этих биомаркеров закономерно снижается. Однако при развитии ПТОА (что сопровождается хронической посттравматической болью и нарастающим снижением функции) высокий уровень биомаркеров может сохраняться или вновь увеличиваться, существенно превышая соответствующие показатели у здоровых лиц. Так, в исследованиях L.S. Lohmander и соавт. [38] и L. Dahlberg и соавт. [39] было показано, что у пациентов с развивающимся ПТОА повышенный уровень ARGS-фрагмента агрекана, COMP, MMP3 и TIMP1 выявлялся сразу после травмы и сохранялся при наблюдении от 2,7 до 3,4 года.

Профилактика и лечение

Перспективные направления

Имеется большое число исследований, оценивающих возможности предупреждения развития ПТОА на ранней стадии заболевания, т. е. непосредственно после травмы [40]. Ведущую роль в прогрессировании ПТОА играет локальное воспаление, пусковым моментом которого является синтез ИЛ1 β . Поэтому блокада данного цитокина рассматривается как перспективное направление профилактики ПТОА. Так, недавно Z.S. Aman и соавт. [41] представили метаанализ 11 исследований, 10 из которых были выполнены на биологических моделях. Полученные данные показали, что использование ингибиторов ИЛ1 в первые 2 нед после травмы существенно снижало риск развития хронического воспаления и дегенерации синовиальной и хрящевой ткани. При этом было проведено лишь одно небольшое исследование результатов применения ингибитора ИЛ1, назначавшегося пациентам для профилактики последствий травмы. V.B. Kraus и соавт. [42] сравнивали результаты внутрисуставного (в/с) введения анакинры 150 мг и плацебо у 11 пациентов с острым повреждением ПКС. Через 2 нед после в/с инъекции в группе активной терапии отмечался значимо лучший клинический результат (динамика по Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score, KOOS).

Для профилактики развития ПТОА в качестве противовоспалительного средства предлагалось использовать ингибиторы ФНО α и ИЛ6, однако эти разработки не вышли за рамки экспериментальных исследований [40, 43].

Делались попытки применения в качестве противовоспалительного средства для предупреждения ПТОА глюко-

кортикоидов (ГК). По данным исследований, выполненных на биологических моделях, в/с введение ГК непосредственно после травмы позволяет подавить локальное посттравматическое воспаление и замедлить развитие структурных изменений сустава. Однако результаты применения такой методики у людей (особенно при длительном наблюдении) не оценивались [40, 43, 44]. Имеются лишь единичные исследования эффективности ГК в отношении предупреждения посттравматических осложнений. Так, C. Lattermann и соавт. [45] у 49 пациентов сравнивали результат в/с введения плацебо и триамцинолона через 4 и 14 дней после острой травмы ПКС. Через 5 нед повышение уровня СТХП, маркера костно-хрящевой деструкции, было наименее выражено при использовании ГК непосредственно после травмы в сравнении с назначением ГК через 2 нед после травмы или плацебо.

Имеется серьезная экспериментальная база, доказывающая перспективность применения препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК) для профилактики и лечения ПТОА. Однако клинические исследования в этом направлении единичны [40, 43]. Так, A.S. Barakat и соавт. [46] сопоставляли результаты применения курса в/с инъекций ГлК и стандартного лечения (открытое наблюдение) у 40 пациентов с внутрисуставным переломом большеберцовой кости. К концу исследования (через 2 года) у пациентов, получавших ГлК, отмечался статистически значимо меньший уровень суставной боли (по KOOS), чем в контрольной группе. Однако другие параметры индекса KOOS и динамика рентгенологических признаков не различались.

В работе Y. Wang и соавт. [47] проводилось сравнение в/с введения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в комбинации с ГлК и монотерапии ГлК у 17 пациентов, перенесших травму и пластику ПКС. В группе больных, получивших МСК + ГлК, после 26 нед наблюдения отмечалось значимо более выраженное улучшение всех показателей индекса KOOS ($p < 0,05$), а по данным МРТ — меньшее сужение медиального и латерального отделов суставной щели ($p < 0,05$), меньшее увеличение большеберцовой кости (0,5 и 4,0%; $p = 0,02$) и тенденция к снижению потери суставного хряща (0,7 и -4,0%; $p = 0,10$ соответственно).

Реальная практика

Общепризнанной концепции профилактики и лечения ПТОА не существует, поэтому при ведении пациентов с этим заболеванием практикующие врачи вынуждены использовать рекомендации, разработанные для первичного ОА КС и ТБС. По мнению ряда экспертов, лечение ПТОА должно базироваться на трех основных принципах. *Первый принцип* — эффективный контроль симптомов заболевания, прежде всего боли. С этой целью применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в некоторых случаях — опиоиды и антидепрессанты, локальная инъекционная терапия ГК и ГлК. *Второй принцип* — использование препаратов и методов, замедляющих прогрессирование ПТОА. Это регулярное (курсовое) введение ГлК, МСК и обогащенной тромбоцитами плазмы, аллогенная трансплантация хондроцитов, а также назначение симптоматических средств замедленного действия в терапии остеоартрита (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), к которым относятся хондроитин, глюкозамин, диацереин, неомыляемые соединения авокадо и сои. *Третий принцип* — обязательное подключение немедикаментозных средств, продуманная фи-

зическая и социальная реабилитация, что особенно существенно, поскольку большинство пациентов с ПТОА — лица молодого трудоспособного возраста, для которых крайне важно максимально полное и быстрое восстановление физической активности [48–51].

Следует отметить, что в данной ситуации SYSADOA представляют особый интерес, поскольку обладают доказанной эффективностью при первичном ОА, очень хорошо переносятся и крайне редко вызывают нежелательные реакции (НР), при этом доступны и относительно недороги.

Одним из наиболее популярных представителей данной группы в нашей стране является инъекционная форма хондроитина сульфата (ИХС), предназначенная для внутрисуставного (в/с) и внутримышечного (в/м) курсового применения. Данные серии клинических исследований (17 работ, $n=1639$), представленные в описательном обзоре, демонстрируют эффективность и безопасность препарата ИХС [52]. Недавно И.Ю. Торшин и соавт. [53] представили метаанализ 8 российских клинических исследований ИХС (препарат Хондрогард¹) при ОА ($n=771$). Препарат использовался по стандартной схеме: первые 3 в/м инъекции — по 100 мг/сут, начиная с 4-й инъекции — по 200 мг/сут через день, общий курс — 20–30 инъекций. Согласно полученным данным, Хондрогард статистически значимо снижал интенсивность боли (по визуальной аналоговой шкале, ВАШ), индекс Лекена и индекс WOMAC и при этом обладал хорошим профилем безопасности. С учетом данных отечественных и зарубежных рандомизированных клинических исследований и метаанализов, а также клинических рекомендаций ESCO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases), Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Ассоциации ревматологов России ИХС включен в клинические рекомендации Минздрава России «Гонартроз» (2021) [54] и «Коксартроз» (2021) [55].

В последнее время появились исследования, подтверждающие наличие у ИХС антирезорбтивного эффекта — способности замедлять деструкцию костной и хрящевой ткани, а, следовательно, оказывать существенное позитивное действие на развитие структурных изменений при ОА [56–58]. В работах Т.Б. Минасова и соавт. [59] и И.В. Сарвилюной и соавт. [60] было установлено, что применение курса ИХС (Хондрогард), обеспечивало существенное улучшение кли-

нического состояния и морфологической структуры хряща (оценивались биоптаты, полученных интраоперационно) у пациентов с III стадией ОА по Kellgren–Lowrence.

Эти данные позволяют рассматривать ИХС не только как средство для лечения ОА, но и как препарат для профилактики посттравматических и послеоперационных осложнений, в частности после ТЭ крупных суставов, с учетом формирующейся после операции повышенной нагрузки на контралатеральный сустав [61].

Большой интерес представляет работа А.С. Повзуна и соавт. [62], которые сравнивали эффект ИХС (Хондрогард, 25 в/м инъекций) в комбинации с НПВП (мелоксикам) и монотерапии НПВП (мелоксикам) у 64 пациентов с ПТОА КС. К 50-му дню наблюдения по всем оцениваемым параметрам (интенсивность боли по ВАШ, индекс WOMAC, индекс Лекена, время Т2-релаксации, мс, МРТ) комбинированная терапия с ИХС оказалась значимо эффективнее ($p<0,0001$). При этом на фоне применения ИХС и мелоксикама не было зафиксировано НР.

В качестве дополнения к терапии ПТОА, на наш взгляд, заслуживает внимания Хондрогард ТРИО — новая фармацевтическая композиция молекул SYSADOA: хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата и неденатурированного коллагена II типа.

Заключение

ПТОА — тяжелая форма ОА, которая нередко возникает у лиц молодого трудоспособного возраста и характеризуется быстрым прогрессированием и выраженными клиническими проявлениями. Центральное место в патогенезе ПТОА занимает хроническое воспаление (синовит, остеоит, тендинит), с которым связаны разрушение поврежденных при первичной травме структур, хроническая боль и нарастающее нарушение функции. В настоящее время предпринимаются попытки разработать патогенетическую терапию ПТОА, позволяющую остановить его развитие на ранних стадиях, до появления грубых структурных нарушений. Но это не отменяет необходимости проведения лечения «классическими» средствами, которые широко используются и доказали свою эффективность при первичном ОА. Прежде всего это SYSADOA, одним из представителей которых является инъекционный препарат хондроитина сульфата Хондрогард.

¹ЗАО «ФармФирма «Сотекс».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zubavlenko PA, Ulyanov BYu, Belova SV, Shcherbakov AA. Retrospective of hypotheses of pathogenesis of posttraumatic osteoarthritis of the knee joint (review). *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal* 2020; 16(4):900–4. [Zubavlenko RA, Ulyanov VYu, Belova SV, Scherbakov AA. Retrospective of hypotheses on pathogenesis of posttraumatic knee osteoarthritis (literature review). *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal* 2020; 16(4):900–4. (In Russ.)].
2. Khella CM, Asgarian R, Horvath JM, et al. An Evidence-Based Systematic Review of Human Knee Post-Traumatic Osteoarthritis (PTOA): Timeline of Clinical Presentation and Disease Markers, Comparison of Knee Joint PTOA Models and Early Disease Implications. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 17;22(4):1996. doi: 10.3390/ijms22041996.
3. 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 Jun;39(6):1152–63. doi: 10.1002/jor.24982. Epub 2021 Mar 4.
4. Thomas AC, Hubbard-Turner T, Wikstrom EA, Palmieri-Smith RM. Epidemiology of Posttraumatic Osteoarthritis. *J Athl Train*. 2017 Jun 2;52(6):491–6. doi: 10.4085/1062-6050-51.5.08. Epub 2016 May 4.
5. 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.
6. Atarere J, Agudile E, Orhurhu V, et al. Racial and Socioeconomic Disparities in the Utilization of TKA Among Patients with Posttraumatic Knee Osteoarthritis: Estimates

- from the United States National Inpatient Sample, 2011–2018. *JB JS Open Access*. 2022 Sep 14;7(3):e22.00017. doi: 10.2106/JBJS.OA.22.00017. eCollection 2022 Jul-Sep.
7. Donohue MA, Zhou L, Haley CA. Meniscus Injuries in the Military Athlete. *J Knee Surg*. 2019 Feb;32(2):123–6. doi: 10.1055/s-0038-1676959. Epub 2019 Jan 10.
8. Madaleno FO, Santos BA, Araujo VL, et al. Prevalence of knee osteoarthritis in former athletes: a systematic review with meta-analysis. *Braz J Phys Ther*. 2018 Nov-Dec;22(6):437–51. doi: 10.1016/j.bjpt.2018.03.012. Epub 2018 Apr 4.
9. Hart DA. Osteoarthritis as an Umbrella Term for Different Subsets of Humans Undergoing Joint Degeneration: The Need to Address the Differences to Develop Effective Conservative Treatments and Prevention Strategies. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 6;23(23):15365. doi: 10.3390/ijms232315365.
10. Jimenez G, Cobo-Molinos J, Antich C, Lypez-Ruiz E. Osteoarthritis: Trauma vs Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1059:63–83. doi: 10.1007/978-3-319-76735-2_3.
11. Watt FE, Corp N, Kingsbury SR, et al. 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 Jan;27(1):23–33. doi: 10.1016/j.joca.2018.08.001. Epub 2018 Aug 18.
12. Whittaker JL, Losciale JM, Juhl CB, et al. Risk factors for knee osteoarthritis after traumatic knee injury: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies for the OPTIKNEE Consensus. *Br J Sports Med*. 2022 Dec;56(24):1406–21. doi: 10.1136/bjsports-2022-105496. Epub 2022 Sep 2.
13. Nwankwo EC Jr, Labaran LA, Athas V, et al. Pathogenesis of Posttraumatic Osteoarthritis of the Ankle. *Orthop Clin North Am*. 2019 Oct;50(4):529–37. doi: 10.1016/j.jocl.2019.05.008.
14. Evers BJ, van Den Bosch MHJ, Blom AB, et al. Post-traumatic knee osteoarthritis; the role of inflammation and hemarthrosis on disease progression. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 22;9:973870. doi: 10.3389/fmed.2022.973870. eCollection 2022.
15. Dwivedi G, Flaman L, Alaybeyoglu B, et al. Inflammatory cytokines and mechanical injury induce post-traumatic osteoarthritis-like changes in a human cartilage-bone-synovium microphysiological system. *Arthritis Res Ther*. 2022 Aug 18;24(1):198. doi: 10.1186/s13075-022-02881-z.
16. Haubruck P, Pinto MM, Moradi B, et al. Monocytes, Macrophages, and Their Potential Niches in Synovial Joints – Therapeutic Targets in Post-Traumatic Osteoarthritis? *Front Immunol*. 2021 Nov 4;12:763702. doi: 10.3389/fimmu.2021.763702.
- eCollection 2021.
17. Griffin TM, Scanzello CR. Innate inflammation and synovial macrophages in osteoarthritis pathophysiology. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5):57–63. Epub 2019 Oct 15.
18. Bradley PX, Thomas KN, Kratzer AL, et al. The Interplay of Biomechanical and Biological Changes Following Meniscus Injury. *Curr Rheumatol Rep*. 2023 Feb;25(2):35–46. doi: 10.1007/s11926-022-01093-3. Epub 2022 Dec 7.
19. Olson SA, Horne P, Furman B, et al. The role of cytokines in posttraumatic arthritis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014 Jan;22(1):29–37. doi: 10.5435/JAAOS-22-01-29.
20. Castano Betancourt MC, Maia CR, Munhoz M, et al. A review of Risk Factors for Post-traumatic hip and knee osteoarthritis following musculoskeletal injuries other than anterior cruciate ligament rupture. *Orthop Rev (Pavia)*. 2022 Nov 3;14(4):38747. doi: 10.52965/001c.38747. eCollection 2022.
21. Jones MH, Spindler KP. Risk factors for radiographic joint space narrowing and patient reported outcomes of post-traumatic osteoarthritis after ACL reconstruction: Data from the MOON cohort. *J Orthop Res*. 2017 Jul;35(7):1366–74. doi: 10.1002/jor.23557. Epub 2017 Apr 28.
22. Maseda M, Perskin CR, Konda SR, et al. Radiographic Evidence of Early Posttraumatic Osteoarthritis following Tibial Plateau Fracture Is Associated with Poorer Function. *J Knee Surg*. 2022 Jul 28. doi: 10.1055/s-0042-1755375. Online ahead of print.
23. Lee S, Song K, Lee SY. Epidemiological study of post-traumatic ankle osteoarthritis after ankle sprain in 195,393 individuals over middle age using the National Health Insurance Database: A retrospective design. *J Sci Med Sport*. 2022 Feb;25(2):129–33. doi: 10.1016/j.jsams.2021.08.018. Epub 2021 Aug 28.
24. Cinque ME, Dornan GJ, Chahla J, et al. High Rates of Osteoarthritis Develop After Anterior Cruciate Ligament Surgery: An Analysis of 4108 Patients. *Am J Sports Med*. 2018 Jul;46(8):2011–19. doi: 10.1177/036354617730072. Epub 2017 Oct 6.
25. Bodkin SG, Werner BC, Slater LV, Hart JM. Post-traumatic osteoarthritis diagnosed within 5 years following ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020 Mar;28(3):790–6. doi: 10.1007/s00167-019-05461-y. Epub 2019 Mar 18.
26. Patterson BE, Culvenor AG, Barton CJ, et al. Worsening Knee Osteoarthritis Features on Magnetic Resonance Imaging 1 to 5 Years After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Am J Sports Med*. 2018 Oct;46(12):2873–83. doi: 10.1177/036354618789685. Epub 2018 Sep 4.
27. Ruano JS, Sitler MR, Driban JB. Prevalence of Radiographic Knee Osteoarthritis After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction, With or Without Meniscectomy: An Evidence-Based Practice Article. *J Athl Train*. 2017 Jun 2;52(6):606–9. doi: 10.4085/1062-6050-51.2.14. Epub 2016 Mar 1.
28. Nordenvall R, Bahmanyar S, Adami J, et al. Cruciate ligament reconstruction and risk of knee osteoarthritis: the association between cruciate ligament injury and post-traumatic osteoarthritis. a population based nationwide study in Sweden, 1987–2009. *PLoS One*. 2014 Aug 22;9(8):e104681. doi: 10.1371/journal.pone.0104681.
29. Harris KP, Driban JB, Sitler MR, et al. Tibiofemoral Osteoarthritis After Surgical or Nonsurgical Treatment of Anterior Cruciate Ligament Rupture: A Systematic Review. *J Athl Train*. 2017 Jun 2;52(6):507–17. doi: 10.4085/1062-6050-49.3.89. Epub 2015 Jun 26.
30. Luc B, Gribble PA, Pietrosimone BG. Osteoarthritis prevalence following anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and numbers-needed-to-treat analysis. *J Athl Train*. 2014 Nov-Dec;49(6):806–19. doi: 10.4085/1062-6050-49.3.35.
31. Macias-Hernandez SI, Morones-Alba JD, Miranda-Duarte A, et al. Glenohumeral osteoarthritis: overview, therapy, and rehabilitation. *Disabil Rehabil*. 2017 Aug;39(16):1674–82. doi: 10.1080/09638288.2016.1207826. Epub 2016 Jul 14.
32. Khlopas H, Khlopas A, Samuel LT, et al. Current Concepts in Osteoarthritis of the Ankle: Review. *Surg Technol Int*. 2019 Nov 10;35:280–94.
33. Ravalli S, Pulici C, Binetti S, et al. An Overview of the Pathogenesis and Treatment of Elbow Osteoarthritis. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2019 May 29;4(2):30. doi: 10.3390/jfkm4020030.
34. Halim A, Weiss AC. Total Wrist Arthroplasty. *J Hand Surg Am*. 2017 Mar;42(3):198–209. doi: 10.1016/j.jhnsa.2016.12.004. Epub 2017 Jan 19.
35. Haller JM, Swearingen CA, Partridge D, et al. Intraarticular Matrix Metalloproteinases and Aggrecan Degradation Are Elevated After Articular Fracture. *Clin Orthop Relat Res*. 2015 Oct;473(10):3280–8. doi: 10.1007/s11999-015-4441-4. Epub 2015 Jul 11.
36. Catterall JB, Stabler TV, Flannery CR, Kraus VB. Changes in serum and synovial fluid biomarkers after acute injury. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):R229. doi: 10.1186/ar3216. Epub 2010 Dec 31.
37. Watt FE, Paterson E, Freidin A, et al. Acute Molecular Changes in Synovial Fluid Following Human Knee Injury: Association With Early Clinical Outcomes. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(9):2129–40. doi: 10.1002/art.39677.
38. Lohmander LS, Atley LM, Pietka TA, Eyre DR. The release of crosslinked peptides from type II collagen into human synovial fluid is increased soon after joint injury and in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;

- 48(11):3130-9. doi: 10.1002/art.11326.
39. Dahlberg L, Roos H, Saxne T, et al. Cartilage metabolism in the injured and uninjured knee of the same patient. *Ann Rheum Dis*. 1994 Dec;53(12):823-7. doi: 10.1136/ard.53.12.823.
40. Khella CM, Horvath JM, Asgarian R, et al. Anti-Inflammatory Therapeutic Approaches to Prevent or Delay Post-Traumatic Osteoarthritis (PTOA) of the Knee Joint with a Focus on Sustained Delivery Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 27;22(15):8005. doi: 10.3390/ijms22158005.
41. Aman ZS, DePhillipo NN, Familiari F, et al. Acute Intervention With Selective Interleukin-1 Inhibitor Therapy May Reduce the Progression of Posttraumatic Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Current Evidence. *Arthroscopy*. 2022 Aug;38(8):2543-56. doi: 10.1016/j.arthro.2022.02.009. Epub 2022 Feb 19.
42. Kraus VB, Birmingham J, Stabler TV, et al. Effects of intraarticular IL1-Ra for acute anterior cruciate ligament knee injury: a randomized controlled pilot trial (NCT00332254). *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Apr;20(4):271-8. doi: 10.1016/j.joca.2011.12.009. Epub 2012 Jan 10.
43. Schmal H, Marintschev I, Salzmann GM. Current status of anti-inflammatory therapy for posttraumatic osteoarthritis. *Acta Orthop Belg*. 2016 Sep;82(3):427-39.
44. Grodzinsky AJ, Wang Y, Kakar S, et al. Intra-articular dexamethasone to inhibit the development of post-traumatic osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2017 Mar;35(3):406-11. doi: 10.1002/jor.23295. Epub 2017 Mar 2.
45. Lattermann C, Jacobs CA, Proffitt Bunnell M, et al. A Multicenter Study of Early Anti-inflammatory Treatment in Patients With Acute Anterior Cruciate Ligament Tear. *Am J Sports Med*. 2017 Feb;45(2):325-33. doi: 10.1177/0363546516666818. Epub 2016 Oct 7.
46. Barakat AS, Ibrahim NM, Elghobashy O, et al. Prevention of post-traumatic osteoarthritis after intra-articular knee fractures using hyaluronic acid: a randomized prospective pilot study. *Int Orthop*. 2019; 43(11):2437-45. doi: 10.1007/s00264-019-04360-8.
47. Wang Y, Shimmin A, Ghosh P, et al. Safety, tolerability, clinical, and joint structural outcomes of a single intra-articular injection of allogeneic mesenchymal precursor cells in patients following anterior cruciate ligament reconstruction: a controlled double-blind randomised trial. *Arthritis Res Ther*. 2017 Aug 2; 19(1):180. doi: 10.1186/s13075-017-1391-0.
48. Palmieri-Smith RM, Cameron KL, DiStefano LJ, et al. The Role of Athletic Trainers in Preventing and Managing Posttraumatic Osteoarthritis in Physically Active Populations: a Consensus Statement of the Athletic Trainers' Osteoarthritis Consortium. *J Athl Train*. 2017 Jun 2;52(6):610-23. doi: 10.4085/1062-6050-52.2.04.
49. Whittaker JL, Roos EM. A pragmatic approach to prevent post-traumatic osteoarthritis after sport or exercise-related joint injury. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019 Feb;33(1):158-71. doi: 10.1016/j.berh.2019.02.008. Epub 2019 Mar 14.
50. Herrera-Perez M, Valderrabano V, Godoy-Santos AL, et al. Ankle osteoarthritis: comprehensive review and treatment algorithm proposal. *EFORT Open Rev*. 2022 Jul 5;7(7):448-59. doi: 10.1530/EOR-21-0117.
51. Trivedi J, Betensky D, Desai S, Jayasuriya CT. Post-Traumatic Osteoarthritis Assessment in Emerging and Advanced Pre-Clinical Meniscus Repair Strategies: A Review. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021 Dec 22;9:787330. doi: 10.3389/fbioe.2021.787330. eCollection 2021.
52. Каратеев АЕ, Лила АМ. Российский опыт применения инъекционных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: обзор клинических исследований. Современная ревматология. 2018; 12(1):33-40.
- [Karateev AE, Lila AM. Russian experience with injectable chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a review of clinical trials. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):33-40. (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2018-1-33-40
53. Торшин ИЮ, Лила АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020;13(4):388-99.
- [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical studies of the effectiveness of osteoarthritis treatment with Chondrogard. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya*. 2020;13(4):388-99. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-33-40
54. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_155
55. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/666_156
56. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ. Антирезорбтивно-цитокинные эффекты хондропротективной терапии у пациентов с болью в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(4):65-71.
- [Zolotovskaya IA, Davydkin IL. Antiresorptive-cytokine effects of chondroprotective therapy in patients with lower back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(4):65-71. (In Russ.)].
57. Шавловская ОА, Золотовская ИА, Прокофьева ЮС. Антирезорбтивная активность фармацевтического хондроитина сульфата у лиц старшей возрастной группы. Терапевтический архив. 2020; 92(12):81-5.
- [Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuS. Antiresorptive activity of pharmacological chondroitin sulfate in the older age group. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(12):81-5. (In Russ.)].
58. Громова ОА, Лила АМ, Торшин ИЮ, Рейер ИА. О перспективах применения хондропротекторов для торможения остеодеструктивных процессов в субхондральной кости при остеоартрите. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2022; 15(1):115-26.
- [Gromova OA, Lila AM, Torshin IYu, Reyer IA. Application of chondroprotective agents to inhibit osteodestructive processes in the subchondral bone in patients with osteoarthritis. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2022;15(1):115-26 (in Russ.)].
59. Минасов ТБ, Лила АМ, Назаренко АГ и др. Морфологические проявления действия высокоочищенного хондроитина сульфата у пациентов с декомпенсированной формой остеоартрита коленных суставов. Современная ревматология. 2022; 16(6):55-63.
- [Minasov TB, Lila AM, Nazarenko AG, et al. Morphological reflection of highly purified chondroitin sulfate action in patients with decompensated form of knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):55-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-55-63
60. Сарвилина ИВ, Минасов ТБ, Лила АМ и др. Об эффективности парентеральной формы высокоочищенного хондроитина сульфата в режиме периоперационной подготовки к эндопротезированию коленных суставов. Русский медицинский журнал. 2022;(7):7-16.
- [Sarvilina IV, Minasov TB, Lila AM et al. On the efficacy of the parenteral form of highly purified chondroitin sulfate in the mode of perioperative preparation for total knee arthroplasty. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2022; (7):7-16. (In Russ.)].
61. Торшин ИЮ, Минасов ТБ, Загородный НВ и др. Периоперационная подготовка к эндопротезированию: потенциал хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2022;15(1):162-9.
- [Torshin IYu, Minasov TB, Zagorodnyi NV, et al. Perioperative pharmacotherapy for endoprosthetics: potential of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2022;15(1):162-9. (In Russ.)].
62. Повзун АС, Костенко ВА, Повзун КА и др. Современная фармакотерапия посттравматического остеоартрита. Врач. 2022; (12):51-8.
- [Povzun AS, Kostenko VA, Povzun KA, et al. Modern pharmacotherapy for post-traumatic osteoarthritis. *Vrach*. 2021;(12):51-8. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.11.2022/10.01.2023/13.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. All the authors have approved the final version of the manuscript.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Черникова А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5256-7346>

Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>