

Клиническое значение отека костного мозга на поздних стадиях остеоартрита

А.В. Снигирева^{✉1}, ORCID: 0000-0002-3163-102X, e-mail: n0613@yandex.ru
С.М. Носков¹, ORCID: 0000-0003-3456-9409, e-mail: noskov03@gmail.com
М.Л. Максимов^{2,3}, ORCID: 0000-0003-3260-5672, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) при остеоартрите позволило одновременно детализировать состояние хряща, субхондральной кости, менисков, связок, синовиальной оболочки. В ряде исследований была обнаружена взаимосвязь отека костного мозга (ОКМ) и интенсивности болевого синдрома, прогрессирования ОА, риска тотального эндопротезирования коленных суставов. В других исследованиях достоверной связи ОКМ с клиническими проявлениями ОА не было выявлено. Высказано мнение, что ОКМ при ОА, приводящий к изнурительным болям, не связан с травмой и определяется увеличением внеклеточной жидкости. При анализе МРТ-изображений коленных суставов 80 пациентов с 1–3 рентгенологической стадией остеоартрита коленных суставов обнаружена статистически достоверная зависимость между наличием отека костного мозга и толщиной хряща бедренной и большеберцовой кости, разрывом и деградацией медиальных менисков, наличием кист Бейкера и утолщением синовиальной оболочки. Не обнаружено достоверной связи с наличием и выраженностью синовиита. Представлен обзор данных о влиянии различных методов консервативной терапии на отек костного мозга при остеоартрите. Витамин D не оказывал положительного влияния на ОКМ. Золедроновая кислота достоверно воздействовала на ОКМ и величину боли. При сравнении влияния простаглицина (Илопрост) и бисфосфонатов (Бондронат) на клиническую и МРТ-картину ОА коленных суставов улучшение показателей было больше в группе простаглицина, чем в группе бисфосфоната, однако разница не была существенной. В целом применение основных антиостеопорозных препаратов не выявило качеств, обосновывающих их применение в лечении ОА.

Таким образом, ОКМ представляет интерес как с точки зрения патогенеза ОА, так и как показатель эффективности проводимой терапии ОА. Полученные нами данные демонстрируют большую частоту встречаемости ОКМ на поздних стадиях ОА. Влияние фармакологических методов терапии на ОКМ требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: остеоартрит, патогенез, отек костного мозга, магнитно-резонансная томография, лечение

Для цитирования: Снигирева А.В., Носков С.М., Максимов М.А. Клиническое значение отека костного мозга на поздних стадиях остеоартрита. *Медицинский совет*. 2019;(21):224-230. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-224-230.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical significance of bone marrow edema in the late stages of osteoarthritis

Anna V. Snigireva^{✉1}, ORCID: 0000-0002-3163-102X, e-mail: n0613@yandex.ru
Sergey M. Noskov¹, ORCID: 0000-0003-3456-9409, e-mail: noskov03@gmail.com
Maksim L. Maksimov^{2,3}, ORCID: 0000-0003-3260-5672, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, Russia, 150000

² Kazan State Medical Academy, a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 11, Musthari St., Kazan, 420012, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The use of magnetic resonance imaging (MRI) for osteoarthritis made it possible to simultaneously detail the state of cartilage, subchondral bone, menisci, ligaments, and synovial membrane. In some studies, a correlation was found between bone marrow edema (BME) and the intensity of the pain syndrome, the progression of OA and the risk of total knee replacement. In other studies, these data were not confirmed. It has been suggested that BME in OA, leading to debilitating pain, is not associated with trauma and is determined by an increase in extracellular fluid. Analysis of MRI images of 80 patients with 1-3 stages of knee osteoarthritis revealed a statistically significant relationship between the presence of bone marrow edema and the thickness of the cartilage of the femur and tibia, rupture and degradation of the medial menisci, the presence of Baker cysts and thickening of

the synovial membrane. No reliable relationship was found with the presence and severity of synovitis. A review of data on the effect of various methods of conservative therapy on bone marrow edema in osteoarthritis is presented. The effect of anti-osteoporotic drugs, prostacyclin, Pentosan polysulfate sodium chondroitin sulfate is considered.

Thus, OKM is of interest both in terms of the pathogenesis of OA and as an indicator of the effectiveness of the treatment of OA. Our data demonstrate a high incidence of OKM in the late stages of OA. The effect of pharmacological therapies on OKM requires further study.

Keywords: osteoarthritis, pathogenesis, bone marrow edema, magnetic resonance imaging, therapy

For citation: Snigireva A.V., Noskov S.M., Maksimov M.L. Clinical significance of bone marrow edema at late stages of osteoarthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):224-230. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-224-230.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

По данным официальной статистики государственной системы здравоохранения, в России наблюдается неуклонный рост общей и первичной заболеваемости остеоартритом (ОА). За 20 лет количество пациентов с ОА выросло на 260%. Максимальная заболеваемость зафиксирована у граждан старше трудоспособного возраста – 70,4 на 1000, что более чем в 3,8 раза больше аналогичного показателя у населения трудоспособного возраста [1]. По данным Фрамингемского исследования, рентгенологические признаки ОА коленного сустава выявлялись у 19%, а симптоматический ОА коленного сустава диагностирован приблизительно у 7% взрослых в возрасте ≥45 лет, в то время как в Johnston County Osteoarthritis Project – примерно у 28% и 17% лиц старше 45 лет соответственно [2]. По данным ВОЗ, ожидается, что из-за старения населения и эпидемии ожирения ОА к 2020 г. станет четвертой по значимости причиной инвалидности [3]. Несмотря на большой научный интерес и социальную значимость проблемы, знания профилактики развития и прогрессирования ОА имеют существенные пробелы [4].

Новейшие методы терапии ОА направлены в основном на восстановление хряща: использование обогащенной тромбоцитами плазмы, микрофрактурирование, аутологичная трансплантация тромбоцитов [5]. В то же время ОА классически рассматривается как заболевание не только суставного хряща, но и мышц, связок, суставной капсулы, синовиальной оболочки, субхондральной кости, а также нервов, иннервирующих указанные структуры [6]. Сам по себе суставной хрящ аваскулярен, лишен иннервации, и его благополучие напрямую зависит от состояния окружающих тканей. Патология, определяемая в субхондральной кости – изменение минеральной плотности кости, остеопороз, остеосклероз, выявляемые при рентгенографии сустава, – включены в критерии диагноза и определение стадии заболевания.

Появление магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволило оценивать состояние хряща (его истончение, разрушение, трещины), изменения связок и менисков, выявлять признаки отека костного мозга (ОКМ) [7]. Появление этих данных акцентировало внимание ревматологов на диагностике и терапии «раннего» остеоартрита, в то время как эффективным способом лечения ОА на поздних стадиях остается хирургическое вмешательство.

ОТЕК КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

Принято считать, что при ОА могут быть два различных вида отека костного мозга (ОКМ). Первый тип связан с травмой сустава и имеет тенденцию к разрешению в течение нескольких недель или месяцев [8]. При травме продукты распада клеток и межклеточного матрикса активируют Toll-рецепторы, что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов, циклооксигеназы-2, матричных металлопротеиназ и развитию субклинического «катаболического» воспаления. Параллельно активируется образование резолвинов и противовоспалительных цитокинов, которые при прекращении повреждающего воздействия приводят к разрешению воспаления [9]. Этот тип ОКМ не имеет каких-либо долгосрочных последствий [10].

Хронизацию низкоинтенсивного воспаления при ОА связывают с генетическими дефектами иммунной системы, врожденным и приобретенным нарушением биомеханики движений, метаболическими нарушениями (ожирение, сахарный диабет) [5]. Второй тип ОКМ протекает без травм и может быть связан с быстротой прогрессирования ОА. Эта гипотеза формировалась на основе ряда проведенных исследований. Вначале были опубликованы данные о возможной зависимости между травматическим ОКМ и интенсивностью болевого синдрома [11]. Далее была зарегистрирована связь между ОКМ и дальнейшим прогрессированием ОА [12]. В последующем было установлено, что нарастающий со временем ОКМ сопровождается большей потерей хряща по сравнению с неизменным ОКМ [13].

Однако результаты не всех исследований носили столь однозначный характер. При высокой частоте выявления по данным МРТ ОКМ, повреждения менисков и связок у больных с быстропрогрессирующим ОА, корреляции между ОКМ и клинической картиной не удалось выявить [14]. Зафиксировано отсутствие ассоциации визуализированного ОКМ с клиническими симптомами и связь последних с выраженным синовиальным выпотом и остеопитами в пателло-фemorальном сочленении [15].

Прижизненным проявлением ОКМ является появление болезненности при поколачивании по кости над областью отека. В качестве диагностического теста и скринингового метода для дальнейшего МРТ-исследования был предложен простой тест с поколачиванием

молоточком. Оценка боли по ВАШ колебалась от 3,7 ($\pm 2,1$ см) для квадрантов, пораженных ОКМ, до 0,85 ($\pm 0,85$) в болезненных коленях без ОКМ. Чувствительность метода составила 90,4%, специфичность – 83,7%, положительное прогностическое значение – 73,4% и отрицательное прогностическое значение – 94,6% [16].

Какова же природа ОКМ? В нескольких исследованиях была изучена гистопатология ОКМ при ОА. Было продемонстрировано, что субхондральные изменения костного мозга присутствовали у 7 из 9 пациентов, перенесших эндопротезирование коленных суставов. Гистологически в этих регионах обнаружены очаговые участки, в которых фиброзная ткань заменила жировой костный мозг в субхондральном трабекулярном пространстве [17]. В похожей работе на 16 случаях эндопротезирования коленного сустава картина ОКМ состояла из нормальной ткани и небольшого числа незначительных аномалий, включая некроз и фиброз костного мозга, аномальные трабекулы, отек и кровоизлияние в костный мозг. Авторы пришли к выводу, что рисунок ОКМ при ОА коленных суставов представляет собой ряд неспецифических гистологических нарушений [11]. Высказано мнение, что ОКМ при ОА, приводящий к изнурительным болям, не связан с травмой и определяется увеличением внеклеточной жидкости, выявление которой гистопатологическими методами практически невозможно [18]. В последнее время превалирует точка зрения, что МРТ-сигналы, связанные с ОКМ, возникают при ОА из-за увеличения концентрации крови и интерстициальных жидкостей (в том числе инфильтрирующих макрофагов) в областях трабекулярных микротрещин и коллапса в костном мозге [19, 20].

В большом исследовании на 1283 коленных суставах пытались решить вопрос о роли полнослойной потери хряща или ОКМ в происхождении кистовидной перестройки субхондральной кости. Теория интрузии связана с проникновением синовиальной жидкости в субхондральную кость через трещины или изъязвления хряща с последующим развитием кистозных полостей. Теория костной контузии предполагает, что кистовидная перестройка является следствием травматического некроза кости при воздействии двух противоположных суставных поверхностей. Была обнаружена сильная и значимая ассоциация кистовидной перестройки с ОКМ в том же субрегионе со значительно меньшей ролью полнослойной потери хряща [21].

Изучена зависимость наличия ОКМ у больных ОА с вероятностью тотального протезирования коленных суставов в последующие три года [22]. Были обследованы две группы больных. В первую вошли 25 пациентов с ОА с отсутствием ОКМ на МРТ (четверо мужчин и 21 женщина; средний возраст – 49,3 года). Во вторую группу вошли больные ОА с ОКМ (48 пациентов: 23 мужчины и 25 женщин; средний возраст – 55,5 лет). ОКМ ранжировали в четырех категориях: отсутствие, фокальный, глобальный и кистозная перестройка. Установлено, что у больных ОА с любой категорией ОКМ вероятность тотального протезирования в 8,95 раза ($p=0,016$) выше, чем у пациентов без

ОКМ. Более того, у лиц с глобальным ОКМ вероятность протезирования в 13,05 раза ($p<0,01$) больше, чем у лиц без ОКМ, и в 5,45 раза ($p<0,05$) больше, чем у пациентов без глобального ОКМ. Авторы не выявили корреляции частоты последующего эндопротезирования с разрывами мениском и потерей хрящевой ткани. Сделано заключение, что даже с поправкой на возраст ОКМ при ОА определяет повышенный риск тотального эндопротезирования, причем наихудший прогноз имеют пациенты с глобальным ОКМ.

По данным Garner P и соавторов, изменение интенсивности ОКМ у больных ОА коленных суставов с болевым синдромом в течение трехмесячного периода наблюдения выявлены у 30% обследованных (377 пациентов с болезненным ОА коленного сустава (76% женщин, средний возраст 63 года, средняя длительность заболевания 6,6 лет). За этот срок уменьшение интенсивности ОКМ отмечено у 9,8%, увеличение – у 18,8%. Неизменная картина на МРТ отмечалась в 71,4% случаев. Авторы обнаружили, что при увеличении ОКМ наблюдается возрастание мочевого экскреции С-телопептида II типа коллагена (uCTX-II), являющегося продуктом деградации хряща и предиктором рентгенологического прогрессирования ОА. При уменьшении ОКМ было отмечено снижение СТХ-II в моче [23].

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Нами проанализированы результаты МРТ коленных суставов 80 пациентов с симптоматическим остеоартритом (женщины – 90%, средний возраст $59,02 \pm 8,56$ лет, длительность болезни $7,57 \pm 8,37$ лет, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале $62,06 \pm 8,85$ мм). Распределение по рентгенологическим стадиям представлено в *таблице 1*.

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика больных остеоартритом
 ● **Table 1.** Clinical characteristics of osteoarthritis patients

Учитываемые параметры	Количество	Проценты
Всего больных	80	100
Возраст	$59,02 \pm 8,56$	
Пол:		
• женский	72	90
• мужской	8	10
Длительность заболевания	$7,57 \pm 8,37$	
Рентгенологическая стадия		
• I	26	32,5
• II	38	47,5
• III	16	20
Оценка боли по ВАШ	$62,06 \pm 8,85$	

МРТ-исследование проводилось на томографе SiemensAvanto. Напряженность магнитного поля 1,5 Тесла. Для исследования коленного сустава используется специализированная катушка. Исследование осуществляется в трех плоскостях. Полученные изображения взвешены

по T1, T2 и протонной плотности (PD) с жироподавлением. Толщина среза 3 мм.

1 пациент был исключен из исследования, т.к. на МРТ был обнаружен внутрисуставной перелом медиального мыщелка бедренной кости с признаками консолидации. Статистический анализ проводился компьютерной программой STATISTICA® (Data analysis software system, Stat Soft, Inc.) релиз 10.0 с расчетом непараметрического критерия χ^2 .

В таблице 2 представлены данные о наличии ОКМ у больных ОА в зависимости от поражения различных суставных структур.

ОКМ достоверно чаще выявлялся при увеличении тяжести остеоартрита (невыраженный – 15,6%, умеренно выраженный – 76,2%, выраженный – 96,2%), $\chi^2 = 42,04$, $p < 0,001$. При наличии дефекта хряща на всю толщину (хондромалиция 4-й степени) у 100% пациентов присутствовал субхондральный ОКМ как в бедренной, так и в большеберцовой кости, в то время как при толщине хряща более 2,5 мм в большеберцовой кости ОКМ не выявлялся, в бедренной кости обнаруживался у одного пациента. Частота встречаемости ОКМ в медиальных мыщелках как большеберцовой, так и бедренной кости достоверно увеличивается с потерей хряща ($\chi^2 = 20,99$, $p < 0,001$ и $\chi^2 = 20,18$, $p < 0,001$ соответственно). ОКМ достоверно реже встречался при отсутствии описания остеофитов на МРТ (в 30,3% случаев) против 78,2% случаев у пациентов с наличием остеофитов ($\chi^2 = 16,25$, $p < 0,001$). Любой разрыв медиального мениска сопровождался ОКМ у 21 из 28 пациентов (75%, $\chi^2 = 5,016$, $p = 0,026$). При этом чем грубее было повреждение мениска (по классификации Stoller), тем чаще выявлялся ОКМ ($\chi^2 = 21,11$, $p < 0,001$). Особенно четко увеличение встречаемости ОКМ прослеживается при 3а стадии (у 15 из 19 пациентов – 78,9%) и 2b стадии (у 17 из 20 пациентов – 85%). У обозначенной выборки пациентов не было выявлено различий частоты встречаемости ОКМ в зависимости от наличия и выраженности синовиального выпота: при отсутствии выпота из четырех пациентов у двух обнаруживался ОКМ, у двух – нет. При выраженном синовиальном выпоте ОКМ обнаруживался у 65%, но различия были недостоверны ($\chi^2 = 1,27$, $p = 0,259$). Появление кисты Бейкера увеличивало присутствие ОКМ с 43,9 до 73,6% ($\chi^2 = 5,49$, $p = 0,019$). При отсутствии по данным МРТ утолщения синовиальной оболочки ОКМ диагностирован у 32 из 63 пациентов – 50,8%, при утолщении синовиальной оболочки – у 14 из 16 пациентов – 88,8%, $\chi^2 = 5,91$, $p = 0,015$.

ВЛИЯНИЕ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ОТЕК КОСТНОГО МОЗГА

Явная ассоциация ОКМ с болью и потерей хряща при ОА обусловила повышенный фармацевтический интерес к таргетированию этого структурного поражения посредством медикаментозной терапии.

50 больных с ОА (63 года, 74% женщины) принимали на протяжении двух лет в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании витамин D (800 МЕ холе-

кальциферола ежедневно) или плацебо. Результатом исследования явилась констатация факта, что витамин D не оказывает положительного влияния на ОКМ и синовиальные объемы [24].

Опубликованы данные по применению бисфосфонатов. Для изучения эффектов однократной инфузии золедроновой кислоты (5 мг/100 мл) препарат или плацебо назначались 59 больным с ОА в возрасте от 50 до 80 лет

● **Таблица 2.** Отек костного мозга в различных клинических ситуациях у больных с остеоартритом

● **Table 2.** Bone marrow edema in various clinical situations in patients with osteoarthritis

МРТ-признак	Характеристика параметра	Абсолютные значения		Проценты ОКМ+	χ^2
		ОКМ–	ОКМ+		
Характеристика артроза	Невыраженный	27	5	15,6	42,04 $p < 0,000$
	Умеренно выраженный	5	16	76,2	
	Выраженный	1	25	96,2	
Хрящ б/берцовой кости	> 2,5 мм	2	0	0	20,99 $p < 0,000$
	2 мм	9	8	47,1	
	1,5 мм	9	4	30,8	
	1 мм	11	18	62,1	
	0 мм	0	18	100	
Хрящ бедренной кости	>2,5 мм	2	1	33,3	20,18 $p < 0,000$
	2 мм	11	9	45	
	1,5 мм	10	4	40	
	1 мм	10	14	58,3	
	0 мм	0	19	100	
Остеофиты «–»	Есть	23	10	30,3	16,25 $p < 0,000$
	Нет	10	36	78,2	
Разрыв медиального мениска	Есть	7	21	75	5,016 $P = 0,026$
	Нет	26	25	49	
Деградация медиальных менисков по Stoller	0	12	3	27,2	21,11 $p < 0,001$
	1	4	5	55,5	
	2	10	6	37,5	
	3а	4	15	75	
	3б	3	17	77,3	
Синовиальный выпот	Нет	2	2	50	1,27 $P = 0,259$
	Незначительный	16	16	50	
	Выраженный	15	28	65	
Киста Бейкера	Нет	23	18	43,9	5,49 $P = 0,019$
	Есть	10	28	73,6	
Утолщение синовиальной оболочки	Нет	31	32	50,8	5,91 $p = 0,015$
	Есть	2	14	88,8	

($n = 59$) [25]. ОКМ по МРТ-картине оценивали в исходном состоянии, через 6 и 12 месяцев. До назначения лечения оценка боли по ВАШ составила 54 мм, а средняя общая площадь ОКМ – 468 мм². Снижение уровня боли по сравнению с плацебо отмечалось только в период 6 месяцев (–14,5 мм), но не регистрировалось в срок 3 и 12 месяцев. Снижение общей площади ОКМ было больше в группе золедроновой кислоты по сравнению с плацебо также через 6 мес (–175,7 мм², 95% ДИ от –327,2 до –24,3), как и число пациентов со значимым уменьшением размера ОКМ (39% против 18% в группе плацебо, $p = 0,044$).

Во втором исследовании у 64 пациентов ОА с острой болью в колене (длительность <3 мес) изучали эффективность неридроната 100 мг (4 раза в/м в течение 10 дней) по сравнению с плацебо. Оценку клинико-рентгенологических показателей проводили исходно и через 50 дней.

В группе неридроната ВАШ снижалась с 59 до 15,6 мм и оставалась неизменной в группе плацебо. Значимые улучшения по сравнению с плацебо были обнаружены для большинства других показателей боли и качества жизни. Тяжесть поражения коленного сустава по WOMBS достоверно уменьшалась в группе неридроната [с 6,3 до 3,7 баллов; $p = 0,01$], в то время как в группе плацебо не наблюдалось существенных изменений. Через четыре месяца после лечения 72% пациентов, получавших плацебо, возобновили прием анальгетиков или противовоспалительных препаратов, тогда как в группе неридроната таких было только 12,9% [26].

Подводя итоги этим работам, следует отметить следующее. Золедроновая кислота оказала достоверное, но достаточно скромное в абсолютном значении воздействие как на ОКМ, так и на величину боли. В недавнем исследовании было отмечено, что изменения интенсивности ОКМ через 6 месяцев были минимальны и не отличались в группах однократной инфузии золедроновой кислоты изолированно или в сочетании с 10 мг солумедрола и плацебо [27]. Неридронат же применялся при острой трехмесячной боли, вероятно, связанной с травматическим повреждением внутренних структур сустава. Это состояние не является типичным для больных с метаболическим, сенильным или воспалительным фенотипом ОА. Результаты этой работы более значимы для понимания процессов восстановления костной ткани после травмы. Кроме того, в качестве МРТ-инструмента использована суммарная оценка по WOMBS, включающая оценку других изменений тканей сустава, а не только ОКМ. Предшественниками этого исследования были работы по изучению эффективности бисфосфонатов при остеоэрозиях коленного сустава [28, 29]. В целом применение основных антиостеопорозных препаратов не выявило качеств, обосновывающих их применение в лечении ОА.

Проводилось сравнительное исследование аналога простаглицина илопроста и опиоидного анальгетика трамадола на исход субхондральных стрессовых переломов коленного сустава ОКМ. Было обследовано четырнадцать пациентов с по крайней мере с одним субхондральным стрессовым переломом коленного сустава, окруженным ОКМ. Девять пациентов получали пероральный ило-

прост и 5 пациентов – Трамадол в течение 4 недель в ходе двойного слепого рандомизированного клинического исследования. МР-изображения были получены в исходном состоянии (за 1 день до начала лечения), через 3 месяца и через 1 год. Через три месяца объем ОКМ снизился на 42,2% в 1-й группе и увеличился на 2,2% во 2-й группе ($p = 0,008$). Через 1 год медиана снижения объемов ОКМ составила 100,0% в 1-й группе и 65,7% во 2-й группе ($p = 0,017$). Эта небольшое наблюдение свидетельствует о том, что заживление субхондральных стрессовых переломов, сопровождающихся ОКМ, более выражено после лечения илопростом [30].

При целенаправленном лечении ОКМ коленного сустава и стопы (не ОА) провели сравнение результатов внутривенного введения простаглицина (Иломедин®, 10 пациентов) и бисфосфоната (Бондронат®, 10 пациентов). Через 3 месяца и 1 год после терапевтического вмешательства было обнаружено значительное улучшение показателей WOMAC, SF-36 и ВАШ как в группе простаглицина, так и в группе бисфосфоната. Также было зафиксировано отчетливое снижение ОКМ в 47% и полная регрессия в 40%. При сравнении обеих групп улучшение показателей было больше в группе простаглицина, чем в группе бисфосфоната, однако разница не была существенной [31].

В терапии ОА предложено использовать препарат пентозанполисульфат натрия (ППС) по 3 мг/кг 4 ежедневные в/м инъекции. В двух клинических исследованиях отмечено снижение суставной боли. Так, по сравнению с плацебо, обезболивающее действие на боль в покое сохранялось до 20-й недели [32, 33]. Курс лечения 70-летней женщины с ОА курсом внутримышечного введения пентозанполисульфата натрия в/м 2 раза в неделю в течение 3 недель приводил к полному разрешению ОКМ в медиальном мышечке бедренной кости и медиальном большеберцовом плато с одновременным уменьшением размеров синовиального выпота [34]. Действие ППС может быть отнесено к множественным фармакологическим эффектам, связанным с его противовоспалительным действием на IL-1 бета и TNF-альфа [35]. Кроме того, его подавление ферментов деградации внеклеточного матрикса, таких как АДАМЦ и ММП [36], а также улучшение микроциркуляции, возможно, способствовали уменьшению клеточной инфильтрации и минимизации внутрикостного давления в костном мозге с облегчением боли [37]. В поддержку улучшения микроциркуляции при введении ППС на кроличьих и собачьих моделях было показано усиление кровотока через субхондральные капилляры суставов при ОА и питание костных клеток [38].

Однократное внутрисуставное введение метилпреднизолона в дозе 40 мг с последующей 12-недельной программой физической реабилитации имело преимущество перед плацебо на 14 неделе по влиянию на ОКМ. Различия между группами составили 3,8% [$p = 0,03$]. К 26 неделе различия были нивелированы (0,8%, $p = 0,65$). Авторы сделали заключение, что эти результаты – доказательство малой силы наличия зависимости между внутрисуставным применением глюкокортикостероидов и динамикой ОКМ [39].

Регулярное внутрисуставное введение триамцинолона или плацебо раз в три месяца на протяжении двух лет (8 инъекций) у 140 пациентов приводило к значительно большей потере объема хряща в группе триамцинолона ($-0,21$ мм), чем в группе физиологического раствора ($-0,1$ мм) при отсутствии различий по влиянию на суставную боль [40].

Пероральный прием 70 больными ОА хондроитин сульфата в дозе 800 мг/сутки или плацебо на протяжении 12 месяцев не обнаружил статистически достоверного различия между группами по интенсивности ОКМ через 6 месяцев и выявил тенденцию к его уменьшению ($p = 0,062$) через 12 месяцев. В исследование включали больных со 2–3 стадией ОА с клиническими признаками синовита (гиперемия, отек или выпот) с оценкой боли по

ВАШ не менее 40 мм во время ходьбы, не имеющих признаков пирофосфатной артропатии [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ОКМ представляет интерес как с точки зрения патогенеза ОА, так и как показатель эффективности проводимой терапии ОА. Полученные нами данные демонстрируют большую частоту встречаемости ОКМ на поздних стадиях ОА. Влияние фармакологических методов терапии на ОКМ требует дальнейшего изучения. 

Поступила / Received 03.12.2019

Поступила после рецензирования / Revised 18.12.2019

Принята в печать / Accepted 20.12.2019

Список литературы / References

1. Кабалык М.А. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):416–422. doi: 10.14412/1995-4484-2018-416-422.
1. Kabalyk M.A. Prevalence of osteoarthritis in Russia: regional aspects of trends in statistical parameters during 2011–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):416–422. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-416-422.
2. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of OA. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(1):1–19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3545412/>
3. Woolf A.D., Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81(9):646–656. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14710506>.
4. Runhaar J, Zhang Y. Can we prevent OA? Epidemiology and public health insights and implications. *Rheumatology*. 2018;57(Suppl4):iv3–iv9. doi: 10.1093/rheumatology/kev014.
5. Каратеев А.Е., Лила А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):70–81. Режим доступа: <https://rsp.ima-press.net/rsp/article/view/2502>.
5. Karateev A.E., Lila A.M. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):70–81 (In Russ.) Available at: <https://rsp.ima-press.net/rsp/article/view/2502>.
6. Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1697–1707. Available at: <https://www.scrip.org/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2235058>.
7. Rowbotham E.L., Grainger A.J. Magnetic Resonance Imaging of Arthritis of the Knee. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2017;21(2):113–121. doi: 10.1055/s-0037-1599213.
8. Costa-Paz M., Muscolo D., Ayerza M., Makino A., Aponte-Tinno L. Magnetic resonance imaging follow-up study of bone bruises associated with anterior cruciate ligament ruptures. *Arthroscopy*. 2001;17(5):445–449. doi: 10.1053/jars.2001.23581.
9. Rosenberg J.H., Rai V., Dilisio M.F., Agrawal D.K. Damage-associated Molecular Patterns in the Pathogenesis of Osteoarthritis: Potentially Novel Therapeutic Targets. *Mol Cell Biochem*. 2017;434(1-2):171–179. doi: 10.1007/s11010-017-3047-4.
10. Boks S.S., Vroegindewij D., Koes B.W., Hunink M.G.M., Bierma-Zeinstra S.M.A. Follow-up of occult bone lesions detected at MR imaging: Systematic review. *Radiology*. 2006;238:853–862. doi: 10.1148/radiol.2382050062.
11. Zanetti M., Bruder E., Romero J., Hodler J. Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: Correlation between MR imaging and histological findings. *Radiology*. 2000;215:835–840. doi: 10.1148/radiology.215.3.r00jn05835.
12. Felson D.T., McLaughlin S., Goggins J., LaValley M.P., Gale M.E., Totterman S., et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med*. 2003;139:330–336. doi: 10.7326/0003-4819-139-5_part_1-200309020-00008.
13. Hunter DJ, Zhang Y, Niu J, Goggins J, Amin Sh, LaValley M.P., et al. Increase in bone marrow lesions associated with cartilage loss. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1529–1535. doi: 10.1002/art.21789.
14. Link T., Steinbach L., Ghosh S., Ries M., Ying Lu, Lane N., Majumdar Sh. Osteoarthritis: MR imaging findings in different stages of disease and correlation with clinical findings. *Radiology*. 2003;226:373–381. Available at: doi: 10.1148/radiol.2262012190.
15. Kornaat P.R., Bloem J.L., Ceulemans R.T., Riyazi N., Rosendaal F.R., Nelissen R.G. Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology*. 2006;239:811–817. doi: 10.1148/radiol.2393050253.
16. Aigner N., Meizer R., Meraner D., Becker S., Radda C., Landsiedl F. Tapping test in patients with painful bone marrow edema of the knee. *Clin J Pain*. 2008;24(2):131–134. doi: 00002508-200802000-00007.
17. Bergman A.G., Willen H.K., Lindstrand A.L., Pettersson H.T. Osteoarthritis of the knee; correlation of subchondral MR signal abnormalities with histopathologic and radiographic features. *Skelet Radiol*. 1994;23(6):445–448. doi: 10.1007/BF00204605.
18. Thiryayi W.A., Thiryayi S.A., Freemont A.J. Histopathological perspective on bone marrow oedema reactive bone change and haemorrhage. *Eur J Radiol*. 2008;67(1):62–67. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.01.056.
19. Starr A.M., Wessely M.A., Albastaki U., Pierre-Jerome C., Kettner N.W. Bone marrow edema: pathophysiology, differential diagnosis, and imaging. *Acta Radiol*. 2008;49(7):771–786. doi: 10.1080/02841850802161023.
20. Klement M.R., Sharkey P.F. The Significance of Osteoarthritis-associated Bone Marrow Lesions in the Knee. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019;27(20):752–759. doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00267.
21. Crema M.D., Roemer F.W., Zhu Y., Marra M.D., Niu J, Zhang Y, et al. Subchondral cystlike lesions develop longitudinally in areas of bone marrow edema-like lesions in patients with or at risk for knee osteoarthritis: detection with MR imaging – the MOST study. *Radiology*. 2010;256(3):855–862. doi: 10.1148/radiol.10091467.
22. Scher C., Craig J., Nelson F. Bone marrow edema in the knee in osteoarthrosis and association with total knee arthroplasty with a three-year follow-up. *Skeletal Radiol*. 2008;37(7):609–617. doi: 10.1007/s00256-008-0504-x.
23. Garner P, Peterfy C., Zaim S., Schoenharting M. Bone marrow abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with type II collagen degradation in knee osteoarthritis: a three-month longitudinal study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2822–2829. doi: 10.1002/art.21366.
24. Perry T.A., Parkes M.J., Hodgson R., Felson D.T., O'Neill T.W., Arden N.K. Effect of Vitamin D supplementation on synovial tissue volume and subchondral bone marrow lesion volume in symptomatic knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):76. doi: 10.1186/s12891-019-2424-4.
25. Laslett L.L., Doré D.A., Quinn S.J., Boon P., Ryan E., Winzenberg T.M., Jones G. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71:1322–1328. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200970.
26. Varenna M., Zucchi F., Failoni S., Becciolini A., Berruto M. Intravenous neridronate in the treatment of acute painful knee osteoarthritis: a randomized controlled study. *Rheumatology*. 2015;54(10):1826–1832. doi: 10.1093/rheumatology/kev123.
27. Cai G., Laslett L.L., Aitken D., Cicuttini F., March L., Hill C., Winzenberg T., Jones G. Zoledronic acid plus methylprednisolone versus zoledronic acid or placebo in symptomatic knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Ther Adv*

- Musculoskelet Dis.* 2019;11:1759720X19880054. DOI: 10.1177/1759720X19880054.
28. Kraenzlin M.E., Graf C., Meier C., Kraenzlin C., Friedrich N.F. Possible beneficial effect of bisphosphonates in osteonecrosis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;18(12):1638–1644. doi: 10.1007/s00167-010-1106-4.
 29. Meier C., Kraenzlin C., Friederich N.F., Wischer T., Grize L., Meier C.R., Kraenzlin M.E. Effect of ibandronate on spontaneous osteonecrosis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int.* 2014;25(1):359–366. doi: 10.1007/s00198-013-2581-5.
 30. Mayerhoefer M.E., Kramer J., Breitenseher M.J., Norden C., Vakil-Adli A., Hofmann S., Meizer R., et al. MRI-demonstrated outcome of subchondral stress fractures of the knee after treatment with iloprost or tramadol: observations in 14 patients. *Clin J Sport Med.* 2008;18(4):358–362. doi: 10.1097/JSM.0b013e31817f3e1c.
 31. Baier C., Schaumburger J., Gotz J., Heers G., Schmidt T., Grifka J., Beckmann J. Bisphosphonates or prostacyclin in the treatment of bone-marrow oedema syndrome of the knee and foot. *Rheumatol Int.* 2013;33(6):1397–1402. DOI: 10.1007/s00296-012-2584-0.
 32. Kumagai K., Shirabe S., Miyata N., Murata M., Yamauchi A., Kataoka Y., Niwa M. Sodium pentosan polysulfate resulted in cartilage improvement in knee osteoarthritis – an open clinical trial. *BMC Clin Pharmacol.* 2010;10:7. doi: 10.1186/1472-6904-10-7.
 33. Ghosh P., Edelman J., March L., Smith M. Effects of pentosan polysulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2005;66(6):552–571. doi: 10.1016/j.curtheres.2005.12.012.
 34. Sampson M.J., Kabbani M., Krishnan R., Nganga M., Theodoulou A., Krishnan J. Improved clinical outcome measures of knee pain and function with concurrent resolution of subchondral Bone Marrow Edema Lesion and joint effusion in an osteoarthritic patient following Pentosan Polysulphate Sodium treatment: a case report. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):396. doi: 10.1186/s12891-017-1754-3.
 35. Sunaga T., Oh N., Hosoya K., Takagi S., Okumura M. Inhibitory effects of pentosan polysulfate sodium on MAP-kinase pathway and NF-kappaB nuclear translocation in canine chondrocytes in vitro. *J Vet Med Sci.* 2012;74(6):707–711. doi: 10.1292/jvms.11-0511.
 36. Troeberg L., Mulloy B., Ghosh P., Lee M.H., Murphy G., Nagase H. Pentosan polysulfate increases affinity between ADAMTS-5 and TIMP-3 through formation of an electrostatically driven trimolecular complex. *Biochem J.* 2012;443(1):307–315. doi: 10.1042/BJ20112159.
 37. Ghosh P., Cheras P.A. Vascular mechanisms in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2001;15(5):693–709. doi: 10.1053/berh.2001.0188.
 38. Ghosh P. The pathobiology of osteoarthritis and the rationale for the use of pentosan polysulfate for its treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;28(4):211–267. doi: 10.1016/S0049-0172(99)80021-3.
 39. Nielsen F.K., Boesen M., Jurik A.G., Bliddal H., Nybing J.D., Ellegaard K., et al. The effect of intra-articular glucocorticosteroids and exercise on symptoms and bone marrow lesions in kneeosteoarthritis: a secondary analysis of results from a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(7):895–902. doi: 10.1016/j.joca.2018.02.900.
 40. McAlindon T.E., LaValley M.P., Harvey W.F., Price L.L., Driban J.B., Zhang M., Ward R.J. Effect of intraarticular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317(19):1967–1975. doi: 10.1001/jama.2017.5283.
 41. Wildi L.M., Raynauld J., Martel-Pelletier J., Beaulieu A., Besette L., Morin F., et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2011;70(6):982–989. doi: 10.1136/ard.2010.140848.

Информация об авторах:

Снигирева Анна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с профпатологией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: n0613@yandex.ru

Носков Сергей Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с профпатологией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: noskov03@gmail.com

Максимов Максим Леонидович, д.м.н., главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Information about the authors:

Anna V. Snigireva, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with Occupational Pathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, Russia, 150000; e-mail: n0613@yandex.ru

Sergey M. Noskov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with Occupational Pathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, Russia, 150000; e-mail: noskov03@gmail.com

Maxim L. Maksimov, Dr. of Sci. (Med.), Chief Freelance Specialist Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of the Kazan State Medical Academy, a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, Musthari St., Kazan, 420012, Russia; Professor, Department of Pharmacology, Paediatric Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: maksim_maksimov@mail.ru