

На правах рукописи

МАКАРОВА

Мария Васильевна

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ И
РАДИОТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ
РАННИХ СТАДИЙ**

Специальность 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Обнинск, 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «СГМУ» (г. Архангельск) МЗ РФ)

Научный консультант:

Вальков Михаил Юрьевич - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Трофимова Татьяна Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры рентгенологии и радиологии, главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Северо-Западного федерального округа;

Масленникова Анна Владимировна - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики;

Паньшин Георгий Александрович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний и радиотерапии.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «26» июля 2022 года в 11.00 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.047.03 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, дом 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (249036, г. Обнинск Калужской области, ул. Королёва, дом 4) и на сайте <https://nmirc.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Гуменецкая Юлия Васильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Остеоартрит (ОА) наиболее распространенная ревматологическая патология. В Российской Федерации (РФ) в 2009 году было официально зарегистрировано 2,9 млн случаев ОА, а в 2013 году – уже 4,6 млн населения (Кашеварова Н.Г., 2016). Ежегодно в России впервые выявляется более 600 тыс. случаев ОА (Балабанова Р.М., 2019). Социальная значимость заболевания определяется его необратимым прогрессированием и высокой частотой инвалидизации: в 2012 году инвалидность впервые установлена у 12,3% больных с ОА (Кабалык М. А., 2014).

Гонартрозы в общей структуре суставной патологии занимают первое место – до 68% всех случаев ОА (Hilgsmann M. et al., 2013) и второе – по срокам временной и стойкой утраты трудоспособности (Vos T., Flaxman A.D., 2010, Портянникова О.О., 2019). Современная терапия ОА 0-2 стадий направлена на купирование болевого синдрома. Для этого назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), однако вопрос об их безопасности открыт ввиду высокого риска развития осложнений, в том числе смертельно опасных (Honvo G., Leclercq V., 2019). В стандарты лечения ОА (European League Against Rheumatism – EULAR, Национальное руководство по ревматологии в России) входят симптоматические препараты замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis – SYSADOA), стимулирующие репарацию хрящевой ткани (Geenen R. Et al., 2018) и опосредованно снижающие уровень болевого синдрома при ОА (Houpt J.B. et al., 1999, Herrero-Beaumont G., 2007).

Альтернативным неинвазивным методом лечения ОА является ортовольтная рентгенотерапия (ОВРТ), которая показала свою эффективность и безопасность в ряде нерандомизированных исследований, причем эффект от ОВРТ сохраняется в течение нескольких месяцев и даже лет (Паньшин Г.А., Кандакова Е.Ю., 2017, Mueske R. et al, 2010). В основе патогенетического механизма рентгенотерапии лежит антипролиферативное,

противовоспалительное, анальгетическое и десенсибилизирующее воздействие (Hildebrandt G., Maggiorella L., 2002). Однако ОВРТ нет в современных стандартах лечения ОА, главным образом, в связи с недостатком доказательств ее эффективности (Наумов А.В., Алексеева Л.И., 2016) и тем, что используется ОВРТ – технологически устаревший метод.

До настоящего времени в стандарты обследования пациентов с ОА входит только рентгенография, а более чувствительные методы диагностики, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) упомянуты только как вспомогательные методики визуализации (Котов М.А., 2017). В литературе обсуждается вопрос о возможных изменениях по данным УЗИ и/или МРТ, которые могли бы предсказывать тяжесть течения заболевания, так называемые предикторы (Ayrat X., 2005, Кашеварова Н.Г., 2018). Однако, до настоящего времени нет единства во мнениях исследователей.

Степень разработанности темы исследования

В отечественной литературе часто можно встретить понятие «недоучет» количества случаев ОА, которое связано с несовершенством регистрации данных ежегодных статистических отчетов (Лила А. М., 2018). Процедура сбора данных для официальной статистики не подвергалась критическому анализу, требует детальной оценки с проведением дополнительных исследований и альтернативных статистических методов. До настоящего времени не было проведено исследований, направленных на количественную оценку доли «недоучтённых» пациентов и сравнение полученных результатов с данными официальной статистики.

В отечественных стандартах первичной диагностики (стадирования) ОА коленного сустава входит только рентгенография, при подозрении на синовит – ультразвуковое исследование, четко изложенного алгоритма диагностики не предложено, более чувствительные методы диагностики относят к дополнительным и необязательным для проведения (Alekseeva L.I.,

2018). Однако заболевание развивается задолго до появления рентгенологических изменений, которые можно выявить при более точных методах визуализации, например, МРТ. Но интерпретация результатов данных МР-протоколов может отличаться у различных исследователей, для этого необходимо внедрять в практику унифицированные алгоритмы оценки сустава как целого органа. В ряде стран такие протоколы уже применяют применяются не только для научных целей, но и в рутинной практике (Roos E.M., 2003, Felson D.T., 2010), в России этот подход пока не используют.

Рекомендованные международными и отечественными организациями многоступенчатые схемы терапии ОА часто не приносят положительного эффекта, частота инвалидизации на поздних стадиях заболевания составляет 16,6% (Балабанова Р.М., 2018). Радиотерапия, в частности, ортовольтная рентгенотерапия в ряде нерандомизированных исследований показала высокую эффективность в лечении ОА (Оливер М., Зуенкова Ю.А., 2019), рекомендована к применению в Германии (Deloch L., Ruckert M., 2018). Более широкое ее внедрение в клиническую практику возможно при наличии доказательств из рандомизированных исследований, которые до настоящего момента довольно редки (Hochberg M.C., 2019).

Цель исследования: провести многомерный анализ лучевой диагностики и лучевой терапии остеоартрита коленного сустава ранних стадий, а также особенностей его регистрации на модели Архангельской области и предложить научно-обоснованные пути их усовершенствования.

Задачи исследования

1. Оценить динамику показателей заболеваемости ОА в России, Северо-Западном Федеральном округе (СЗФО) и Архангельской области (АО).
2. Изучить особенности регистрации ОА коленного сустава (КС) на основе подробных персонализированных отчетов по обращаемости в клинических учреждениях г. Архангельска.

3. Оценить непосредственную и отдаленную клиническую эффективность лучевой терапии ОА коленного сустава в рамках открытого проспективного рандомизированного исследования по критериям оценки выраженности болевого синдрома (БС), утренней скованности (УС), функциональной недостаточности сустава (ФНС), а также на основании динамики картины магнитно-резонансной томографии.
4. Оценить качество жизни (КЖ) больных ОА коленного сустава, в зависимости от вида лечения в краткосрочной и долгосрочной перспективе.
5. Разработать концепцию пространственной конфигурации дозы для трехмерной конформной радиотерапии в лечении ОА коленного сустава.
6. Провести сравнительный анализ диагностической эффективности методов рентгенографии, УЗИ и МРТ в оценке исходного состояния коленного сустава и динамики патологических изменений после завершения лучевой терапии.
7. На основании анализа данных МРТ и УЗИ установить предикторы перехода рентгенологически нулевой стадии ОА коленного сустава в рентгенопозитивную.
8. Разработать и предложить научно-обоснованный алгоритм диагностики и лечения ОА КС.

Научная новизна

Впервые с помощью современных статистических инструментов оценена динамика эпидемиологических показателей остеоартрита для Архангельской области и проведена их сравнительная оценка с таковыми для Северо-Западного Федерального округа и РФ в целом; установлено, что существующая система регистрации по обращению приводит к существенной недооценке распространенности ОА. Проведен критический анализ процедуры регистрации ОА на модели отдельных лечебно-

профилактических учреждений г. Архангельска, предложены меры по улучшению регистрации.

Впервые в рамках рандомизированного исследования на основании динамики тяжести болевого синдрома, утренней скованности и нарушения функции сустава проведена оценка эффективности ОБРТ при остеоартрите коленного сустава в сравнении со стандартными методиками лечения гонартритов. Впервые с использованием стандартизованных анкет оценено качество жизни пациентов, получавших радиотерапию в сравнении с больными, получавшими стандартные методы лечения гонартритов. Разработаны дозиметрические предпосылки применения трехмерной конформной лучевой терапии в лечении болевого синдрома при ОА коленного сустава.

На основании данных ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии установлены предикторы неблагоприятного течения раннего ОА коленного сустава.

Теоретическая и практическая значимость

Сегментированный анализ первичной и общей заболеваемости ОА в рамках исследования показал его существенную, наиболее вероятно, более чем в два раза, недооценку распространенности в АО и Российской Федерации. На его основании предложено создание регистра ОА, а также проведение регулярных поперечных эпидемиологических исследований для определения его истинной распространенности и планирования лечебно-диагностических мероприятий в масштабах АО и на Федеральном уровне.

В рамках рандомизированного исследования высокой степени доказательности установлено, что добавление радиотерапии малыми дозами к стандартным методам лечения ОА коленного сустава клинически эффективно и безопасно, такой подход к лечению позволит включить лучевую терапию в число рекомендованных в РФ. При этом целесообразно использование новых трехмерных конформных методик облучения,

позволяющих без снижения эффекта обеспечить снижение лучевой нагрузки на непораженные ткани.

Установлено, что методы УЗИ и МРТ позволяют в 78% и 100% случаев определить признаки ОА в отсутствие рентгенологических проявлений. Эти методы визуализации до 100% позволяют диагностировать синовит, который является не только маркером активности процесса, но и предиктором перехода ОА в более выраженную стадию (для МРТ). Обосновано введение обоих методов в первичную диагностику ОА КС.

Методология и методы исследования

Методология данного исследования базируется на концепциях о существовании факторов риска прогрессирования ОА и разработке методик лечения гонартрозов, позволяющих контролировать это заболевание путем воздействия на ткани-мишени сустава. Согласно современным представлениям о патофизиологии течения ОА, дебют заболевания происходит при развитии воспалительного процесса в суставе, который со временем вовлекает все структурные компоненты сустава, разрушая его. Используемые в работе методические подходы к поиску прогностических критериев прогрессирования ОА основаны на применении более чувствительных методов визуализации, превосходящих классическую рентгенографию, к которым относится МРТ.

Для реализации поставленной задачи по оценке эффективности ОВРТ было проведено открытое проспективное рандомизированное исследование, включающего анализ данных 292 пациентов с 0-2 стадиями ОА коленного сустава, разделённых на две группы. В исследовании применяли методы оценки состояния пациентов, рекомендованные Международными и Российскими профессиональными сообществами (оценка болевого синдрома, качества жизни), также анализ эффективности лечения был подтвержден современными методами визуализации (рентгенография, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография), объективных изменений в

суставе, а также КЖ больных для оценки эффективности лучевого лечения ОА коленного сустава.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Динамика первичной и общей заболеваемости ОА в Архангельской области, Северо-Западном Федеральном округе и Российской Федерации в целом возрастает, но изменения трендов дисконкордантны и не являются отражением изменений практики регистрации, а уровень этих эпидемиологических показателей существенно занижен вследствие недостатков регистрации заболевания.

2. Ортовольтная радиотерапия в дозе 5 Гр за 10 фракций, подведенных в течение 3 недель, в сочетании с SYSADOA статистически значимо снижает степень тяжести болевого синдрома, утренней скованности и нарушения функции коленного сустава, а также улучшает качество жизни при первичном ОА 0–2-й степени на протяжении, как минимум трех лет, по сравнению со стандартной терапией.

3. Трехмерная конформная лучевая терапия позволяет существенно улучшить распределение дозы в облучаемом объеме коленного сустава при ОА, а также уменьшить объем облучаемых здоровых тканей, что позволяет рекомендовать этот метод, как альтернативу ОБРТ.

4. Применение радиотерапии на ранних стадиях ОА способно улучшить качество жизни пациентов, в первую очередь, за счет снижения уровня болевого синдрома, а эффект от полученной терапии сохраняется как минимум в течение трех лет.

5. Наиболее эффективным методом первичного стадирования и прогнозирования течения раннего ОА коленного сустава является МРТ, которая должна быть включена в стандарты обследования наряду с классической рентгенографией и УЗИ.

6. Среди всех патологических проявлений ОА основным значимым предиктором прогрессирования гонартрита рентгенологически нулевой

стадии в рентгенопозитивную по данным МРТ является синовит.

Степень достоверности результатов

Представленные к защите результаты диссертационной работы являются подлинными и оригинальными. Проверка первичной документации была проведена комиссией ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №74 от 09 сентября 2021 года). Достоверность результатов основана на достаточном расчетном объеме выборки, а также в связи с применением рандомизации при наборе пациентов в группы. Оценку результатов лечения проводили по валидизированным международным критериям с использованием алгофункциональных шкал, а также с использованием данных рентгенографии, УЗИ и МРТ для каждого случая ОА коленного сустава. Доказательством достоверности полученных результатов было получение однородных данных, измеренных различными современными методами оценки. В работе принят 95% уровень значимости различий, что также соответствует общепринятому стандарту и обеспечивает необходимую степень достоверности полученных результатов. Положения, выносимые на защиту, основаны на результатах собственных исследований, имеют достаточную доказательную базу.

Апробация работы

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на III Архангельской международной медицинской научной конференции молодых ученых и студентов (Архангельск, 2010 г.); RUSSCO (конгресс профессиональных сообществ ECCO-ESMO-ESTRO) (Амстердам, 2013 г.); Невском радиологическом форуме (Санкт Петербург, 2013 г.); Конгрессе Российской ассоциации радиологов «Лучевая диагностика и терапия в реализации национальных проектов» (Москва, 2013 г.); VII Архангельской международной медицинской научной конференции молодых ученых и студентов (Архангельск, 2014 г.); I научно-практической конференции

пользователей Xstrahl «Современные методы лечения и применение в клинической практике рентгенотерапевтических систем» (Москва, 2014 г.); II Всероссийской научной интернет-конференции с международным участием «Вопросы клинической психологии» (Казань, 2014 г.); Конгрессе Российской ассоциации радиологов (Москва, 2014 г.); Конгрессе Российской ассоциации радиологов (Москва, 2015 г.); VIII Международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий» (Белгород, 2015 г.); II Петербургском онкологическом форуме (Санкт-Петербург, 2016 г.); Юбилейном конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2016 г.); XLV Ломоносовских чтениях «М. В. Ломоносов и традиции Арктической медицины» (Архангельск, 2016 г.); XI всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2017» (Москва, 2017 г.); Итоговой научной сессии СГМУ «Идеи М. В. Ломоносова для развития современной медицинской науки» в рамках XLIX Ломоносовских чтений (Архангельск, 2020 г.); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2021 г.); IV Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (Санкт-Петербург, 2021 г.); XV юбилейном всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология» (Красногорск, 2021 г.); Российский диагностический саммит Итоговой конференции МРО (Москва, 2021 г.).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России 17 сентября 2021 года, протокол № 4.

По теме диссертации опубликовано 36 научных работ, включая 16 публикаций в рецензируемых изданиях; два патента на изобретение; три руководства для врачей. Результаты исследования внедрены в работу отделения лучевой диагностики и отделение КТ и МРТ ГБУЗ Архангельской

области «Первая городская клиническая больница им Е. Е. Волосевич», отделение лучевой диагностики ГБУЗ АО «Архангельская городская клиническая больница №4».

Личный вклад автора

Состоит в изучении и анализе научной литературы по исследуемой теме, представлении результатов в виде литературного обзора, формулировке задач исследования согласно анализу результатов международных и отечественных исследований, определении материалов и методов, разработаны критерии включения и исключения, подготовлен протокол исследования. При непосредственном участии автора была проведена процедура рандомизации, внесение обезличенных результатов в базу и последующая статистическая обработка полученных результатов. Также лично проведены курсы ортовольтной рентгенотерапии пациентам. При непосредственном участии автора проведен анализ всех методов визуализации: рентгенограмм, протоколов МРТ по методике Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS), УЗИ коленных суставов. Автором также был проведен анализ медицинской документации, алгофункциональных шкал (ВАШ, WOMAC), а также анкет по оценке качества жизни (Short form 36 items, SF-36). На основе полученных данных автором лично были сформулированы научные положения и выводы, проведен их анализ и обсуждение. Все публикации и доклады, а также предложения в отечественные рекомендации по диагностике и лечению ОА подготовлены автором лично.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 204 страницах текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результатов собственных исследований, заключение, выводы, список литературы, состоящий из 425 источников, в том числе 108 отечественных и 317 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 41 рисунком, содержит 30 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Общая характеристика клинического материала

Объектом исследования на *первом этапе* служили официально опубликованные временные ряды первичной и общей заболеваемости ОА в России, СЗФО и АО в период с 1994 по 2018 гг. В качестве метода анализа временных рядов применяли сегментированную регрессию. Продолжение эпидемиологического исследования заключалось в изучении особенностей регистрации ОА КС на уровне пяти городских поликлиник г. Архангельска (Архангельские городские поликлиники №1, 2, 4 - АГКП1, 2, 4; поликлиника первой городской больницы – ГКБ1, Приморская центральная районная больница – ПрЦРБ), для этого проводили оценку уровней первичной и общей заболеваемости по обращаемости на сплошной когорте больных в период между 2015-2018 гг., всего 3278 наблюдений.

Статистическая обработка: временные тренды оценивали при сегментированном анализе (Joinpoint Regression Program, v. 4.7.0.0), первичную и общую заболеваемость в Excel Microsoft Office, 2016.

На *втором этапе* изучали больных, проходивших обследование и лечение в медицинских учреждениях г. Архангельска в период с 10.2012 по 10.2014 г., которые были разделены на две группы путем рандомизации с применением блоков нефиксированного размера.

В исследование включали больных, соответствующих следующим *критериям отбора*: наличие первичного моноартроза (Altman, 1995); рентгенологическое подтверждение диагноза с определением стадии по Kellgren-Lawrence (0–2-я стадия); возраст старше 30 лет; неметастатическое поражение кости/сустава (у онкологических больных); компенсированность функции основных внутренних органов; исходный уровень болевого синдрома 30 мм и более по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Критерии исключения: посттравматический ОА; системные

ревматологические заболевания; воспалительные заболевания суставов; протезирование коленного сустава в анамнезе; обострение язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки; выраженные нарушения функции печени и почек; системная и внутрисуставная терапия кортикостероидами на протяжении последних 6 мес.; острые коронарные синдромы, острое нарушение мозгового кровообращения в течение последнего года; хронический болевой синдром, не связанные с ОА; резко выраженные функциональные нарушения сустава; отказ пациента от исследования.

Изначально отобрано 300 человек с ОА, было восемь пациентов, в исследование вошло 292 пациента (*по 146 в каждой группе*) рис. 1.

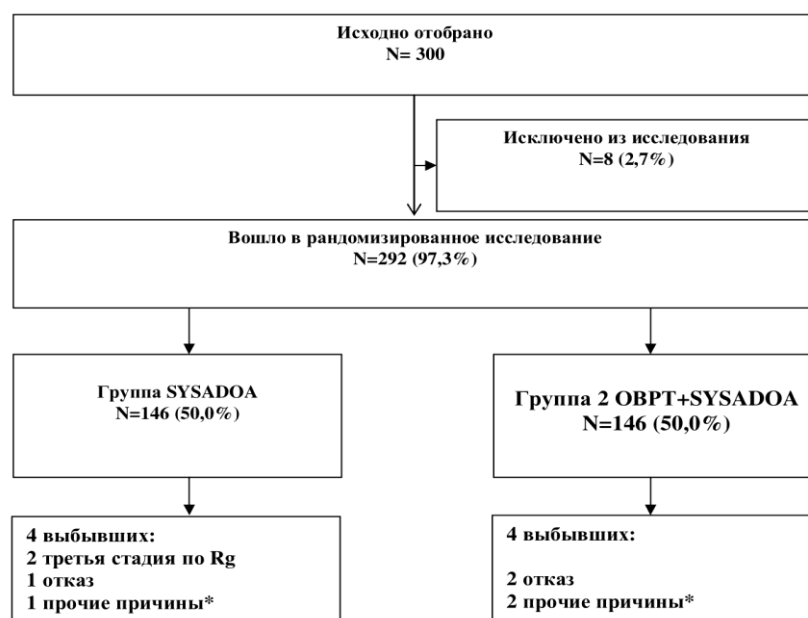


Рис. 1. Схема отбора пациентов в группы рандомизированного исследования. *Примечание.* * прочее – группа SYSADOA – внутрисуставной перелома по МРТ, группа ОБПТ + SYSADOA посттравматические повреждения, неизвестные ранее до начала исследования обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта у 1 пациента первой группы и 4 второй, со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда) 1 пациент в первой группе, инсульт у 1 пациента во второй группе.

Оценивали уровни БС по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и Western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) A, УС (WOMAC B), функциональную недостаточность суставов (WOMAC C). Качество жизни больных ОА оценивали с помощью анкеты SF-36. Оценку результатов проводили в пяти временных точках: до начала лечения, после окончания лечения, через 6, 12 и 36 мес. Статистически значимых различий

между группами по исходным характеристикам не обнаружено (таблица 1).

Таблица 1

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов	SYSADOA	OBPT+ SYSADOA	p
Возраст	39,8 (37,7-41,9)	37,3 (35,1-39,4)	0,103
Женщины абс., (%)	77 (52,7)	64 (43,8)	0,274
Мужчины абс., (%)	69 (47,3)	82 (56,2)	
Индекс массы тела	26,6 (25,8-27,5)	27,0 (25,9-28,2)	0,667
Длительность симптомов ОА, мес.	9,2 (8,1-10,4)	9,7 (8,8-10,6)	0,068
Исходный болевой синдром, ВАШ, мм	55,7 (52,7-58,8)	57,1 (54,7-59,9)	0,574
WOMAC A	55,8 (52,8-58,8)	57,6 (54,9-60,3)	0,566
WOMAC B	50,6 (47,9-53,3)	50,1 (47,4-52,8)	0,643
WOMAC C	51,7 (48,6-54,9)	52,9 (50,2-55,7)	0,679
Физическое функционирование, PF	50,6 (48,0-53,2)	47,3 (44,8-49,9)	0,074
Ролевое функционирование, RP	50,5 (48,3-52,9)	52,4 (50,2-54,7)	0,240
Физическая боль, BP	50,6 (47,9-53,3)	51,2 (48,7-53,6)	0,761
Общее восприятие здоровья, GH	37,8 (34,6-41,0)	35,2 (32,1-38,2)	0,234
Жизненная активность, VT	50,4 (48,2-55,0)	50,1 (48,6-54,8)	0,739
Социальное функционирование, SF	51,9 (50,9-57,2)	54,5 (52,8-57,8)	0,545
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, RE	47,8 (46,4-52,8)	47,6 (47,4-53,2)	0,970
Психическое здоровье, MH	39,7 (38,3-43,1)	37,0 (36,7-40,8)	0,221

Примечание. В скобках указано процентное соотношение для порядковых переменных и диапазон 95% доверительного интервала для непрерывных переменных. ОА – остеоартрит, ВАШ – визуально-аналоговая шкала, WOMAC – Western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index, SYSADOA – Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, OBPT – ортовольтная рентгенотерапия.

Каждому пациенту проводили инструментальную оценку состояния коленного сустава (цифровая рентгенография в двух проекциях, УЗИ и МРТ) до начала терапии, через 12 и 36 мес.

По *рентгенограммам* оценивали ширину суставной щели медиального и латерального тибеофemorального сочленений, суставные площадки, наличие остеофитов. *Ультразвуковое исследование* проводили линейным датчиком (5-15 МГц) с качественной оценкой остеофитов, деформации суставных поверхностей медиальных отделов коленного сустава, дегенеративные изменения менисков, наличие синовита, состояния гиалинового хряща по двум грациям (0 - отсутствие изменений, 1 - наличие патологических изменений). Количественно оценивали толщину гиалинового хряща. *Магнитно-резонансную томографию* проводили на аппаратах с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл без контрастного усиления, результаты оценивали по протоколу WORMS по 14 параметрам: поражение костного мозга (по типу локального отека, ОКМ), изменение/истончение

субхондральной кости (ИСК), краевые остеофиты, целостность суставного хряща, медиального и латерального менисков, передней и задней крестообразных связок, медиальной и латеральной коллатеральной связок, наличие синовита, внутрисуставных тел, периартикулярных кист, бурсита.

Статистическая обработка: распределение исходных факторов между группами по порядковым переменным при помощи критерия χ^2 с точным критерием Фишера при ожидаемом количестве наблюдений менее 6. Степень тяжести БС по шкалам ВАШ, WOMAC, а также оценки КЖ были приняты как непрерывные, их сравнение в группах ОБРТ и стандартного лечения после теста на нормальность распределения осуществляли с помощью t-теста для независимых выборок, динамику внутри группы – с помощью t-теста для зависимых выборок, либо их непараметрических аналогов – тестов Манна – Уитни и Вилкоксона, соответственно (программный пакет SPSS v17.0).

На *третьем этапе* оценивали: 1. Диагностические возможности УЗИ с референтным методом, в качестве которого была выбрана МРТ. Было отобрано 22 пациента с 0 стадией ОА КС, в анализ вошло *19 пациентов*. *Статистическая обработка:* анализировали четырехпольные таблицы с 95% доверительными интервалами (ДИ) для каждого из показателей с расчетом специфичности, чувствительности, прогностической ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного результата (ПЦОР).

2. МР и УЗ-предикторы перехода рентгенологически нулевой стадии в первую. Для качественных клинически значимых предикторов определяли отношение шансов (ОШ) и границы 95% ДИ, которое должно превышать 1,2 при условии невключения в ДИ единицы. Вероятные *МР-предикторы* и *УЗ-предикторы прогрессирования* ОА определяли у 54 пациентов с рентгенонегативным ОА КС. *Статистическая обработка:* Порядковые переменные сравнивали методом χ^2 , точный критерий Фишера использовали при количестве наблюдений менее 5, непрерывные – непарного критерия

Стьюдента либо непараметрического аналога – критерия Манна-Уитни. Вычисляли отношение шансов (ОШ), площадь под характеристическими кривыми (area under the curve, AUC) в ходе ROC-анализа, оценивали корреляционные связи с помощью коэффициента Пирсона (R), также проводили логистическую регрессию с процедурой пошагового анализа.

Общая характеристика методов лечения

Первая группа получала комбинированный SYSADOA глюкозамина (500 мг) и хондроитина (400 мг) сульфат, по 1 капсуле 3 раза в день в течение 3 недель, с четвертой недели по 1 капсуле 2 раза в день до 12 недель. После перерыва 8 недель повторный курс в том же режиме назначали на 12 недель (Zegels B., Crozes P., 2013).

Вторая группа помимо терапии комбинированным SYSADOA по той же схеме, что и первая, получали ортовольтную рентгенотерапию на аппарате Xstrahl-200 (фильтр 1,0 мм алюминия и 0,45 мм меди, 200 кВ, 15 мА, слой половинного ослабления 1,0 мм меди, площадь аппликатора 10×10 см², расстояние источник–кожа 50 см, разовая очаговая доза 0,45 Гр, всего 10 сеансов с интервалом 48 ч).

Методика планирования облучения пациентов с гонартрозом для линейного ускорителя и сравнение этой методики с ОБРТ по дозиметрическим критериям по распределению дозы: ортовольтного пучка (Xstrahl-200) по двумерному аксиальному плану в области изоцентра с двух тангенциальных полей со стандартным размером поля 10×10 см и мегавольтного пучка (линейный ускоритель ELECTA SYNERGY) энергией 6 МэВ для трехмерной конформной методики облучения с использованием 3- и 6-польной изоцентрических методик облучения.

Результаты исследования

Оценка эпидемиологических показателей остеоартрита

На первом этапе провели оценку эпидемиологических показателей ОА – динамике первичной и общей заболеваемости ОА на популяционном

уровне (в России в целом, СЗФО и в АО) по данным обращаемости за 20 лет.

В течение трех последних десятилетий в РФ и отдельных ее регионах наблюдается неуклонное повышение первичной заболеваемости ОА. Однако этот показатель широко варьирует даже в больших популяциях. Так, в период с 2004 по 2012 г. в РФ и с 2012 по 2016 гг. в АО наблюдалось снижение числа ежегодно выявленных случаев ОА, транслировавшееся в снижение показателей первичной заболеваемости. При этом в анализируемый период во всех определенных для анализа территориях наблюдался довольно стабильный рост общей заболеваемости ОА. Только в 2016 году было зафиксировано снижение количества случаев ОА как по СЗФО, так и в АО при стабильных показателях в целом по России.

Результаты анализа трендов первичной заболеваемости ОА в РФ, СЗФО и АО с помощью сегментированной регрессии приведены на рис. 2а. Анализ показывает существенное несовпадение трендов первичной заболеваемости ОА в РФ, СЗФО и АО. Так, с 2004 по 2008 гг. в РФ, после периода повышения первичной заболеваемости регистрировался ее статистически значимый спад на 6,2% в год, сменившийся резким подъемом с 486,9 до 669,3 на 100 тыс. населения в 2012 г. С этого перелома тренда показатели первичной заболеваемости ОА в РФ растут стабильно на 0,6 % в год. Такие существенные изменения трендов первичной заболеваемости ОА были совсем не характерны для СЗФО, где после некоторых вариаций трендов первичная заболеваемость ОА после того же 2004 г. стабильно росла с 310,5 до 772,9 на 100 тыс. населения в 2018 г. на 5,6% ежегодно. В период после 2004 г. в АО регистрировался рост первичной заболеваемости на 3,5-12,0% в год до 2012 г., затем показатель резко снизился с 834,2 до 623,5 на 100 тыс. населения в 2016 г., после чего последовал настолько же резкий его рост до 827,2 на 100 тыс. населения в 2018 г.

На рис. 2б представлены результаты сегментированного анализа динамики общей заболеваемости ОА в РФ, СЗФО и АО. Во всех территориях

общая заболеваемость росла. Значения этого показателя в 2000 и в 2018 гг. составляли 1427,6 и 3852,5, 3546,0 и 5398,6, 2679,0 и 4490,1 на 100 тыс. населения для РФ, СЗФО, АО, соответственно. При этом, в отличие от первичной заболеваемости, показатель общей заболеваемости ОА варьировал в исследуемый период не столь существенно: ежегодный прирост составляет 3,4-10,5% для всех территорий.

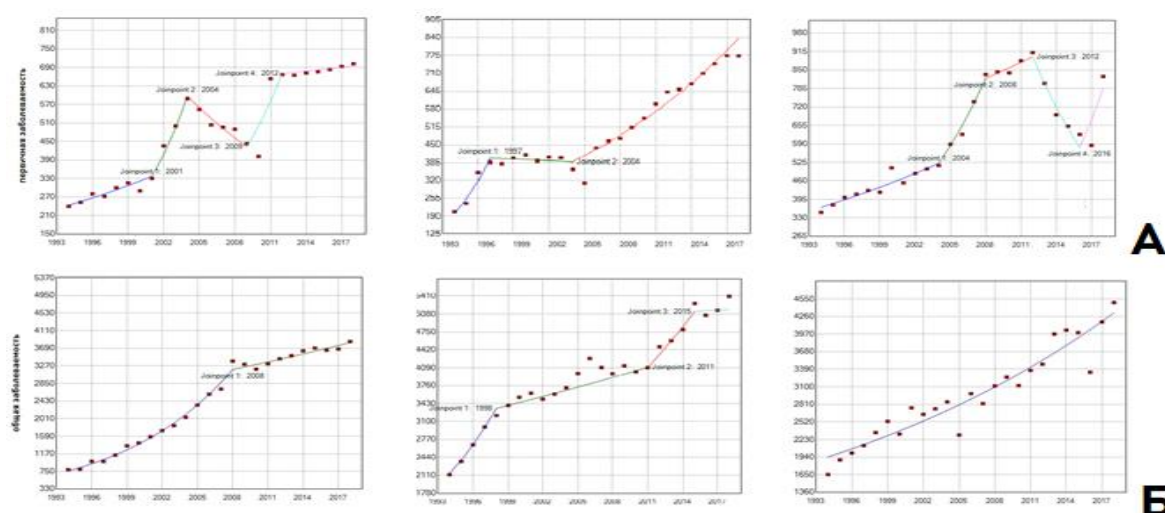


Рис. 2. Динамика первичной (а) и общей (б) заболеваемости остеоартритом за период 1994-2018 гг., сегментированная регрессия, стабильные регрессионные модели. Joinpoint v. 4.7.0.0. (а) Российская Федерация: четыре точки сопряжения, Северо-Западный Федеральный округ: две точки сопряжения, Архангельская область: четыре точки сопряжения. (б) Российская Федерация: одна точка сопряжения, Северо-Западный Федеральный округ: три точки сопряжения, Архангельская область: нет точек сопряжения

В целом наблюдается отсутствие взаимосвязи между трендами первичной и общей заболеваемости внутри территорий. Так, в РФ период с 2004 по 2008 гг., когда первичная заболеваемость ОА резко падала, отмечен стабильным ростом общей заболеваемости с 2041,6 до 3383,3 на 100 тыс. населения, несмотря на то что доля первичной заболеваемости в общей составляет 20-25%. Подобное несоответствие можно отметить и на других анализируемых территориях.

Для поиска возможных причин такой нестабильности эпидемиологических показателей при ОА на федеральном и региональном уровне, было проведено углублённое эпидемиологическое исследование на уровне выбранных поликлиник Архангельска

Эпидемиологическое исследование было проведено на основе

индивидуальных записей первичной и вторичной обращаемости в пяти поликлиниках Архангельска. С целью определения основных закономерностей регистрации ОА, оценивали первичную и общую заболеваемость по обращаемости прикрепленного населения в каждой из поликлиник. Мы предположили, что хаотичное и разнонаправленное изменение трендов происходит из-за изъянов регистрации ОА. За период 2016-2019 гг. в пяти учреждениях здравоохранения зарегистрировано 3279 первичных больных ОА, средний возраст составил 55,9 лет, женщин среди них было 1951 (59%) мужчин 1328 (41%). Среднегодовые уровни первичной и общей заболеваемости ОА прикрепленного населения в пяти поликлиниках варьировали от 1 до 3 на 1000 населения. В большей степени, от 5 до 27 на 1000 населения, были изменчивы уровни общей заболеваемости ОА (рис. 3).

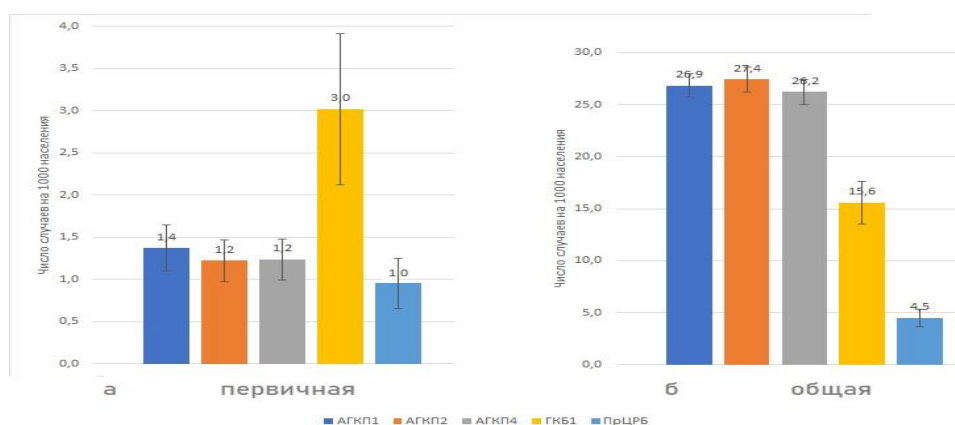


Рис. 3. Первичная (а) и общая (б) заболеваемость остеоартритом коленного сустава в г. Архангельске по месту прикрепления за период 2016-2019 гг.

При анализе распределения населения по возрастным группам, уровни первичной заболеваемости остеоартритом в целом были стабильны начиная с возраста 35 лет, более того, даже снижались у больных старше 45 лет во всех ЛПУ при существенных индивидуальных различиях для отдельных возрастных групп между поликлиниками, достигающих 6-10 раз у больных старше 50 лет. Распределение населения по возрастным группам выявило два основных паттерна. Первый вариант распределения характеризуется относительно высоким уровнем заболеваемости до 70-80 на 1000 населения, начиная с возраста 30-34 года и медленным его снижением в возрасте старше

50 лет (АГКП2 и АГКП4). Второй паттерн показывает сравнительно низкий уровень общей заболеваемости во всех возрастных группах сравнительно с другими учреждениями здравоохранения (пГКБ1 и ПрЦРБ).

В преобладающим большинстве случаев диагноз ОА был установлен участковыми терапевтами - у 2296 (71%) больных, травматологи и хирурги устанавливали диагноз ОА 647 (20%) больным, ревматологи - 302 (9%). Геронтологи, состоящие в штате единственной из поликлиник, ставили диагноз ОА семерым больным. «Потери» за четыре анализируемых года, которые включали в себя смерть пациента, снятие с учета, а также открепление от поликлиники, составили: в АГКП1 – 20%, АГКП2 – 9%, АГКП4 – 6%, ГКБ1-38%, ПрЦРБ-24%.

Обнаружены существенные, в 15 раз, различия в частоте инвалидизации между пациентами, прикрепленными к поликлиникам. Высокому уровню инвалидизации соответствует более частое применение эндопротезирования коленного сустава.

Оценка эффективности лечения остеоартрита коленного сустава в рамках открытого проспективного рандомизированного исследования

Анализ результатов лечения соответствовал международным протоколам Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials /Osteoarthritis Research Society (OMERACT/OARSI). Представлена оценка уровня БС по шкалам ВАШ и WOMAC A (рис. 4), оценены также утренняя скованность и функциональная недостаточность суставов и качество жизни по шкалам WOMAC B, C и анкете SF-36, соответственно.

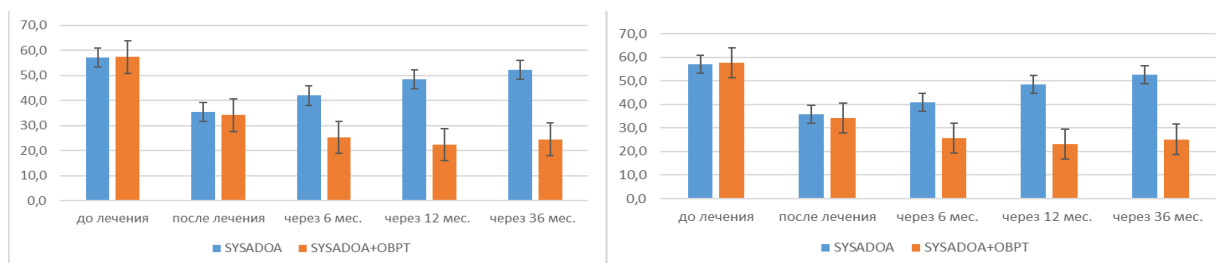


Рис. 4. Динамика снижения уровня болевого синдрома в двух сравниваемых группах по ВАШ (слева) и WOMAC A (справа) с доверительными интервалами.

В обеих группах после окончания курса лечения происходило эффективное значимое снижение уровня болевого синдрома по ВАШ до 36,2 (33,4-39,0) и 33,4 (30,9-35,8) мм. При дальнейшем наблюдении уже к шестому месяцу после завершения курса в группе SYSADOA уровень БС начал постепенно повышаться до 40,4 (36,8-43,9) мм, продолжая нарастать в течение года наблюдения до 46,6 (42,4-50,8) мм, достигнув практически исходных показателей уровня БС к концу третьего года наблюдения в 54,9 (50,3-59,7) мм, $p < 0,0001$. В группе же комбинированного лечения SYSADOA+OBPT уровень БС продолжал значимо снижаться в течение года наблюдения, достигнув минимальных показателей к первому году наблюдения – до 19,2 (16,5-21,8) мм. К третьему году после завершения лечения уровень БС в группе SYSADOA+OBPT оставался на стабильно низком уровне, по ВАШ 21,2 (17,7-24,8) мм, что статистически значимо ниже на уровне $p < 0,0001$, чем в группе SYSADOA к этому времени.

При оценке БС по международно одобренной шкале WOMAC А характер изменений был аналогичным: начиная с полугода после лечения, больные, получавшие рентгенотерапию, меньше страдали от болевого синдрома в коленном суставе. Степень его выраженности через один и три года различалась вдвое (к третьему году после завершения лечения уровень БС в группе OBPT+SYSADOA составил 21,9 (18,3-25,6) мм, что статистически значимо ниже на уровне $p < 0,001$, чем в группе SYSADOA к этой временной отсечке - 53,5 (48,7-58,2) мм, соответственно).

В группе SYSADOA+OBPT доля пациентов со значимым снижением уровня БС более, чем на 20% от исходного, была более 70% на протяжении всего трехлетнего периода наблюдения, что статистически значимо выше в сравнении со стандартными подходами (25,3-38,4%, $p < 0,0001$).

Динамика показателей УС в сравниваемых группах происходила конкордантно изменениям БС в сравниваемых группах (рис. 5). При исходных значениях показателей УС, измеренных по WOMAC В, в группе

SYSADOA в 51 мм происходило их снижение до 33,1 (30,4-35,9) мм, уже к окончанию курса лечения, к шестому месяцу наблюдения длительность УС нарастала до 41,2 (37,7-44,7) и 50,2 (45,7-54,7) мм к третьему году наблюдения. В группе SYSADOA+OBPT показатели УС были статистически значимо более благоприятными, через 6 мес. – 23,6 (21,1-26,1) мм, а к третьему году всего 24,5 (20,6-28,4) мм, $p=-0,004$ и $p<0.001$, соответственно.

Аналогична динамика ФНС КС, измеренной по WOMAC C (рис. 5).

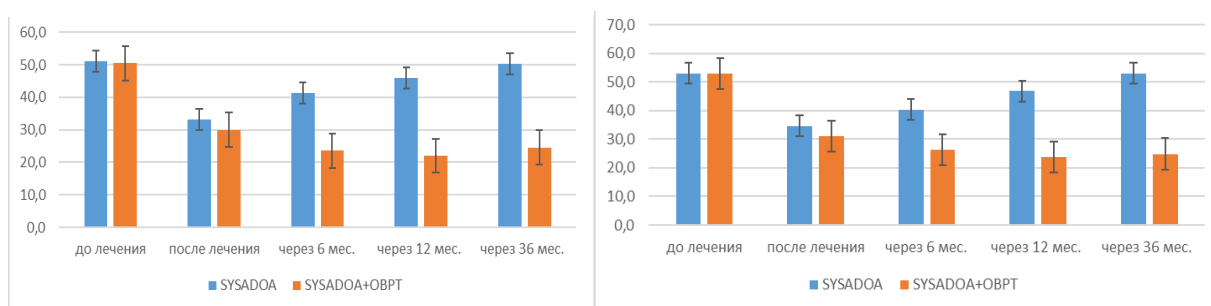


Рис. 5. Динамика снижения утренней скованности WOMAC B (слева) и функциональной недостаточности сустава WOMAC C (справа) в двух сравниваемых группах с доверительными интервалами.

Динамика изменений показателей КЖ больных гонартритом 0-2 стадии по Kellgren-Lawrence, получавших лечение препаратами SYSADOA и в сочетании с ОБРТ, представлена в виде маргинальных средних значений для изучаемых данных физического и ментального здоровья (рис. 6).

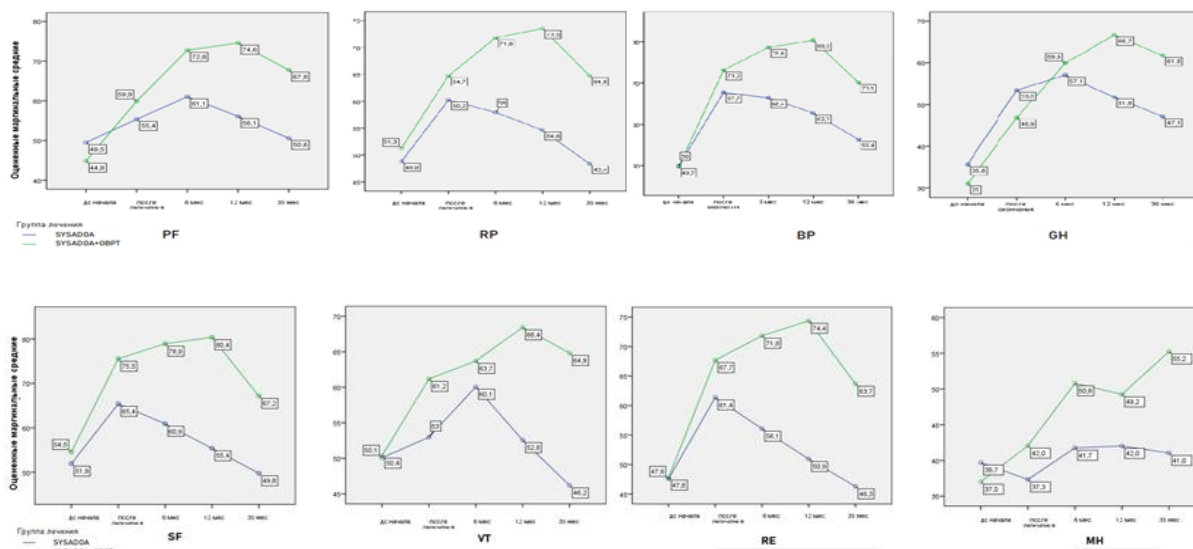


Рис. 6. Динамика показателей качества жизни (КЖ) по шкалам SF-36 А) физической составляющей, где PF - физическое функционирование, RP - ролевое функционирование, BP - физическая боль, GH - общее восприятие здоровья; Б) ментальной составляющей, где SF - социальное функционирование, VT - жизненная активность, RE - ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH - психическое здоровье

Характеристики физической составляющей качества жизни после лечения SYSADOA, либо его сочетания с ОБРТ, менялись по схожему паттерну: КЖ улучшалось к моменту окончания лечения (внутригрупповые оценки RP, BP, PF, GH сравнительно с исходной точкой статистически значимы на уровне $p < 0,0001$), затем происходила стабилизация показателей со снижением к последней временной точке, 36 месяцев. Однако для комбинированного метода лечения ОБРТ+SYSADOA было характерно достижение пика благоприятного эффекта через год после начала лечения, тогда как при использовании SYSADOA показатели физического компонента снижались относительно пиков по окончании лечения (RP, BP), либо через шесть месяцев после лечения (PF, GH) (различия между группами по характеристикам PF, RP, BP, GH статистически значимы при $p < 0,0001$).

Показатели КЖ в группе ОБРТ+SYSADOA после окончания лечения улучшались, достигнув максимума в 12 месяцев для SF, RE и VT и в 36 месяцев для MH. Напротив, у пациентов в группе SYSADOA происходило снижение показателей психического компонента в течение всего трехлетнего периода наблюдения, причем уровни трех из четырех индикаторов к концу третьего года стали ниже, чем до начала лечения. Точечные различия в психическом компоненте, оцениваемом КЖ во все моменты времени после лечения между группами, являются статистически значимыми в пользу группы ОБРТ.

Прогрессирующее течение ОА чаще наблюдали в группе SYSADOA: к концу наблюдения (через три года после завершения курса лечения) у 48 (32,9%) пациентов установлена группа инвалидности, у 42 (28,8%) проведено эндопротезирование, тогда как в группе комбинированного лечения ОБРТ+SYSADOA – только у четырех (2,7%) больных, $p < 0,0001$.

Динамика прогрессирования патологических изменений в хрящах и субхондральных отделах КС по данным МРТ в группе комбинированного лечения была менее выраженной, чем в группе лечения SYSADOA (рис. 7 а,

б). Объективные изменения по данным МРТ, измеренные по методике WORMS были достоверно менее выражены к первому году наблюдения и сохранялись, как минимум, до трех лет после ОБРТ.

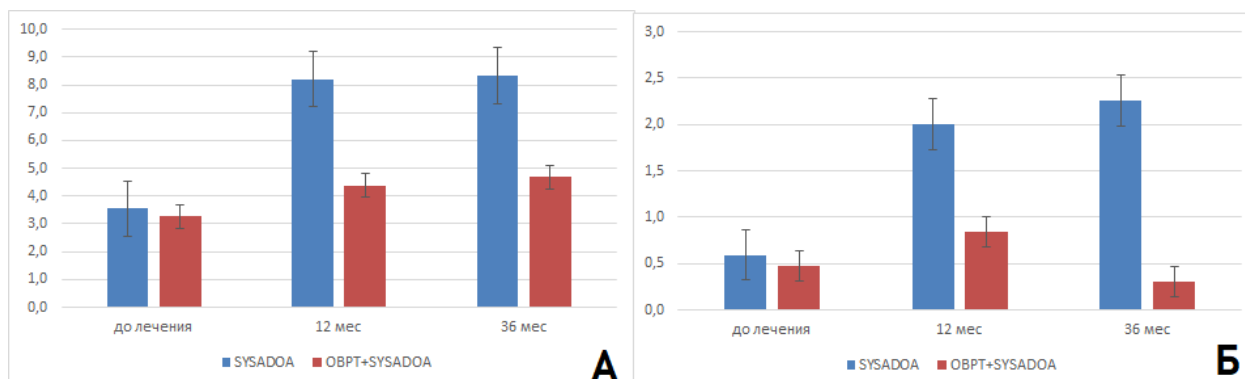


Рис. 7. Динамика прогрессирующей потери хрящевой массы (а) и истончения субхондральных отделов костей (б) по данным МРТ в группе SYSADOA и комбинированного лечения SYSADOA+ОБРТ (оценка по WORMS в условных единицах)

В группе ОБРТ более медленными темпами сравнительно с группой SYSADOA происходило развитие остеофитов и синовита (рис. 8 а, б).

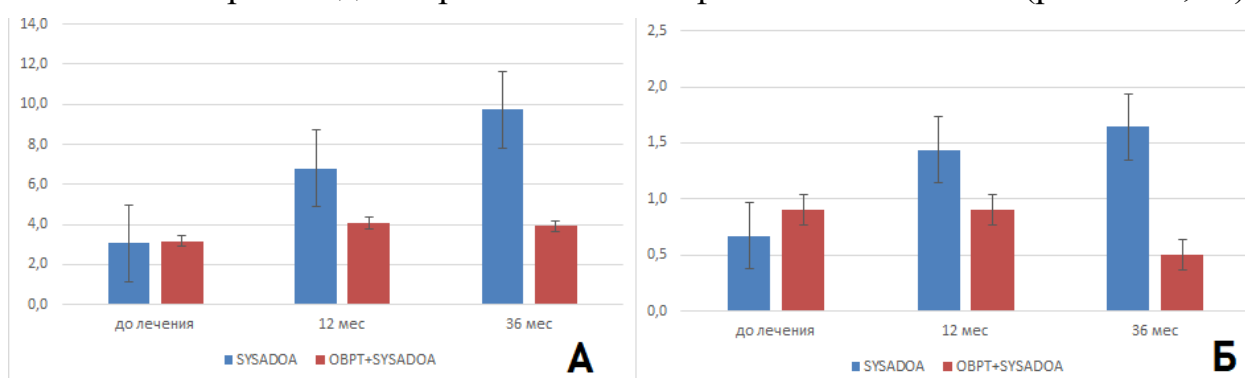


Рис. 8. Динамика формирования остеофитов (а) и прогрессирования синовита (б) по данным МРТ в группе SYSADOA и комбинированного лечения SYSADOA+ОБРТ (оценка по WORMS в условных единицах)

К первому году наблюдения в группе SYSADOA показатель WORMS для остеофитов составил 6,8 (5,5-8,3) против 4,1 (3,4-4,8), $p=0,003$. К третьему году показатели счета были 9,7 (7,3-12,1) vs 3,9 (3,0-2,8), $p<0,0001$. В группе комбинированного лечения степень выраженности синовита снижалась на протяжении трехлетнего периода наблюдения: к первому году показатели составили 1,4 vs 0,9, $p=0,001$, к третьему году различия более выражены: 1,6 vs 0,5, $p<0,0001$.

Дегенеративные изменения менисков к первому году наблюдения у больных в группе SYSADOA стали более выраженными в сравнении с группой комбинированного лечения (1,3 vs 1,1, $p=0,534$), а к третьему году

наблюдения различия между группами достигли статистической значимости (1,4 vs 0,8, $p=0,002$). Однако при оценке изменений связочного аппарата в течение трехлетнего периода наблюдения статистически значимых различий между группами не было выявлено (рис. 9 а, б).

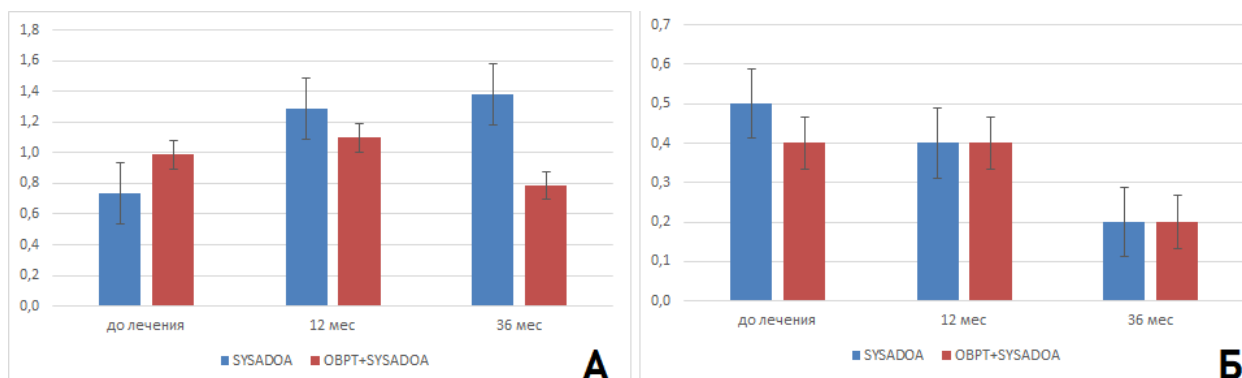


Рис. 9. Динамика изменений менисков (а) и связочного аппарата (б) по данным МРТ в группе SYSADOA и комбинированного лечения SYSADOA+OBPT (оценка по WORMS в условных единицах)

К концу первого года наблюдения в группе комбинированного лечения чаще наблюдали регрессию отека костного мозга (20,0 vs 6,7, $p<0,0001$) и уменьшение количества субхондральных кист (12,7 vs 3,5, $p<0,0001$). Данная тенденция сохранялась на протяжении трехлетнего периода наблюдения – для костного мозга 7,9 vs 0,9, $p<0,0001$ и для субхондральных кист 12,2 vs 2,1, $p<0,0001$, соответственно (рис. 10 а, б).

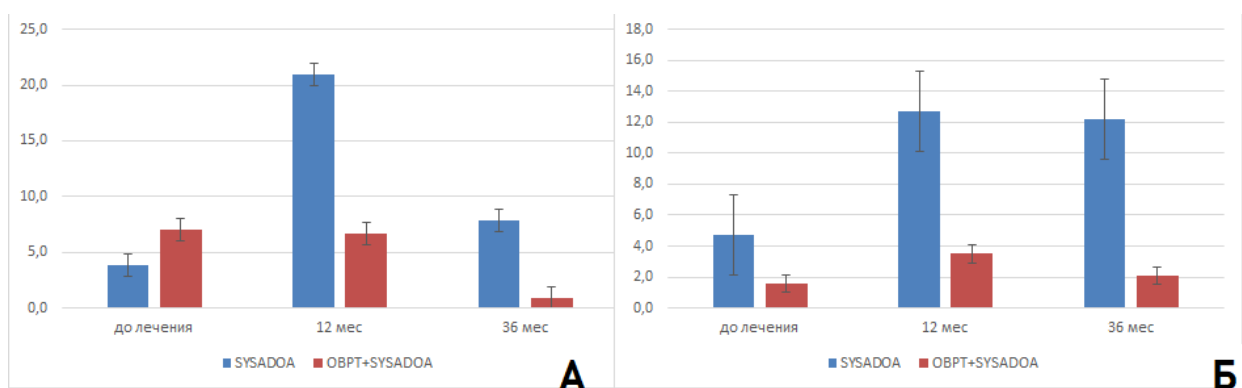


Рис. 10. Динамика регрессии отека костного мозга (а) и возникновения субхондральных кист (б) по данным МРТ в группе SYSADOA и комбинированного лечения SYSADOA+OBPT (оценка по WORMS в условных единицах)

В целом, к третьему году наблюдения статистически значимое более благоприятное состояние коленного сустава при оценке WORMS по МРТ наблюдали у больных, получавших ОБРТ с SYSADOA. Различия с группой стандартного лечения были значимы по критериям толщины гиалинового

хряща (20,7 vs 9,6, $p<0,0001$), наличию субхондральных кист (3,8 vs 0,2; $p<0,0001$) и краевых остеофитов (20,9 vs 9,0; $p<0,0001$), истончению суставных поверхностей (3,7 vs 0,9; $p<0,0001$), дегенеративных изменений со стороны менисков (2,7 vs 1,9; $p=0,009$). Положительный эффект от использования ОВРТ по всем показателям, характеризующим состояние КС, в целом прослеживался при всех исходных стадиях ОА.

Сравнение концепции пространственной конфигурации дозы для трехмерной конформной радиотерапии в лечении ОА коленного сустава

На рис. 11 представлены гистограммы дозы-объема для трех и шестипольной методик трехмерного конформного облучения.

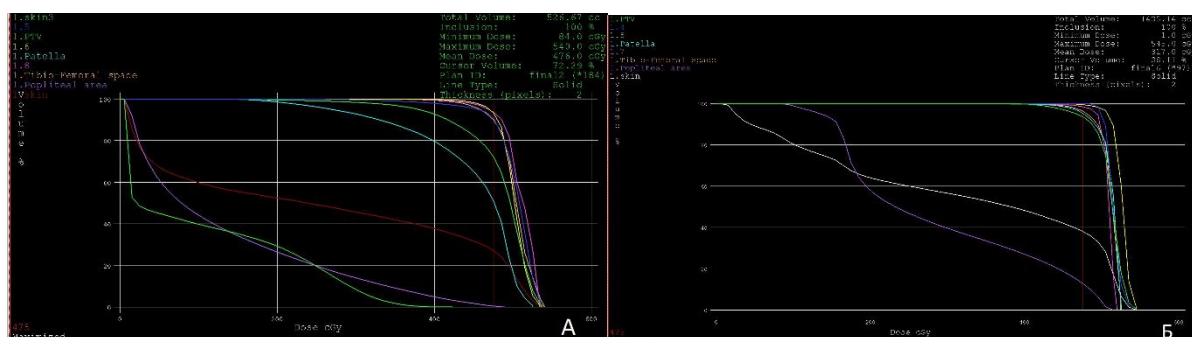


Рис. 11. Гистограмма дозы-объема при использовании А) 3- и Б) 6-польной методик. Применение 6-польной методики позволяет достигнуть распределения 95% дозы на 93% объема. При этом 90% планируемой дозы 45 сГр покрывает 97% объема planning target volume (PTV). Средняя доза на кожу и сосудисто-нервный пучок подколенной области для всего курса облучения составляет 150 и 240 сГр, соответственно. Программа планирования XiO (CMS-Elekta AB, Stockholm)

Трехмерная конформная радиотерапия мегавольтным пучком позволяет в 2,5 раза уменьшить лучевую нагрузку на кожу, что, вероятно, сможет привести к снижению частоты отсроченных неблагоприятных эффектов. Эта методика может быть использована как усовершенствование традиционного подхода, заключающегося в неконформном облучении с помощью ОВРТ.

Сравнение диагностической точности методов визуализации

При оценке диагностической точности метода УЗИ с использованием МРТ в качестве референтного метода были обнаружены существенные расхождения в трактовке данных (таблица 2).

Таблица 2

Сопоставление результатов ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии при рентгенологически нулевой стадии гонартриты (N=19)

Объект исследования	Изменения по данным			
	УЗИ		МРТ	
	Нет	Есть	Нет	Есть
Дегенеративные изменения связочно-сухожильного аппарата				
Крестообразные связки	11 (57,9%)	8 (42,1%)	2 (10,5%)	17 (89,5%)
Коллатеральные связки	15 (78,9%)	4 (21,1%)	2 (10,5%)	17 (89,5%)
Признаки синовита тибioфemorального сочленения				
Синовит	2 (10,5%)	17 (89,5%)	2 (10,5%)	17 (89,5%)
Суставные поверхности костей, образующих сустав				
Ровность, четкость, однородность	14 (73,7%)	5 (26,3%)	6 (31,6%)	13 (68,4%)
Оценка дополнительных внутрисуставных тел				
Остеофиты	17 (89,5%)	2 (10,5%)	4 (21,1%)	15 (78,9%)
Киста Бейкера	15 (78,9%)	4 (21,1%)	15 (78,9%)	4 (21,1%)
Состояние хряща бедренной кости				
В медиальном отделе	14 (73,7%)	5 (26,3%)	4 (21,1%)	15 (78,9%)
В латеральном отделе	13 (68,4%)	6 (31,6%)	1 (5,2%)	18 (94,8%)
Хрящ задней поверхности надколенника	11 (57,9%)	8 (42,1%)	7 (36,8%)	12 (63,2%)
Патологические изменения менисков				
Медиальный	9 (47,4%)	10 (52,6%)	4 (21,1%)	15 (78,9%)
Латеральный	17 (89,5%)	2 (10,5%)	4 (21,1%)	15 (78,9%)

Ложноположительных результатов (наличие патологии на УЗИ при отсутствии изменений на МРТ) отмечено не было. Ложноотрицательные результаты по УЗИ при оценке изменений латерального мениска и остеофитов: по 2 (10,5%) диагностированных случая против 15 (78,9%) при МРТ, $p=0,002$. В трактовке дегенеративных изменений медиального мениска наблюдалось меньше расхождений - 10 (52,6%) по УЗИ против 15 (78,9%) по МРТ ($p=0,003$), совпадение результатов было в диагностике синовита: у 15 (78,9%) больных ($p=0,500$), кисты Бейкера: она выявлена у 4 (21,1%) пациентов ($p=0,525$).

Расчеты чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов для УЗИ приведены в таблице 3.

Таблица 3

**Оценка диагностической значимости ультразвукового исследования в
определении патологии КС при ОА (референтный метод – МРТ)**

Объект исследования	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	ПЦПР, % (95% ДИ)	ПЦОР, % (95% ДИ)
Крестообразные связки	47,1 (37,7-56,5)	100,0 (20,9-100,0)	100,0 (80,2-100,0)	18,2 (3,8-32,6)
Коллатеральные связки	23,5 (14,3-27,5)	100,0 (21,9-100,0)	100,0 (60,9-100,0)	13,3 (2,9-16,2)
Синовит	100,0(90,9-100,0)	100,0 (22,9-100,0)	100,0 (90,9-100,0)	100,0(22,9-100,0)
Изменение суставных поверхностей костей	38,5 (20,7-59,2)	100,0 (61,5-100,0)	100,0(53,8-100,0)	42,9 (26,4-69,3)
Наличие остеофитов	13,3 (2,9-16,2)	100,0 (60,9-100,0)	100,0 (21,9-100,0)	23,5(14,3-37,8)
Наличие кисты Бейкера	100,0(48,3-100,0)	100,0 (86,2-100,0)	100,0 (48,3-100,0)	100,0(86,2-100,0)
Хрящ медиального отдела бедренной кости	33,3 (19,1-52,4)	100,0 (46,6-100,0)	100,0 (57,3-100,0)	28,6 (13,3-41,9)
Хрящ латерального отдела бедренной кости	33,3 (28,1-61,4)	100,0 (5,0-100,0)	100,0 (84,3-100,0)	7,7 (0,4-8,1)
Хрящ ПФС	66,7 (51,8-100,0)	100,0 (64,2-100,0)	100,0 (68,7-100,0)	63,6 (40,9-99,6)
Медиальный мениск	66,7 (51,8-100,0)	100,0 (42,2-100,0)	100,0 (77,7-100,0)	44,4 (19,6-64,0)
Латеральный мениск	13,3 (13,3-16,0)	100,0 (88,6-100,0)	100,0 (20,4-100,0)	51,9 (46,0-97,9)

Примечание. ПЦПР -Прогностическая ценность положительного результата, ПЦОР-Прогностическая ценность отрицательного результата, ДИ – доверительный интервал. ПФС – пателлофemorальное сочленение

Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов для УЗИ в оценке синовита, а также кист Бейкера составила 100% ($p=0,500$). При этом в сравнении с МРТ результаты УЗИ не совпадали в оценке остеофитов (чувствительность – 13,3%, $p=0,001$, прогностическая ценность отрицательного результата – 23,5%, $p=0,003$), а также изменений латерального мениска (чувствительность 13,3%, $p=0,002$, прогностическая ценность отрицательного результата 51,9%, $p=0,004$), рис. 12.

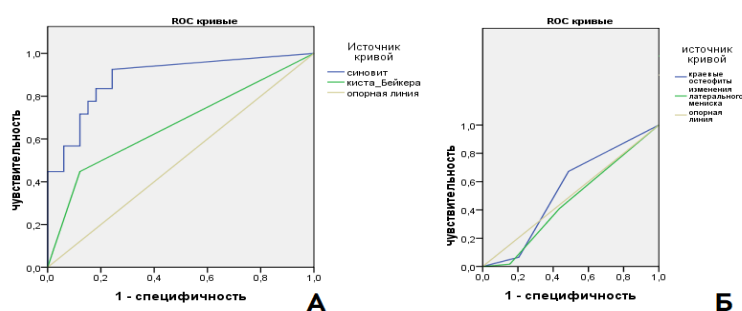


Рис. 12. ROC-анализ информативности качественных показателей по данным ультразвукового исследования, обладающих наибольшей (А) и наименьшей (Б) чувствительностью.

Анализ *предикторов* перехода рентгенологической нулевой стадии ОА в позитивную по данным МРТ представлен в таблице 4.

Таблица 4

Частота встречаемости и отношения шансов для МР-предикторов перехода рентгенонегативного гонартроза в позитивную стадию

Предиктор	Прогрессирование ОА		ОШ	95% ДИ	p
	Отсутствие (n=9)	Наличие (n=45)			
ОКМ МТФС	8 (88,9%)	9 (20,0%)	2,0	0,2-18,1	0,537
ОКМ ПФС	9 (100,0%)	5 (11,0%)	0,78	0,1-7,9	0,834
ОКМ ЛТФС	8 (88,9%)	4 (8,9%)	2,6	0,1-50,1	0,533
ИСК МТФС	5 (55,6%)	33 (73,3%)	3,4	0,8-14,9	0,100
ИСК ПФС	9 (100,0%)	3 (6,7%)	1,6	0,1-32,9	0,773
ИСК ЛТФС	9 (100,0%)	6 (13,3%)	3,1	0,2-60,5	0,451
Целостность хряща МТФС	4 (%)	36 (80,0%)	3,2	0,7-14,4	0,129
Целостность хряща ПФС	9 (100,0%)	4 (8,9%)	2,1	0,1-41,6	0,637
Целостность хряща ЛТФС	9 (100,0%)	8 (17,8%)	4,3	0,2-81,4	0,330
Периартикулярные кисты МТФС	6 (66,7%)	9 (20,0%)	0,5	0,1-2,4	0,385
Периартикулярные кисты ПФС	8 (88,9%)	0 (0,0%)	0,1	0,1-1,7	0,097
Периартикулярные кисты ЛТФС	9 (100,0%)	3 (6,7%)	1,6	0,1-32,9	0,773
Остеофиты МТФС	8 (88,9%)	10 (22,2%)	2,3	0,3-20,5	0,460
Остеофиты ПФС	8 (88,9%)	2 (4,4%)	0,4	0,1-4,6	0,441
Остеофиты ЛТФС	9 (100,0%)	2 (4,4%)	1,1	0,1-24,6	0,955
Изменения медиального мениска	5 (55,6%)	36 (80,0%)	5,0	1,1-22,5	0,036
Изменения латерального мениска	9 (100,0%)	13 (28,9%)	7,9	0,4-145,4	0,164
Изменения передней крестообразной связки	9 (100,0%)	9 (20,0%)	4,9	0,3-92,8	0,285
Изменения задней крестообразной связки	8 (88,9%)	1 (2,2%)	0,2	0,1-3,2	0,244
Изменения медиальной коллатеральной связки	9 (100,0%)	2 (4,4%)	1,1	0,1-24,6	0,955
Изменения латеральной коллатеральной связки	9 (100,0%)	1 (2,2%)	0,6	0,1-16,9	0,789
Наличие внутрисуставных тел	7 (77,8%)	5 (11,1%)	0,4	0,1-2,7	0,374
Синовит	6 (66,7%)	35 (77,8%)	7,0	1,5-33,1	0,014

Примечание. ОКМ – отек костного мозга, ИСК – истончение субхондральной кости, МТФС - медиальный тибιο-фemorальный сустав, ПФС – пателлофemorальный сустав, ЛТФС - латеральный тибιο-фemorальный сустав, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, ОА - остеоартроз. Ме- медиана. Тест хи-квадрат рассчитан при значении в ячейке 5 и более.

Клинически значимыми для предсказания перехода в рентгенологически позитивную стадию ОА КС были исходно патологические изменения медиального мениска и наличие синовита. При корреляционном анализе синовит был ассоциирован со снижением объема хряща большеберцовой кости в медиальном и латеральном отделах ($r^2 = -0,322$, $p = 0,017$ и $r^2 = -0,307$, $p = 0,006$, соответственно), повышением индекса массы тела ($r^2 = 0,300$, $p = 0,027$) и выраженным болевым синдромом ($r^2 = 0,370$, $p = 0,006$). Результаты регрессионного анализа, включавшего только значимые факторы, представлены в таблице 5.

Таблица 5

МР-предикторы перехода рентгенонегативного гонартроза в рентгенопозитивную стадию (логистическая регрессия)

Показатель	константа	Wald-тест	р	ОШ	95% ДИ для ОШ	
					Нижняя граница	Верхняя граница
Изменения медиального мениска	1,231	2,531	0,112	3,423	0,752	15,594
Синовит	1,703	4,452	0,035	5,492	1,129	26,720
Константа	-0,196	0,086	0,769	0,822		

Примечание. ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов.

Таким образом, единственным значимым МР-предиктором прогрессирования ОА коленного сустава было наличие синовита (ОШ=5,49).

Характеристика исходных предикторов прогрессирования ОА коленных суставов по данным УЗИ в однофакторном анализе представлена в таблице 6.

Таблица 6

Качественные предикторы перехода рентгенонегативного гонартроза в рентгенопозитивную стадию по данным УЗИ

Предиктор	Прогрессирование		ОШ	95% ДИ	Р
	Нет (n=22)	Да (n=43)			
Краевые остеофиты по УЗИ	1	27	35,4	4,3-287,4	<0,001
Дегенеративные изменения медиального мениска	4	39	43,9	8,3-279,0	0,001
Дегенеративные изменения латерального мениска	1	20	18,3	2,2-148,2	0,002
Изменения в визуализируемом отделе передней крестообразной связки	1	29	43,5	5,2-353,0	<0,001
Изменения в визуализируемом отделе задней крестообразной связки	2	18	7,2	1,5-37,8	0,015
Киста Бейкера	0	12	0	0-1,5	0,017
Истончение гиалинового хряща бедренной кости в медиальном отделе	2	37	61,7	11,4-334,3	<0,001
Истончение гиалинового хряща бедренной кости в латеральном отделе	4	28	8,4	2,4-29,4	<0,001
Неровность суставных поверхностей	3	39	61,8	12,5-304,1	0,001
Синовит	16	36	1,9	0,48-7,9	0,471

Примечание. ОШ – отношение шансов. ДИ – доверительный интервал.

Клинически значимыми предикторами прогрессирования ОА коленных суставов по данным УЗИ были определены следующие: наличие краевых остеофитов, изменения менисков дегенеративного характера (медиального и латерального), изменения в визуализируемых отделах крестообразных связок, неровность суставных поверхностей, а также истончение гиалинового

хряща (медиального и латерального отделов) бедренной кости. Количественная оценка диагностического значения этих показателей представлена в таблице 7.

Таблица 7

Прогностическая значимость ультразвуковых предикторов перехода рентгенонегативного гонартроза в рентгенопозитивную стадию

Предиктор (патологические изменения по УЗИ)	Площадь под кривой (AUC), 95% ДИ	ПЦПР, 95% ДИ	ПЦОР, 95% ДИ	Чувствительность, 95%ДИ	Специфичность, 95%ДИ
Краевые остеофиты	0,79 (0,68-0,90)	0,96 (0,83-0,99)	0,57 (0,47-0,59)	0,63 (0,54-0,65)	0,96 (0,78-0,99)
Медиальный мениск	0,86 (0,76-0,97)	0,91 (0,82-0,96)	0,82 (0,65-0,92)	0,91 (0,82-0,96)	0,82 (0,65-0,92)
Латеральный мениск	0,71 (0,59-0,83)	0,95 (0,78-0,99)	0,48 (0,39-49)	0,47 (0,38-0,49)	0,96 (0,79-0,99)
Передняя крестообразная связка	0,81 (0,71-0,92)	0,97 (0,84-0,99)	0,60 (0,49-0,63)	0,68 (0,59-0,69)	0,96 (0,78-0,99)
Задняя крестообразная связка	0,66 (0,53-0,79)	0,91 (0,71-0,98)	0,45 (0,36-0,48)	0,42 (0,33-0,46)	0,91 (0,73-0,98)
Гиалиновый хрящ бедренной кости в медиальном отделе*	0,89 (0,79-0,98)	0,95 (0,85-0,99)	0,77 (0,63-0,83)	0,86 (0,77-0,90)	0,91 (0,74-0,98)
Гиалиновый хрящ бедренной кости в латеральном отделе*	0,74 (0,61-0,86)	0,88 (0,75-0,96)	0,55 (0,42-0,62)	0,65 (0,56-0,71)	0,82 (0,63-0,94)
Неровность суставных поверхностей	0,89 (0,79-0,98)	0,93 (0,84-0,98)	0,83 (0,67-0,92)	0,91 (0,82-0,96)	0,86 (0,69-0,96)

Примечание. AUC – area under the curve, площадь под кривой, ДИ – доверительный интервал, ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата, ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата. *количественные предикторы, оценка в мм

Наиболее высокой чувствительностью обладают такие ультразвуковые показатели, как дегенеративные изменения в медиальном мениске и неровность суставных поверхностей (91%), истончение гиалинового хряща бедренной кости в медиальном отделе (86%). Наименьшей чувствительностью в предсказании обладают изменения дегенеративного характера в задней крестообразной связке (42%) и дегенеративные изменения в латеральном мениске (47%), рис. 13.

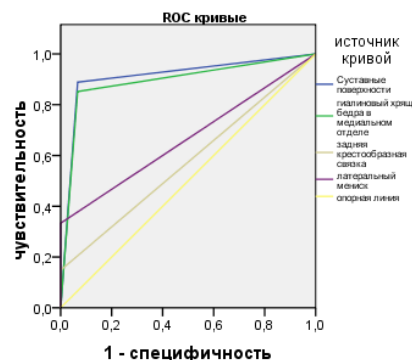


Рис. 13. ROC-анализ информативности качественных показателей по данным ультразвукового исследования в прогнозировании прогрессирования стадии ОА коленного сустава (наиболее и наименее чувствительные)

Прогностическая ценность получения положительного результата в большинстве качественных измерений значительно превосходит показатель ПЦОР, что с высокой вероятностью может свидетельствовать о гипердиагностике прогноза прогрессирования ОА для УЗИ.

В ходе проверки на мультиколлинеарность была выявлена сильная связь между количественными и качественными показателями толщины гиалинового хряща бедренной кости в медиальном отделе ($R=0,632$, $p<0,0001$), поэтому в дальнейший регрессионный анализ были включены только качественные показатели, характеризующие состояние гиалинового хряща в медиальном отделе. После коррекции множественная регрессионная модель приобрела следующий вид (таблица 8).

Таблица 8

Ультразвуковые предикторы прогрессирования рентгенонегативного остеоартроза коленного сустава в рентгенопозитивную стадию

Независимые предикторы	р	ОШ	Границы 95% ДИ для ОШ	
			нижняя	верхняя
Гиалиновый хрящ медиального отдела бедренной кости	0,011	15,846	1,886	133,118
Изменения суставных поверхностей	0,028	25,977	1,410	478,438
Изменения в медиальном мениске	0,007	27,418	2,438	308,404

Примечание. ОШ – отношение шансов. ДИ – доверительный интервал.

Только два качественных показателя (толщина гиалинового хряща, измеренного в медиальных отделах бедра, и состояние суставных поверхностей) вносят вклад в прогнозирование риска прогрессирования ОА коленного сустава (ОШ=22,7 и 71,4; $p=0,018$ и $0,002$, соответственно).

ВЫВОДЫ

1. В период с 1994 по 2018 гг. в АО, СЗФО и в целом РФ наблюдается повышение уровней первичной заболеваемости с 200–350 до 710–820 на 100 тыс. населения и общей заболеваемости с 900–2100 до 4000–5500 на 100 тыс. населения, но динамика их линейных трендов в различных территориях неконкордантна, что может говорить о низком качестве регистрации этой патологии.

2. При анализе персонифицированных данных на уровне лечебных учреждений среднегодовые уровни первичной и общей заболеваемости ОА в четырех поликлиниках варьировали от 0,98 до 3,05 и от 4,5 до 27,4 на 1000 населения, соответственно, при возрастном пике заболеваемости 40 лет. Полученные данные могут свидетельствовать о недоучете пациентов с ОА, особенно старшего возраста, в связи с особенностями учета заболеваемости по обращаемости.

3. В открытом проспективном рандомизированном исследовании установлено, что применение ОБРТ в сочетании с SYSADOA в лечении ОА коленного сустава при равных исходных характеристиках уровня болевого синдрома приводило к его стойкому снижению через 6 (оценка ВАШ 23,1 и WOMAC A 23,7 мм), 12 (ВАШ 19,2; WOMAC A 19,8 мм) и 36 (ВАШ 21,2; WOMAC A 21,9 мм) месяцев, сравнительно со стандартным лечением – через 6 мес. ВАШ 40,4 и WOMAC A 39,8, через 12 мес. ВАШ 46,6 и WOMAC A 46,1 мм, а через 36 мес. ВАШ 54,9 и WOMAC A 53,5 мм, $p < 0,0001$ для всех сравнений, соответственно.

4. Комбинация ОБРТ с SYSADOA приводит к стойкому уменьшению длительности утренней скованности и функциональной недостаточности сустава: при отсутствии значимых различий исходных показателей более благоприятные показатели зарегистрированы через 6 (оценка WOMAC B – 23,6 и WOMAC C 26,3 мм против WOMAC B 41,2 и WOMAC C 40,4 мм), 12 (WOMAC B 21,9; WOMAC C 23,7 мм против WOMAC B 46,8 и WOMAC C

45,9 мм) и 36 мес. (WOMAC В 24,5; WOMAC С 24,9 мм против WOMAC В 50,2 и WOMAC С 53,0 мм) по сравнению с группой SYSADOA, $p < 0,0001$, соответственно.

5. Через 12 мес. после завершения лечения статистически значимое преимущество ОБРТ+SYSADOA перед SYSADOA по критериям WOMMS зарегистрировано по критериям толщины хряща (8,6 vs 1,9; $p=0,009$), степени распространенности отека костного мозга (5,7 vs 0,6; $p = 0,024$), истончения суставных поверхностей (1,6 vs 0,3; $p=0,042$; $t=2,11$, $df=34$), наличию краевых остеофитов (4,4 vs 1,8; $p = 0,042$) и синовита (1,1 vs 0,5; $p = 0,022$).

6. Введение в схемы лечения ОА радиотерапии приводит к долговременному улучшению качества жизни пациентов как по физической (показатели PF, RP, BP, GH через 6 мес. ОБРТ составляют 72,8; 71,8; 76,6; 59,9 против 61,1; 58,0; 66,6; 57,1; $p < 0,01$ сравнительно с группой SYSADOA, соответственно, сохраняя преимущество и к третьему году на уровне 13–17%, $p < 0,0001$), так и ментальной составляющей (через 6 мес. показатели SF, VT, RE и MH составляли 78,9; 63,7; 71,8; 50,8 против 63,5; 62,7; 57,3; 40,7; $p < 0,001$ для всех измерений, сохраняясь через 12 мес. для SF, RE, и VT (80,3; 74,4; 68,4 против 56,1; 49,9; 52,7), и 36 месяцев для MH (55,3 против 38,0), $p < 0,0001$ для всех сравнений, соответственно).

7. Трехмерная конформная радиотерапия мегавольтным пучком позволяет обеспечить потенциально лучшее покрытие дозой planning target volume (PTV, критерий гомогенности) в сравнении с ОБРТ и таким образом уменьшить нагрузку на здоровые ткани, в том числе, на кожу – в 2,5 раза.

8. Магнитно-резонансная томография превосходит ультразвуковую диагностику по чувствительности для выявления изменений латерального мениска (выявление в 89,5% против 10,5%) и остеофитов (78,9% против 10,5%). Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов для УЗИ и МРТ в оценке синовита, кист Бейкера совпадает и составляет 100%.

9. При многомерном анализе единственным предиктором перехода ОА из рентгенологически нулевой стадии в рентгенопозитивную через 12 мес. после завершения лечения SYSADOA для МРТ было наличие синовита ($p=0,014$); для УЗИ –толщина гиалинового хряща, измеренного в медиальных отделах бедра ($p<0,0001$) и состояние суставных поверхностей ($p=0,0005$).

10. На основании анализа данных рандомизированного исследования целесообразно включение радиотерапии в алгоритмы лечения, а МРТ и УЗИ в алгоритмы диагностики ОА коленного сустава на ранней стадии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая выявленную в исследовании недооценку регистрации ОА, в большей степени обусловленную особенностями кодирования законченных случаев в отчетности Фонда обязательного медицинского страхования, для обеспечения расчета потребности в диагностической и специализированной лечебной помощи необходимо ввести персонифицированный регистр больных ОА на региональном и Федеральном уровнях.

2. Учитывая высокие критерии доказательности для рандомизированного исследования (уровень IIb), необходимо рассмотрение вопроса о включении радиотерапии, обеспечивающей долговременное облегчение болевого синдрома, скованности и функции сустава и улучшение качества жизни, в число рекомендуемых методов лечения остеоартрита коленного сустава.

3. Учитывая отсутствие весомых доказательств эффективности препаратов SYSADOA в исследованиях высокого уровня доказательности, необходимо пересмотреть их место в лечении ОА коленного сустава в современных стандартах лечения в РФ.

4. Исходя из данных о более высокой конформности и меньшего риска поражения нормальных тканей сустава за пределами мишени сравнительно с ОБРТ, предпочтительно использование трехмерной конформной лучевой терапии в лечении ОА коленных суставов.

5. Учитывая выявленное в исследовании наличие патологических изменений по МРТ при клинических проявлениях (по критериям Altmann) ОА коленного сустава у 100% больных в рентггеногегативной 0-й стадии, необходимо ее включение в стандарты первичной диагностики заболевания.

6. В качестве альтернативы МРТ в первичной диагностике и мониторинге синовита, являющегося основным предиктором прогрессирования ОА, возможно использование метода ультразвуковой диагностики, обладающего одинаково высокой чувствительностью и специфичностью в сравнении с МРТ.

7. Для унифицированной оценки состояния коленного сустава при ОА возможно использование методики изучения его как «целого органа», например, по критериям WORMS по данным МРТ.

8. Болевой синдром, оцененный по международным алгофункциональным шкалам (ВАШ, WOMAC A) отражает морфологические изменения, происходящие в коленном суставе и выявляемые при МРТ. Поэтому для опосредованной оценки морфологических изменений в суставе можно использовать алгофункциональные шкалы.

9. Для поддержания приемлемого уровня качества жизни необходим эффективный контроль болевого синдрома, поскольку выявлено, что он является главной детерминантой как физической, так и ментальной составляющей качества жизни.

10. В качестве показаний для назначения радиотерапии при ОА коленных суставов можно рассматривать наличие неблагоприятных прогностических признаков (наличие синовита по МРТ и УЗИ, снижение толщины гиалинового хряща и деформация суставных поверхностей по УЗИ) прогрессирования заболевания.

11. При проведении первичной дифференциальной диагностики ОА коленного сустава целесообразно использовать дополненный в рамках настоящего исследования алгоритм, позволяющий совершенствовать

диагностику, адекватно оценивать группы риска пациентов с прогрессированием заболевания, осуществлять персонифицированный выбор лечебной стратегии.

12. Пациенты с гонартритами требуют долговременного мониторинга с регулярной, через каждый год в течение трех лет, визуальной оценкой состояния сустава (рентгенография, УЗИ, МРТ) для своевременного выявления прогностически неблагоприятных факторов течения заболевания и коррекции лечения.

СПИСОК ОСНОВНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Makarova, M.** Orthovoltage X-ray therapy improves quality of life in patients with knee monoosteoarthritis / M. Makarova, M. Valkov, A. Grijbovski // *Epidemiologia e prevenzione*. – 2010. – Vol. 34, № 5-6. – P. 95-96.
2. **Makarova, M.** Costs of treatment of osteoarthritis by orthovoltage X-ray therapy in comparison with standard methods / M. Makarova, M. Valkov, L. Titova, A. Grijbovski // *Epidemiologia e prevenzione*. – 2010. – Vol. 34, № 5-6. – P. 109-110.
3. Ковров, К.Н. Морфологический анализ состояния облученной кожи после низкодозной рентгенотерапии остеоартроза тазобедренных суставов / К.Н. Ковров, **М.В. Макарова**, М.Л. Левит, Т.Ю. Гагарина, М.Н. Смирнова, М.Ю. Вальков // *Лучевая диагностика и терапия*. – 2011. – Т. 2, № 2. – С. 72-76.
4. **Макарова, М.В.** Ультразвуковая сонография и магнитно-резонансная томография в выявлении дегенеративных изменений при рентгенологически нулевой стадии остеоартроза коленных суставов / М.В. Макарова, А.В. Агапитов, А.В. Юницына, А.Я. Якоби, М.Ю. Вальков // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. – 2014. – № 1. – С. 100.
5. **Макарова, М.В.** Анализ эпидемиологических показателей заболеваний костно-мышечной системы и остеоартроза в Архангельской области и Краснодарском крае (краткий обзор литературы) / М.В. Макарова, Л.В. Титова, А.Р. Арутюнов, М.Ю. Вальков // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. – 2015. – № 1. – С. 3.
6. **Макарова, М.В.** Ультразвуковые предикторы прогрессирования рентгенологически нулевой стадии остеоартроза в рентгенопозитивную 1 стадию / М.В. Макарова, М.Ю. Вальков, А.Я. Якоби, А.В. Юницына, Л.В. Титова, А.М. Гржибовский // *Вестник новых медицинских технологий*.

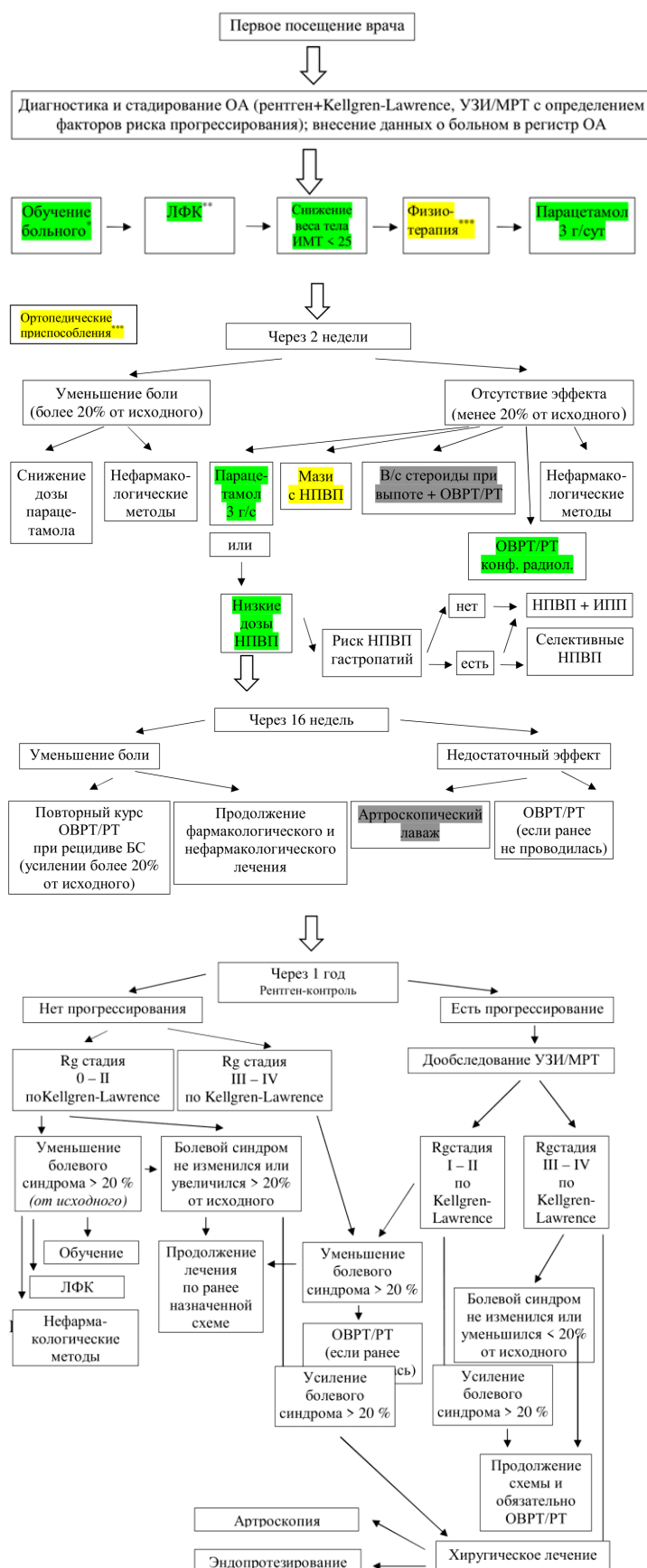
Электронное издание. – 2015. – № 4. – С. 12.

7. **Макарова, М.В.** Ортовольтная рентгенотерапия в сочетании с хондропротекторами при остеоартрозе коленных суставов 0-2 стадии: результаты рандомизированного исследования / М.В. Макарова, Л.В. Титова, М. Ю. Вальков // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2015. – Т. 15, № 1. – С. 5.
8. **Макарова, М.В.** Сравнение диагностической точности магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики при исследовании коленных суставов с рентгенологически нулевой стадией гонартрита / М.В. Макарова, М.Ю. Вальков // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 10-19.
9. **Макарова, М.В.** Трехмерная конформная рентгенотерапия при остеоартрите коленного сустава: радиобиологические предпосылки, анализ дозного распределения / **М.В. Макарова**, М.Ю. Вальков, Д.Ю. Третьяков // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № 3. – С. 20-27.
10. Титова, Л.В. Анализ заболеваемости ревматическими заболеваниями в Архангельской области: динамика статистических показателей за 2010-2015 гг. / Л.В. Титова, **М.В. Макарова** // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55, № 5. – С. 521-525.
11. **Макарова, М.В.** Предикторы перехода рентгенологической нулевой стадии остеоартрита коленных суставов в первую стадию (на основании балльной комплексной системы оценки коленного сустава WORMS) / М.В. Макарова, М.Ю. Вальков, Л.Е. Валькова, А.С. Ревчук, А.В. Агапитов, И. А. Черных, А.Р. Парфенова, А.М. Гржибовский // Травматология и ортопедия России. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 33-44.
12. **Макарова, М.В.** Влияние социально-демографических характеристик и сопутствующей патологии на качество жизни пациентов с остеоартритом коленных суставов / М.В. Макарова, М.Ю. Вальков, Н.С. Шитова, Л.В. Титова // Экология человека. – 2017. – № 6. – С. 41-49.
13. **Макарова, М.В.** Лучевая терапия при остеоартрозе коленного сустава. особенности топометрии для ортовольтной рентгенотерапии / М.В. Макарова, А.М. Шубин // Радиология – практика. – 2017. – Т. 66, № 6. – С. 15-26.
14. **Макарова, М.В.** Комплексная система оценки WORMS для магнитно-резонансной томографии при определении предикторов перехода гонартрита из рентгенологически нулевой в первую стадию / М. В. Макарова // Лучевая

- диагностика и терапия. – 2017. – Т. 8, № 3. – С. 122.
15. **Макарова, М.В.** Насколько объективны данные ультразвукового исследования при гонартрите рентгенологической нулевой стадии / М.В. Макарова, Л.В. Проклова, Г.В. Яворская, А.В. Юницына, А.Я. Якоби, М.Ю. Вальков // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – Т. 8, № 4. – С. 60-67.
 16. Титова, Л.В. Эпидемиологическая характеристика болезней костно-мышечной системы / Л.В. Титова, **М.В. Макарова**, А.А. Смирнова, И.В. Обухова, С.Н. Иванова // Здравоохранение Российской Федерации. – 2018. – Т. 62, № 1. – С. 13-17.
 17. **Макарова, М.В.** Ортовольтная рентгенотерапия в лечении больных гонартритом 0-2 стадии: отдаленные результаты рандомизированного исследования. Динамика болевого синдрома / М.В. Макарова, Л.В. Титова, М.Ю. Вальков // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – Т. 10, № 3. – С. 86-93.
 18. **Макарова, М.В.** Динамика морфологических изменений по данным МРТ при ортовольтной рентгенотерапии у больных гонартритом 0-2 стадии: отдаленные результаты рандомизированного исследования / М.В. Макарова, И.А. Черных, Л.В. Титова, М.Ю. Вальков // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 71-79.
 19. Способ проведения предлучевой топометрии коленного сустава для проведения ортовольтной рентгенотерапии при дегенеративно-воспалительных заболеваниях : пат. 2695894 Рос. Федерация / **Макарова М.В.**, Шубин А.М. ; заявитель и патентообладатель Северный гос. мед. ун-т. – № 2018100668 ; заявл. 10.01.2018 ; опубл. 29.07.2019, Бюл. № 22.
 20. Способ фиксации коленного сустава для проведения ортовольтной рентгенотерапии : пат. 2697228 Рос. Федерация / **Макарова М. В.** ; заявитель и патентообладатель Северный гос. мед. ун-т. – № 2017109988 ; заявл. 24.03.2017 ; опубл. 13.08.2019, Бюл. № 23.
 21. **Макарова, М.В.** Лучевая диагностика остеоартроза коленного сустава : руководство для врачей. Том 1. Рентгенография / М.В. Макарова, И.В. Барабанов, И.А. Черных, Д.Н. Чуркина, М.Ю. Вальков. – Архангельск : Изд-во СГМУ, 2020. – 176 с.
 22. **Макарова, М.В.** Ведение больных с остеоартритом коленных суставов и коморбидностью в амбулаторно-поликлинической практике : руководство для врачей / **М.В. Макарова**, Л.В. Титова. – Архангельск : Изд-во СГМУ, 2020. – 192 с.

23. **Макарова, М.В.** Сегментированный анализ динамических рядов официальных статистических показателей остеоартрита в 1994–2018 гг. в России, Северо-Западном федеральном округе и Архангельской области / М.В. Макарова, М.Ю. Вальков // Научно-практическая ревматология. – 2021. – Т. 5, № 59. – С. 584-591.
24. **Макарова, М.В.** Лучевая диагностика остеоартроза коленного сустава : руководство для врачей. Том 2. Ультразвуковая диагностика / М.В. Макарова, Л. А. Кузнецова, М.Ю. Вальков. – Архангельск : Изд-во СГМУ, 2021. – 170 с.

Алгоритм ведения больных остеоартритом коленных суставов



Примечание. Условные обозначения.

Зеленый – рекомендации I уровня доказательности.

Желтый – рекомендации II уровня доказательности.

Серый – рекомендации III уровня доказательности низкой силы.

Rg-рентген. ОВРТ – ортотравматическая рентгенотерапия. ЛФК – лечебная физкультура, РТ – радиотерапия.

* Обучение больных = повышение уровня знаний о заболевании для снижения уровня болевого синдрома и улучшения функции сустава, применяют в качестве базовой терапии из-за невысокой стоимости затрат (с учетом индивидуальных особенностей больного, включают рекомендации по изменению образа жизни, снижению веса и необходимости выполнения физических упражнений).

ЛФК – упражнения для укрепления силы четырехглавой мышцы бедра и увеличению объема движений, аэробные нагрузки. **Физиотерапевтические методы – местное применение поверхностного холода или тепла (чрескожная электростимуляция нервов, акупрессура).

****Ортопедические приспособления – наколенники, клиновидные ортопедические стельки трости, ортезы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

OARSI	Osteoarthritis Research Society International
PTV	Planning target volume
SF-36	Short form 36 items
SYSADOA	Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis
WOMAC	Western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index
WORMS	Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score
АГКП	Архангельская городская клиническая поликлиника
АО	Архангельская область
БС	болевой синдром
Гр	Грей
ИСК	изменение/истончение субхондральной кости
КЖ	качество жизни
КС	коленный сустав
ЛТ	лучевая терапия
ЛТФС	латеральное тифиофemorальное сочленение
МРТ	магнитно-резонансная томография
МТФС	медиальное тифиофemorальное сочленение
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
ОА	остеоартрит
ОВРТ	ортовольтная рентгенотерапия
ОКМ	отек костного мозга
ПФС	пателлофemorальное сочленение
РОД	разовая очаговая доза
РФ	Российская Федерация
СЗФО	Северо-Западный Федеральный округ
СОД	суммарная очаговая доза
УЗИ	ультразвуковое исследование
УС	утренняя скованность
ФНС	функциональная недостаточность сустава