

УДК 615.849:616.728.3-002.2

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-3-86-93>

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

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия

© Коллектив авторов, 2019 г.

Цель исследования: сравнительный анализ исходов лечения гонартрозов 0–2 стадий симптоматическими медленнодействующими препаратами (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis — SYSADOA) и в комбинации с ортовольтной рентгенотерапией (ОВРТ) в рамках открытого рандомизированного исследования. *Материалы и методы.* В исследование включали больных с клинически подтвержденным гонартрозом. Пациенты случайным образом разделены на две группы, каждая получала комбинированный SYSADOA глюкозамина (500 мг) и хондроитина сульфат (400 мг), ОВРТ назначали пациентам 2-й группы и проводили на аппарате Xstrahl-200, разовая доза 0,45 Гр, всего 10 сеансов до суммарной дозы 4,5 Гр. Оценка болевого синдрома проводили по ВАШ, шкалам WOMAC, эффективность оценивали по OARSI/OMERACT (снижение ВАШ и WOMAC более чем на 20% от исходного показателя). Анализировали инвалидизацию и количество эндопротезирований. Оценка проводили до начала, после окончания лечения, через 6, 12 и 36 мес. *Результаты.* Отобрано 300 пациентов, по 150 в каждую группу, потери составили восемь человек. К концу курса не было статистически значимых различий в снижении болевого синдрома по ВАШ и WOMAC А. Через 6–36 мес степень снижения болевого синдрома была значимо выше в группе ОВРТ. Через три года в группе ОВРТ уровни WOMAC А, ВАШ, ВАШ 20%, WOMAC А 20% составили 21,9; 21,2; 69%; 78%, в группе SYSADOA — 53,5; 54,9; 25%; 32%, $p < 0,0001$. В группе SYSADOA к концу наблюдения у 48 (32,9%) пациентов установлена группа инвалидности, 42 (28,8%) проведено эндопротезирование, в группе комбинированного лечения — по четыре случая (2,7%) соответственно ($p < 0,0001$). *Заключение:* при проведении ОВРТ больным гонартрозом происходит длительное и стойкое снижение уровня болевого синдрома, улучшение функционального состояния сустава, что позволяет уменьшить частоту инвалидизации и эндопротезирования коленного сустава.

Ключевые слова: остеоартрит, коленные суставы, болевой синдром, визуально-аналоговая шкала, рандомизированное исследование

ORTHVOLTAGE X-RAY THERAPY FOR THE TREATMENT OF 0–2 GONARTHROSIS STAGES: LONG-TERM RESULTS OF A RANDOMIZED TRIAL. THE DYNAMICS OF A PAIN SYNDROME

M. V. Makarova, L. V. Titova, M. Yu. Valkov

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

The aim of the study was the comparative analysis of treatment for gonarthrosis of 0–2 stages by symptomatic therapy (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis — SYSADOA) and in combination with orthovoltage x-ray therapy (OVRT) within an open randomized study. *Material and methods.* The study included patients with clinically confirmed gonarthrosis. Patients were randomly divided into 2 groups, each of them was administered a combined SYSADOA glucosamine (500 mg) and chondroitin (400 mg) sulfate, OVRT was prescribed to patients of second group. OVRT was performed on X-ray machine Xstrahl-200, a single dose was 0,45 Gy, in 10 sessions to a total dose of 4,5 Gy. The pain syndrome was evaluated by VAS, WOMAC scales, efficiency of the treatment by OARSI/OMERACT (reduction of VAS and WOMAC by more than 20% of the baseline). Disability and the number of endoprosthesis replacement were also analyzed. Evaluation was performed before, after treatment, 6, 12 and 36 months. *Results.* There were selected 300 patients, 150 in each group, eight people were lost. By the end of the treatment there were no statistically significant differences in the reduction of pain syndrome evaluating by VAS and WOMAC A. After 6–36 months degree of pain reduction was significantly higher in the OVRT group. After three years in the OVRT group, WOMAC A levels, VAS, VAS 20%, WOMAC A 20% were 21,9, 21,2, 69%, 78%, in the SYSADOA group 53,5, 54,9, 25%, 32%, $p < 0,0001$. In the SYSADOA group, by the end of follow-up, 48 (32,9%) patients had a disability group, 42 (28,8%) underwent

endoprosthesis replacement, in the combined treatment group — four and four cases (2,7%), respectively, $p < 0,0001$.

Conclusion: there was stable reduction of pain syndrome level among patients underwent OVRT, and improvement of the functional state of the joint, which allows to reduce the frequency of disability and knee endoprosthesis replacement.

Key words: osteoarthritis, knee joints, pain syndrome, visual analog scale, randomized study

Для цитирования: Макарова М. В., Титова Л. В., Вальков М. Ю. Ортовольтная рентгенотерапия в лечении больных гонартритом 0–2 стадии: отдаленные результаты рандомизированного исследования. Динамика болевого синдрома // *Лучевая диагностика и терапия*. 2019. № 3. С. 86–93, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-3-86-93>.

Введение. Остеоартритом (ОА) страдает 13% мирового населения. Заболевание коррелирует с возрастом, чаще развивается после 35 лет у женщин и 45 лет у мужчин [1–3]. Нередко ОА сопряжен с инвалидизацией населения, в основном у лиц старше 50 лет. В Российской Федерации (РФ) отмечают рост заболеваемости ОА. Так, за период 2010–2014 гг. прирост общей заболеваемости ОА составил 13,7% (с 3182,1 до 3618,2 случая на 1 000 000 взрослого населения соответственно) [4]. Этот рост связан со старением населения, поскольку стандартизованные показатели заболеваемости ОА на 1000 населения в 2014 г. составляли 31,8; в 2015 г. — 30,1; а в 2016 г. — 29,5 [5].

Гонартриты в общей структуре суставной патологии занимают первое место по частоте заболеваемости (68% всех случаев ОА) и второе — по срокам временной и стойкой утраты трудоспособности [6, 7].

Современная терапия менее распространенного ОА 0–2 стадии направлена в первую очередь на купирование болевого синдрома. Традиционно, для этих целей назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [8, 9], однако вопрос об их безопасности является предметом дискуссии. Риск развития осложнений, в том числе смертельных, со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы при длительном приеме НПВП достаточно высок, но с трудом поддается учету в связи с неограниченной доступностью этих средств [10–12]. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) в 2016 г. опубликовало рекомендации по лечению ОА коленного сустава [13]. При проведении терапии ОА одной из ведущих задач является комплексное воздействие на хрящ с целью сохранения его функции, что достигается путем назначения симптоматических медленнодействующих препаратов (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis — SYSADOA) — хондропротекторов, что согласуется с данными доказательной медицины. Однако симптоматический эффект от применения SYSADOA развивается через 8–12 недель после начала приема, для структурно-модифицирующего действия препаратов продолжительность лечения должна составлять не менее двух лет. В отличие от НПВП, SYSADOA после прекращения лечения обладают эффектом последствия в течение 2–4 мес [9].

Альтернативным неинвазивным методом лечения ОА является ортовольтная рентгенотерапия (ОВРТ), которая показала свою эффективность и безопасность в ряде исследований, причем эффект от ОВРТ сохраняется в течение нескольких месяцев [14, 15]. Ее применение позволяет избежать дополнительного назначения анальгетиков. Нами ранее были опубликованы непосредственные результаты рандомизированного исследования, в котором ОВРТ имела преимущество перед стандартно использовавшимися методами лечения НПВП и SYSADOA [16]. В Германии лучевая терапия (ЛТ) интегрирована в схемы лечения болевого синдрома при ОА [17], рекомендована для лечения ОА коленных суставов и ряда других незлокачественных заболеваний [18]. Однако ее нет в современных стандартах лечения ОА в России и ряде других стран. Причиной ее отсутствия в отечественных рекомендациях называют немногочисленность доказательств из рандомизированных исследований [16].

Цель исследования: сравнительный анализ исходов при остеоартрите коленных суставов 0–2 стадий при лечении SYSADOA и в комбинации с ОВРТ в рамках открытого рандомизированного исследования в отдаленной перспективе.

Материалы и методы. Исследование было одобрено этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (протокол № 10 от 21.12.2011). Все пациенты перед началом лечения подписывали информированное добровольное согласие на участие в проведении исследования.

В исследование включали больных, проходивших лечение в медицинских учреждениях г. Архангельска: Архангельская областная клиническая больница, городская поликлиника № 1 и № 2, Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич, Архангельский клинический онкологический диспансер. Набор в группы исследования осуществлялся в период с октября 2012 по октябрь 2014 г. При первом посещении пациенту предлагали принять участие в рандомизированном исследовании. Пациент подписывал добровольное информированное согласие на участие в исследовании и согласие на обработку персональных данных.

В исследование включали больных с клинически подтвержденным ОА коленных суставов по критериям Altman, 1991, в сочетании с лабораторными и рентгенологическими проявлениями и без них,

рентгенологической стадий 0–2 стадии по Kellgren–Lawrence [19] и исходным уровнем болевого синдрома 30 мм и более по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [20]. Всем пациентам до начала исследования проводили рентгенографию обоих коленных суставов в двух стандартных проекциях, ультразвуковое исследование, а также магнитно-резонансную томографию (МРТ) коленных суставов.

Критериями исключения были посттравматический ОА, системные заболевания соединительной ткани и ревматологические заболевания, воспалительные заболевания суставов, протезирование коленного сустава в анамнезе, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки в период обострения, 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, вызванный другими заболеваниями, в том числе онкологическими, резко выраженные функциональные нарушения сустава (неспособность к самостоятельному передвижению), отказ пациента от участия в исследовании.

Схема лечения. Все пациенты были случайным образом разделены на две группы. После внесения данных пациента в базу проводили слепую рандомизацию с нефиксированным размером блока, определяемым генератором случайных чисел, согласно которому в дальнейшем пациент получал лечение. Первая группа получала комбинированный SYSADOA глюкозамина (500 мг) и хондроитина (400 мг) сульфат, схема лечения: 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.

Ортовольтная рентгенотерапия назначалась пациентам второй группы, лечение проводили на аппарате Xstrahl-200 при следующих параметрах: фильтр № 8, 200 кВ, 15 мА, слой половинного ослабления 1,0 мм меди, площадь аппликатора (Н) 10×10 см², расстояние источник–кожа 50 см, расчет дозы на средний план, согласно протоколу 50 ICRU, разовая очаговая доза 0,45 Гр, всего 10 сеансов с интервалом 48 ч до суммарной дозы 4,5 Гр. Пациенты этой группы получали терапию комбинированным SYSADOA в том же режиме, что и пациенты первой группы.

Пациентам обеих групп было разрешено принимать ацетаминофен (парацетамол) не более 4000 мг в день, за исключением периода 24 ч до проведения анкетирования с целью оценки болевого синдрома. Прием других анальгетиков, НПВП был запрещен.

Оценку болевого синдрома (БС) проводили по нескольким шкалам: ВАШ — 100-мм шкале, где за 0 принимается отсутствие болевого синдрома, 100 — максимальный болевой синдром [20], шкалам WOMAC (Western Ontario and MACMaster Universities Osteoarthritis Index) А (шкала оценки

боли), WOMAC В (оценка длительности утренней скованности) и WOMAC С (оценка функциональной недостаточности сустава), где 0 — отсутствие болевого синдрома, 100 — максимально выраженный показатель боли, утренней скованности или функциональной недостаточности, соответственно [21].

Для анализа эффективности лечения использовали критерии, рекомендованные Международным обществом изучения ОА (Osteoarthritis Research Society International — OARSI) для изучения исходов лечения ревматологических заболеваний (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials — OMERACT) [22]. Согласно решению рабочей группы OARSI/OMERACT, для проведения клинических испытаний лекарственных препаратов для терапии ОА должен быть применен композитный критерий оценки, включающий в себя три параметра: болевой синдром, сохранность функции сустава и субъективная оценка эффективности лечения в целом, которую дает непосредственно сам пациент. Выбраны следующие критерии эффективности по композитному показателю OARSI/OMERACT [22]: абсолютные значения ВАШ и WOMAC А, а также снижение показателей ВАШ, шкал WOMAC А, В, С более чем на 20% от исходного показателя.

Оценку результата проводили в пяти временных точках: до начала лечения, после окончания лечения, через 6, 12 и 36 мес. Дополнительными конечными точками в оценке эффективности лечения были выбраны показатели инвалидизации и количество проведенных операций по замене коленного сустава (эндопротезирований) через три года после завершения курса лечения [9].

Статистический анализ. Сравнение распределения исходных факторов и исходов между группами по порядковым переменным проводили при помощи критерия χ^2 с точным критерием Фишера, если ожидаемое количество наблюдений в сравниваемых группах было менее 6; непрерывных — с помощью t-теста либо его непараметрического аналога, теста Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$. Статистический анализ проводили при помощи программного пакета SPSS v17.0.

Результаты и их обсуждение. Исходно было отобрано 300 пациентов, по 150 в каждую группу лечения. Потери составили восемь человек. Четверо — в группе SYSADOA: у двоих установлена исходно рентгенологическая стадия 3, у одного выявлен внутрисуставной перелом по МРТ, один на лечение не явился. Из четверых отсеянных в группе SYSADOA+OBPT у двоих по результатам МРТ выявлены признаки вторичного посттравматического ОА (данные о травмах были скрыты пациентами от исследователей до начала исследования), один пациент на лечение не явился, один отказался от лечения.

Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по возрастному-половому составу (табл. 1).

Исходные демографические и клинические характеристики больных ОА коленного сустава, получавших SYSADOA либо их сочетание с ОБРТ

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов	SYSADOA	ОБРТ+SYSADOA	p
Возраст, годы	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)	0,290
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
Рентгенологическая стадия 0, абс. (%)	24 (16,4)	14 (9,6)	0,346
Рентгенологическая стадия 1, абс. (%)	86 (58,9)	89 (60,9)	
Рентгенологическая стадия 2, абс. (%)	36 (24,7)	43 (29,5)	
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

Примечание. В скобках указано процентное соотношение для порядковых переменных и диапазон 95% доверительно-го 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; ОБРТ — ортовольтная рентгенотерапия.

Статистически значимых различий между группами по исходным характеристикам не обнаружено.

Клинические исходы. Сравнения первичного (степень снижения БС) и вторичных исходов приведены в табл. 2.

В группе, получавших SYSADOA, к концу наблюдения (через три года после завершения курса лечения) у 48 (32,9%) пациентов установлена группа инвалидности, тогда как в группе комбинированного лечения ОБРТ и SYSADOA — у 4 (2,7%) ($p < 0,0001$). В группе, получающей только монотерапию SYSADOA, значительно чаще проводилось эндопротезирование в сравнении с группой SYSADOA и ОБРТ: 42 (28,8%) и 4 (2,8%) ($p < 0,0001$) соответственно. Распределение этих показателей в зависимости от исходной рентгенологической стадии представлено в табл. 3.

В данной работе проанализированы отдаленные результаты применения ОБРТ у больных ОА 0–2 рентгенологической стадии. Основным симптомом ОА при любой стадии заболевания является БС, и поэтому, согласно рекомендациям OARSI [22], а также разработанным на их основе клиническим рекомендациям ревматологов и терапевтов России, основным целевым исходом лечения ОА на любой стадии должен стать длительный безболевого период с оптимальным уровнем активности больного [9]. Нами было показано, что хотя БС к окончанию курса лечения снижался одинаково в обеих группах, уже через 6 мес после окончания курса лечения он снижался гораздо чаще и в большей степени в группе комбинации. Эти различия сохраняются в течение трех лет: все целевые показатели, как измеренная с помощью ВАШ и WOMAC A тяжесть БС в абсолютном значении, так и его относительное снижение после ОБРТ, были лучше в два и более раза.

Наши результаты в целом совпадают с данными рандомизированных исследований по применению ЛТ при ОА коленного сустава. Так, Ott и соавт. (2013) на примере 499 пациентов с ахиллодинитом методом ОБРТ при условиях 250 кВ, 15 мА, фильтр 1 мм меди, расстояние источник–кожа 40 см было показано, что снижение по ВАШ происходило сразу после завершения лечения у 87% и сохранялось в течение 6 нед у 88% пациентов (до лечения БС в группе исследования по ВАШ — $65,5 \pm 22,1$, после окончания курса — $34,8 \pm 24,7$, а через 6 нед — $25,1 \pm 26,8$) [23]. D. Knelles и соавт. и в рандомизированном исследовании, что снижение БС по ВАШ происходит к концу курса лечения у 68% в группе ОБРТ по сравнению с 35% в группе получавших исключительно НПВП, противоболевой эффект сохранялся в течение 18 недель в группе ОБРТ у 71% против 13% в группе НПВП [24].

Аналогичные положительные результаты отмечены в исследовании M. H. Seegenschmiedt и соавт. при оценке функционального статуса плечевого сустава, выполненной по шкале Pannewitz, где к окончанию курса лечения происходило снижение степени выраженности ограничений в суставе с 3 пунктов до лечения до 2 после окончания у 76% и до 1 пункта у 80% через 6 недель [25]. В нашем исследовании было показано, что позитивные сдвиги могут сохраняться в течение длительного времени, что может быть связано с особенностями патогенеза.

Согласно современным представлениям о патогенезе ОА, стойкие артралгии отражают персистирующий воспалительный процесс, что замедляет репарацию отдельных анатомических структур сустава [26, 27]. Разные исследователи сходятся во мнении о разнонаправленности противовоспалительного

Исходы лечения болевого синдрома у больных ОА коленного сустава, получавших SYSADOA либо их сочетание с ОБРТ

Анализируемый показатель исходов лечения	SYSADOA (n=146)	ОБРТ+SYSADOA (n=146)	p
WOMAC A*			
К концу лечения	36,3 (33,6–38,9)	33,4 (31,1–35,7)	0,226
Через 6 мес	39,8 (36,4–43,1)	23,7 (21,5–25,9)	<0,0001
Через 12 мес	46,1 (41,9–50,3)	19,8 (17,0–22,5)	<0,0001
Через 36 мес	53,5 (48,7–58,2)	21,9 (18,3–25,6)	<0,0001
ВАШ*			
К концу лечения	36,2 (33,4–39,0)	33,4 (30,9–35,8)	0,432
Через 6 мес	40,4 (36,8–43,9)	23,1 (20,7–25,6)	<0,0001
Через 12 мес	46,6 (42,4–50,8)	19,2 (16,5–21,8)	<0,0001
Через 36 мес	54,9 (50,3–59,7)	21,2 (17,7–24,8)	<0,0001
Снижение болевого синдрома по ВАШ на 20 мм и более, абс. (%)**			
После окончания	73 (50,0)	85 (58,2)	0,159
Через 6 мес	56 (38,4)	109 (74,7)	<0,0001
Через 12 мес	44 (30,1)	110 (75,3)	<0,0001
Через 36 мес	37 (25,3)	101 (69,2)	<0,0001
Снижение показателя WOMAC A на 20% и более, абс. (%)**			
После окончания	70 (47,9)	83 (56,8)	0,128
Через 6 мес	58 (39,7)	111 (76,0)	<0,0001
Через 12 мес	51 (34,9)	111 (76,0)	<0,0001
Через 36 мес	47 (32,2)	114 (78,1)	<0,0001
Снижение показателя WOMAC B на 20% и более, абс. (%)**			
После окончания	61 (41,8)	67 (45,9)	0,480
Через 6 мес	49 (33,6)	95 (65,1)	<0,0001
Через 12 мес	46 (31,5)	102 (69,9)	<0,0001
Через 36 мес	44 (30,1)	103 (70,5)	<0,0001
Снижение показателя WOMAC C на 20% и более, абс. (%)**			
После окончания	55 (37,6)	75 (51,4)	0,019
Через 6 мес	74 (50,7)	126 (86,3)	<0,0001
Через 12 мес	47 (32,2)	106 (72,6)	<0,0001
Через 36 мес	47 (32,2)	97 (66,4)	<0,0001

Примечание. В скобках указано процентное соотношение для порядковых переменных и диапазон 95% доверительного интервала для непрерывных переменных. Статистическая значимость различий между пропорциями оценена с помощью теста χ^2 ; * с точным критерием Фишера; между непрерывными переменными — с помощью t-теста либо ** метода Манна–Уитни.

эффекта при ЛТ малыми дозами. Этот эффект, вероятно, обусловлен как прямым влиянием ионизирующего излучения на нервные окончания, так и активацией противовоспалительных цитокинов, адгезией экспрессированных активированных эндотелиальных клеток и лейкоцитов в зоне облучения, а также активацией макрофагов и нативных гранулоцитов [28–30]. Последнее приводит к ослаблению воспалительных изменений, снижению внутритканевого давления, повышению концентрации ионов калия [31, 32]. Доказано, что ионизирующее излучение в разовой дозе менее 1 Гр вызывает уменьшение адгезии моноцитов к клеткам эндотелия вследствие индукции противовоспалительных цитокинов трансформирующего фактора роста 1 и интерлейкина-10, понижению экспрессии E-селектина на поверхностях эндотелиальных клеток, индукции апоптоза

и протеолитической высвобождение L-селектина из лейкоцитов при протеолизе.

Сниженная активность индуцируемой синтетазы оксида азота и, как следствие, сниженный уровень собственно оксида азота, а также пониженная выработка реактивных форм кислорода при стимуляции макрофагов, могут привести к локальному противовоспалительному эффекту в поврежденных тканях. Таким образом, можно предположить, что ОБРТ способна в течение длительного времени сдерживать воспалительный процесс в суставе в отличие от препаратов класса SYSADOA, основное действие которых связано с постепенным подавлением каталитического воспаления, однако для развития стойкого эффекта необходимо проводить курсы поддерживающей терапии минимум 3 раза в год [8, 9]. Известно, что препараты класса SYSADOA обладают собствен-

Таблица 3

Отдаленные исходы у больных ОА коленного сустава, получавших SYSADOA либо их сочетание с ОБРТ

Отдаленный исход	SYSADOA	ОБРТ+ SYSADOA	p
Инвалидизация			
Рентгенологическая стадия 0, абс., %	4/24 (16,7)	0/14 (0,0)	0,205
Рентгенологическая стадия 1, абс. (%)	27/86 (31,4)	2/89 (2,3)	<0,0001
Рентгенологическая стадия 2, абс. (%)	21/36 (58,3)	2/43 (4,7)	<0,0001
Эндопротезирование коленного сустава			
Рентгенологическая стадия 0, абс. (%)	2/24 (8,3)	0/14 (0,0)	0,223
Рентгенологическая стадия 1, абс. (%)	22/86 (25,6)	2/89 (2,2)	<0,0001
Рентгенологическая стадия 2, абс. (%)	18/36 (50,0)	2/43 (4,7)	<0,0001

Примечание. В скобках указано процентное соотношение для порядковых переменных. SYSADOA — Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis; ОБРТ — ортовольтная рентгенотерапия.

ным анальгетическим потенциалом, однако его уровень достаточно невысок, что требует дополнительного назначения НПВП в течение первых двух-трех недель очередного поддерживающего курса.

При БС, протекающем на фоне хронического воспаления в суставе, происходит снижение толерантности к механическому стрессу и прогрессирующие нарушения биомеханики, поэтому длительно сохраняющиеся неприятные ощущения в области сустава (не только БС, но и чувство скованности, тугоподвижности, нестабильности) должны вызвать настороженность в плане возможности прогрессирования ОА [33]. Для их оценки в настоящем исследовании использовали шкалы WOMAC В и С. Данные показатели можно отнести к производным от исходного уровня болевого синдрома, поэтому их оценивают комплексно в системе шкал WOMAC. Неудивительно, что оценка отдаленных результатов лечения по этим шкалам имеет однонаправленные изменения со шкалой WOMAC А. Так, группе ОБРТ уже через 6 мес доля пациентов со снижением длительности утренней скованности (WOMAC В) на 20% от исходного показателя составила 65,1%, а к концу третьего года — 70,5%, тогда как в группе SYSADOA только 33,6 и 30,1% соответственно. То же можно сказать и по функциональной недостаточности сустава (WOMAC С), если в группе ОБРТ к концу 6 мес доля пациентов со снижением длительности УС на 20% от исходного показателя была 86,3%, к концу третьего года наблюдения немного снизилась и составила 66,4%, а в группе SYSADOA в аналогичные временные периоды доля пациентов была соответственно 50,7 и 32,2%. Полученные результаты согласуются с данными промежуточного анализа, проведенного в 2015 г.

Достоинства проведенного рандомизированного исследования — большее количество наблюдений по сравнению с ранее проводимыми, что усиливает его общую статистическую мощь. Так, ранее были оценены результаты лечения у 133 в 2009 г. [15] и 171 пациента в 2015 г., оценка результатов не превышала год. В настоящее время мы располагаем отдаленными результатами лечения 294 пациентов с периодом наблюдения три года.

Однако такой длительный период наблюдения накладывает определенные ограничения на чистоту исследования, поскольку за это время достаточно сложно отследить пациентов, которые самостоятельно использовали альтернативные методы лечения и могли скрыть этот факт от исследователей. Также необходимо учитывать «летучесть» симптоматики, а именно БС и связанной с ней функциональной недостаточности сустава. Для оценки чистоты анализируемых результатов за 24 ч до анкетирования больным отменяли НПВП, что сделало сопоставимым изучаемые показатели в двух исследуемых группах. И поэтому наиболее надежным критерием оценки эффективности лечения явилось изучение неблагоприятных исходов, к ним относят прогрессирование заболевания до необходимости проведения эндопротезирования. В нашем исследовании в группе SYSADOA в течение трех лет эндопротезированию подверглись в общей сложности 42 (28,8%) пациентов, в отличие от группы ОБРТ, где эндопротезирование было проведено у 4 (2,7%) пациентов за аналогичный период.

Еще одним потенциальным ограничением исследования может быть отсутствие оценки безопасности проводимой ОБРТ. Однако в ранее проведенном нами исследовании было показано, что как минимум в течение 20 лет после окончания курса ОБРТ не было зафиксировано развития радиационно-индуцированных отдаленных опухолей, а также существенных морфологических изменений мягких тканей в проекции поля облучения [34]. Эти результаты полностью согласуются с данными других авторов, где также показана безопасность ЛТ в малых дозах [34, 35]. Очевидно, что уровень БС должен коррелировать со структурными изменениями, происходящими в суставе, поэтому анализ морфологических изменений, происшедших в суставах после курса лечения, будет проведен в следующей публикации.

Скепсис относительно эффективности ЛТ в лечении ОА в ряде стран поддерживается одиночными публикациями с сомнительным дизайном. Так, еще в 1952 г. английский исследователь Н. Р. Plenk, не получив положительных результатов лечения пери-

артрита, своим исследованием на десятилетия закрыл ОБРТ для массового использования [36]. Еще один негативный опыт применения был получен американскими врачами G. W. Jones и S. M. Sagat, которые в публикации 1995 года категорично заявили об отсутствии каких-либо выдающихся результатов ЛТ в сравнении с НПВП при лечении заболеваний костно-мышечной системы [37]. Проведенное рандомизированное исследование, на наш взгляд, вносит дополнительный аргумент в доказательную базу подтвержденной эффективности ЛТ в лечении ОА.

Заключение. В рандомизированном исследовании показано, что при проведении ОБРТ к стандартно используемому подходу, лечению SYSADOA, у больных ОА происходит длительное и стойкое снижение как уровня БС, так и улучшение функционального состояния сустава. Это сочетание позволяет уменьшить частоту инвалидизации и эндопротезирования коленного сустава. Учитывая, что лучевая терапия является одобренным компонентом комплексного лечения ОА в ряде стран, необходимо рассмотреть вопрос о внесении ее в число рекомендуемых методов в России.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. // *Научно-практическая ревматология*. 2015. № 53 (2). С. 120–124. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-120-124. [Balabanova R.M., Erdes S.F. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Rheumatology Science and Practice*, 2015, No. 53 (2), pp. 120–124 (In Russ.)].
2. Branco J.C., Rodrigues A.M., Gouveia N. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt — a national health survey // *RMD Open*. 2016. Vol. 19, No 2 (1). DOI: 26.8484.02.
3. Scanzello C.R. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis // *Curr Opin Rheumatol*. 2017. Vol. 29 (1) P. 79–85. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000353.
4. Титова Л.В., Макарова М.В. Анализ заболеваемости ревматическими заболеваниями в Архангельской области: динамика статистических показателей за 2010–2015 гг. // *Научно-практическая ревматология*. 2017. № 55 (5). С. 521–525. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-521-525 [Titova L.V., Makarova M.V. Analysis of the incidence of rheumatic diseases in the Arkhangelsk region: trends in the 2010–2015 statistical characteristics. *Rheumatology Science and Practice*, 2017, No. 55 (5), pp. 521–525 (In Russ.)].
5. *Российский статистический ежегодник*. М., 2017. http://www.gks.ru/fire_doc/doc_2017/year/year17.pdf [Russian statistical Yearbook. Moscow, 2017 (In Russ.)].
6. Hoy D.G., Smith E., Cross M. Reflecting on the global burden of musculoskeletal conditions: lessons learnt from the global burden of disease 2010 study and the next steps forward // *Ann. Rheum. Dis*. 2015. No 74. P. 4–7.
7. Parmelee P., Harralson T., McPherron J., DeCoster J., Schumacher H. Pain, disability, and depression in osteoarthritis: effects of race and sex // *J. Aging Health*. 2012. No. 24. P. 168–187.
8. Zhang W., Doherty M., Peat G. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis*. 2017. No. 69 (3). P. 483–489.
9. Наумов А.В., Алексеева Л.И. *Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике*. Клинические рекомендации. М., 2016. [Naumov A.V., Alekseeva L.A. *Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in General medical practice*. Clinical guidelines. Moscow, 2016 (In Russ.)].
10. Badley E., Ibañez D. Socioeconomic risk factors and musculoskeletal disability // *J. Rheumatol*. 1994. No. 21. P. 515–522.
11. Hsu C.C., Wang H., Hsu Y.H. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study // *Hypertension*. 2015. No. 66. P. 524–533.
12. Aljadhey H., Tu W., Hansen R.A., Blalock S.J., Brater D.C., Murray M.D. Comparative effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension // *BMC cardiovascular disorders*. 2012. No 12. P. 93.
13. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J-P. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis — From evidence-based medicine to the real-life setting // *Semin Arthritis Rheum*. 2016. No. 45 (4). P. 3–11.
14. Паньшин Г.А., Рыбаков Ю.Н. Рентгенотерапия неопухолевых заболеваний // *Вестн. РНЦРР МЗ РФ*. 2005. № 5. С. 386–387 [Pan'shin G.A., Rubakov Yu.N. X-ray therapy of non-tumor diseases. *RNCRR Bulletin*, 2005, No. 5, pp. 386–387 (In Russ.)].
15. Макарова М.В., Вальков М.Ю., Титова Л.В., Мардынский Ю.С., Золотков А.Г., Антипина И.Е. Ортовольтная рентгенотерапия в симптоматическом лечении остеоартроза коленных суставов: анализ эффективности в сравнении со стандартными методами // *Радиология — практика*. 2009. № 4. С. 50–61. [Makarova M.V., Valkov M.Yu., Titova L.V., Mardynski Yu.S., Zolotkov A.G., Antipina I.E. Orthovoltage X-ray therapy in symptomatic treatment of knee osteoarthritis: the analysis of effectiveness comparing with standard methods. *Radiology-Practice*, 2009, No. 4, pp. 50–61 (In Russ.)].
16. Макарова М.В., Титова Л.В., Вальков М.Ю. Ортовольтная рентгенотерапия в сочетании с хондропротекторами при остеоартрозе коленных суставов 0–2 стадии: результаты рандомизированного исследования // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2015. № 15 (1). [Makarova M.V., Titova L.V., Valkov M.Yu. Orthovoltage X-ray therapy combining with Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis in knee osteoarthritis of 0–2 stages: the results of randomized study. *RNCRR Bulletin*, 2015, No. 15 (1) (In Russ.)].
17. Seegenschmiedt M.H., Micke O., Niewald M., Mücke R., Eich H.T., Kriz J., Heyd R. DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders: part I. // *Strahlenther Onkol*. 2015; No. 191 (7), pp. 541–548

18. Seegenschmiedt M.H. Morbus Dupuytren / Morbus Ledderhose // Seegenschmiedt M.H., Makoski H.B., Trott K.R., Brady L.W., eds. *Radiotherapy for non-malignant disorders. Contemporary concepts and clinical results*. Berlin: Springer-Verlag, 2007. P. 161–191.
19. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteoarthritis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1957. No. 16 (4). P. 494–502.
20. Huskisson E.C. Measurement of pain // *Lancet*. 1974. No. 2. P. 1127–1131.
21. Dougados M., Leclaire P., van der Heijde D. et al. Response criteria for clinical trials on osteoarthritis of the knee and hip: a report of the Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical Trials response criteria initiative // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010. No. 8. P. 395–403.
22. Berenbaum F., Conaghan P.G., Hochberg M.C., Kraus B. *OARSI. Osteoarthritis: A Serious Disease, Submitted to the U.S. Food and Drug Administration*. December 1, 2016.
23. Ott O.J., Jeremias C., Fietkau R. et al. Radiotherapy for calcaneodynia. Results of a single center prospective randomized dose optimization trial // *Strahlenther. Onkol.* 2013. No. 189. P. 329–334. DOI: 10.1007/s00066-012-0256-3.
24. Knelles D., Barthel T., Karrer A. et al. Prevention of heterotopic ossification after total hip replacement. Prospective randomized study using acetylsalicylic acid, indomethacin and fractional or single-dose irradiation // *J. Bone Joint Surg Br.* 1997. No. 79. P. 596–602.
25. Seegenschmiedt M.H., Keilholz L. Epicondylopathy humeri (EPH) and peritendinitis humeroscapularis (PHS): Evaluation of radiation therapy long-term results and literature review // *Radiother. Oncol.* 1998. No. 47. P. 17–28.
26. Driban J.B., Price L.L., Eaton C.B. et al. Individuals with incident accelerated knee osteoarthritis have greater pain than those with common knee osteoarthritis progression: data from the Osteoarthritis Initiative // *Clin. Rheumatol.* 2016. Jun., No. 35 (6). P. 1565–1571. DOI: 10.1007/s10067-015-3128-2.
27. Trott K.R. Therapeutic effects of low dose irradiation // *Strahlenther. Onkol.* 1994. No. 170. P. 1–12.
28. Trott K.R., Kamprad F. Radiobiological mechanisms of anti-inflammatory radiotherapy // *Radiother Oncol.* 1999. No. 51. P. 197–203.
29. Hildebrandt G., Jahns J., Hindemith M. Effects of low dose radiation therapy on adjuvant induced arthritis in rats // *Int. J. Radiat. Biol.* 2000. No. 76. P. 1143–1153.
30. Kern P.M., Keilholz L., Forster C. Low-dose radiotherapy selectively reduces adhesion of peripheral blood mononuclear cells to endothelium in vitro // *Radiother Oncol.* 2000. No. 54. P. 273–282.
31. Rubin P., Soni A., Williams J.P. The molecular and cellular biologic basis for radiation treatment of benign proliferative diseases // *Semin. Radiat. Oncol.* 1999. No. 9. P. 203–214.
32. Каратеев А.Е., Лиля А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы // *Научно-практическая ревматология*. 2018. № 56 (1). С. 70–81. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-70-81 [Karateev A.E., Lila A.M. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. *Rheumatology Science and Practice*, 2018, No. 56 (1), pp. 70–81 (In Russ.)].
33. Ковров К.Н., Макарова М.В., Левит М.Л., Гагарина Т.Ю., Смирнова М.Н., Вальков М.Ю. Морфологический анализ состояния облученной кожи после низкодозной рентгенотерапии остеоартроза тазобедренных суставов // *Лучевая диагностика и терапия*. 2011. № 2. С. 72–76. [Kovrov K.N., Makarova M.V., Levit M.L., Gagarina T.Yu., Smirnova M.N. Morphological analysis of the state of irradiated skin after low-dose radiotherapy of osteoarthritis of the hip joints. *Radiation diagnosis and therapy*, 2011, No. 2, pp. 72–76 (In Russ.)].
34. Brenner D.J., Doll R., Goodhead D.T., Hall E.J., Land C.E., Little J.B. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. No. 100 (24). P. 13761–13766.
35. McLean A.R., Adlen E.K., Cardis E., Elliott A., Goodhead D.T., Harms-Ringdahl M. A restatement of the natural science evidence base concerning the health effects of low-level ionizing radiation // *Proc. Biol. Sci.* 2017. No. 284 (1862). DOI:10.1098/RSPB.2017.1070.
36. Plenk H.P. Calcifying tendinitis of the shoulder: A critical study of the value of X-ray therapy // *Radiology*. 1952. No 59. P. 384–389.
37. Jones G.W., Sagar S.M. No guidance is provided for situations which evidence is lacking // *BMJ*. 1995. No. 311 P. 258.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 24.06.2019 г.

Контакт: Макарова Мария Васильевна, mtim10@gmail.com

Сведения об авторах:

Макарова Мария Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; 163000, г. Архангельск, ул. Гайдара, д. 3; e-mail: mtim10@gmail.com; ORCID ID 0000-0002-9144-3901; SPIN 6468-7705;

Титова Любовь Валентиновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; 163000, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51; ORCID ID 0000-0001-8982-5241;

Вальков Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51; ORCID ID 0000-0003-3220-9638; SPIN 8608-8239.