

ВЛИЯНИЕ НИЗКОДОЗНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА НА ЧАСТОТУ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИСПЫТАНИЯ С 9-ЛЕТНИМ НАБЛЮДЕНИЕМ

Макарова М.В.¹,
Вальков М.Ю.¹,
Гржибовский А.М.^{1, 2, 3}

¹ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (163069, г. Архангельск, Троицкий просп., 51, Россия)

² ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (677000, г. Якутск, ул. Белинского, 58, Россия)

³ ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова» (163002, г. Архангельск, наб. Северной Двины, 17, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Макарова Мария Васильевна,
e-mail: mtim10@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Сравнить частоту эндопротезирования коленного сустава у больных, получавших стандартное лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в комбинации с симптоматическими лекарственными средствами замедленного действия (SYSADOA, symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis) либо их сочетание с низкодозной лучевой терапией (НДЛТ), при остеоартрите коленных суставов 0–2-й стадий.

Материалы и методы. Представлены отдалённые результаты рандомизированного контролируемого испытания в выборке из 292 пациентов с подтверждённым остеоартритом (ОА) коленных суставов по критериям Altman (1991), рентгенологической стадией 0–2 по Kellgren – Lawrence, случайным образом распределённых в две группы. Контрольная группа (n = 146) получала терапию комбинацией НПВП и SYSADOA. В группе исследования (n = 146) пациенты дополнительно к стандартному лечению получали НДЛТ до суммарной дозы 4,5 Гр. Кумулятивный риск эндопротезирования оценивали с помощью актуарного анализа и метода Каплана – Майера. Для оценки профилактического потенциала НДЛТ рассчитывали предотвратимые доли для выборки (AF, attributable fraction) и для генеральной совокупности (PAF, population attributable fraction).

Результаты. Общее время наблюдения составило 2131,2 человеко-лет. 4,1 % (n = 6) пациентам группы исследования проведено эндопротезирование против 7,5 % (n = 11) в контрольной группе. Отношение плотностей инцидентности составило 0,60 (95% ДИ: 0,18–1,88), что соответствует снижению риска на 67 %, но результаты не достигали уровня статистической значимости по причине малого числа эндопротезирований (p = 0,340). Предотвратимая доля эндопротезирований составила 40 % для выборочной совокупности и 21 % для генеральной совокупности пациентов с рентгенологической стадией 0–2.

Заключение. Применение НДЛТ снижает риск эндопротезирования на две трети и потенциально способно снизить частоту эндопротезирования на 21 % у больных ОА коленного сустава. Требуется исследование на большей выборке.

Ключевые слова: остеоартрит, коленный сустав, эндопротезирование, низкодозная лучевая терапия

Для цитирования: Макарова М.В., Вальков М.Ю., Гржибовский А.М. Влияние низкодозной лучевой терапии остеоартрита коленного сустава на частоту эндопротезирования: результаты рандомизированного контролируемого испытания с 9-летним наблюдением. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(5): 100-106. doi: 10.29413/ABS.2023-8.5.10

Статья поступила: 02.04.2023

Статья принята: 13.11.2023

Статья опубликована: 05.12.2023

EFFECTS OF LOW-DOSAGE RADIOTHERAPY FOR KNEE OSTEOARTHRITIS ON THE INCIDENCE OF KNEE ARTHROPLASTY: RESULTS OF A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL WITH 9-YEAR FOLLOW-UP

Makarova M.V.¹,
Valkov M.Yu.¹,
Grjibovski A.M.^{1, 2, 3}

¹ Northern State Medical University
(Troitskiy Ave. 51, Arkhangelsk 163000,
Russian Federation)

² North-Eastern Federal University
(Belinskogo str. 58, 677000 Yakutsk,
Russian Federation)

³ Northern (Arctic) Federal University
named after M.V. Lomonosov (Severnoy
Dviny emb. 17, Arkhangelsk 163002,
Russian Federation)

Corresponding author:
Maria V. Makarova,
e-mail: mtim10@gmail.com

ABSTRACT

The aim. To compare the incidence of knee arthroplasty in patients receiving standard treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in combination with symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA), or combination of NSAIDs and SYSADOA with low-dose radiation therapy (LDRT) in patients with stage 0–2 knee osteoarthritis (OA).

Materials and methods. The article presents the results of randomized controlled study of 292 patients with confirmed knee OA according to Altman's criteria (1991) and Kellgren – Lawrence radiographic stages 0–2 who were randomized into two groups. The control group ($n = 146$) received standard therapy of NSAIDs + SYSADOA. Patients of the study group ($n = 146$) received combination of standard therapy and LDRT up to a total dose of 4.5 Gy. The cumulative risk of knee arthroplasty was assessed using actuarial analysis and the Kaplan – Meier method. Attributable (AF) and population attributable (PAF) fractions were calculated to assess LDRT preventive potential.

Results. The total observation period was 2131.2 person-years. Knee arthroplasty was performed in 4.1 % ($n = 6$) of patients in the study group against 7.5 % ($n = 11$) in the control group. The incidence density ratio was 0.60 (95% CI: 0.18–1.88), which corresponds to a risk reduction by 67 %, but the differences were not statistically significant due to the small number of cases ($p = 0.340$). The AF was 40 % while the PAF was 21 %.

Conclusions. The use of LDRT reduces the risk of knee arthroplasty by two-thirds and has the potential to prevent 21 % cases of knee arthroplasty in patients with knee OA. A study on a larger sample is required.

Key words: osteoarthritis, knee joint, joint arthroplasty, low-dose radiation therapy

Received: 02.04.2023
Accepted: 13.11.2023
Published: 05.12.2023

For citation: Makarova M.V., Valkov M.Yu., Grjibovski A.M. Effects of low-dosage radiotherapy for knee osteoarthritis on the incidence of knee arthroplasty: Results of a randomized controlled trial with 9-year follow-up. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(5): 100-106. doi: 10.29413/ABS.2023-8.5.10

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) крупных суставов, чаще поражающий лиц старше 40 лет, является наиболее распространённым заболеванием костно-мышечной системы. В 2020 г. в мире ОА коленных суставов по расчётам мог быть установлен 654 млн человек [1]. Согласно российской статистике, до 13 % взрослого населения страны страдают ОА коленных и тазобедренных суставов [2].

Современная терапия ОА направлена в первую очередь на купирование болевого синдрома. Традиционно для этого назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [3, 4]. В соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации ревматологов России, для лечения ОА коленного сустава могут быть также использованы симптоматические лекарственные средства замедленного действия (SYSADOA, symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), включающие стимуляторы репарации тканей (хондроитина сульфат, глюкозамин и пр.) и корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани [4]; в анатомо-терапевтическо-химической классификации они наряду с НПВП и противоревматическими препаратами включены «базисную терапию» [3]. Однако данные метаанализов исследований, проведённых без поддержки фармацевтических компаний, не подтвердили преимущества использования хондроитина сульфата и глюкозамина, поэтому многими международными профессиональными сообществами ревматологов их использование не рекомендуется [3, 5].

Остеоартрит часто неуклонно прогрессирует, переходя в распространённые стадии, вследствие чего высока частота инвалидизации и направления на хирургическое лечение. Среди всех регистрируемых случаев стойкой утраты трудоспособности 30 % связаны с прогрессированием ОА [1]. Из них на тотальное эндопротезирование (ТЭ) коленного сустава направляют около 15 % пациентов [6]. При этом отдалённые результаты эндопротезирования коленного сустава нельзя признать полностью удовлетворительными. Согласно данным ряда исследований, до 25 % пациентов недовольны результатами операции. В течение двух-пяти лет ревизионные операции проводят в 60–80 % случаев [7, 8]. Более чем в половине всех случаев неудовлетворительных результатов от проведённого эндопротезирования пациентов беспокоят боли в оперированном суставе [9]. Частота инфекционных осложнений после хирургического вмешательства составляет 0,2–4,5 % при первичном протезировании и 4,5–12 % при ревизионном (вторном) [6, 7].

В этой связи требуется поиск более эффективных методик консервативного лечения ОА. С 1970-х годов для лечения ОА различных локализаций применяют низкодозную лучевую терапию (НДЛТ), которая способна оказать длительный противоболевой эффект [10, 11]. В Германии и Испании НДЛТ успешно применяется для терапии гонартрозов [12, 13]. В России имеется длительный опыт применения этого подхода [14], но для включения данного вида лечения требуются дополнительные доказательства её эффективно-

сти. В рамках рандомизированного исследования ранее нами было показано, что НДЛТ способна предотвращать прогрессирование болевого синдрома и патологических изменений в суставе на горизонте трёх лет [15, 16]. Длительное сохранение противоболевого эффекта потенциально способно отсрочить необходимость проведения хирургического лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ частоты проведения эндопротезирования коленного сустава у больных, получавших низкодозную лучевую терапию в сочетании с базисной терапией нестероидными противовоспалительными препаратами в комбинации с симптоматическими лекарственными средствами замедленного действия либо только стандартное лечение, при остеоартрите коленных суставов 0–2-й стадий в рамках открытого рандомизированного исследования с длительным проспективным наблюдением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Характеристика больных

Подробности выборочной совокупности больных были описаны ранее [15, 16]; коротко они могут быть представлены следующим образом. В исследование, проведённое с октября 2012 по октябрь 2014 г., включали больных с клинически подтверждённым по критериям Altman, 1991 [17] ОА коленных суставов 0–2-й стадии по Kellgren – Lawrence [18] в сочетании с лабораторными и рентгенологическими проявлениями и без них и исходным уровнем болевого синдрома 30 мм и более по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Схема лечения

Для распределения в группы использовали рандомизацию с помощью генератора чисел. В контрольной группе больные получали базовую терапию селективными НПВП и комбинированным препаратом SYSADOA глюкозамином (500 мг) и хондроитина сульфатом (400 мг) по схеме: 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. Низкодозная ортовольтная рентгенотерапия на поражённый сустав в дозе 4,5 Гр за 10 сеансов через 48 часов каждый назначалась пациентам группы исследования на фоне стандартного лечения, аналогичного таковому в первой группе.

Всего в анализ вошли 292 пациента, по 146 в каждой группе лечения. Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по возрастно-половому составу и исходным характеристикам заболевания. Больных женского пола было 48 %, средний возраст составил 36–40 лет. Индекс массы тела в среднем составлял 27 кг/м² в обеих группах, длительность болевого синдрома перед началом лечения варьировала от 9,2 до 9,7 мес. Рентгенологические стадии 0 (симптоматический ОА с изменениями, харак-

терными для ОА по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), но при отсутствии изменений на рентгенограммах), 1 и 2 были установлены у 15 (10,3 %), 89 (60,9 %) и 42 (28,8 %) больных контрольной группы и у 24 (16,4 %), 86 (58,9 %) и 36 (24,7 %) больных группы исследования соответственно. По всем сравниваемым показателям статистически значимых различий между двумя группами не было.

Статистический анализ

Кумулятивный риск эндопротезирования оценивали с помощью актуарного анализа и метода Каплана – Майера. В качестве события принимали факт проведения эндопротезирования коленного сустава, данные о котором получали из Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения Архангельской области на 31.12.2021.

Частота проведения эндопротезирования в обеих группах была рассчитана на 100 человеко-лет. Относительная (AF, attributable fraction) и популяционная (PAF, attributable fraction) доли были рассчитаны для оценки доли проведения эндопротезирования, которую можно было бы предотвратить, если бы все пациенты получали НДЛТ в дополнение к стандартному лечению в ис-

следовании и в общей популяции. Различия в частоте наступления исхода между группами оценивались с помощью критерия Вилкоксона – Джихана.

Результаты анализа представлены с 95%-ми доверительными интервалами (95% ДИ) по причине их большей информативности по сравнению с традиционными уровнями статистической значимости [19]. Для всех расчётов использовался программный пакет Stata версии 17 (Stata Corp., США) [20].

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 10 от 21.12.2011), у всех пациентов было получено информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Число пациентов, которым было проведено эндопротезирование коленного сустава в разрезе рентгенологической стадии, приведено в таблице 1. Кумулятивный риск проведения эндопротезирования для двух групп отражён на рисунке 1.

ТАБЛИЦА 1

СУММАРНОЕ КОЛИЧЕСТВО ЭНДОПРТЕЗИРОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА ЗА 9-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД

Исходная стадия	Контрольная группа	Группа исследования
Рентгенологическая стадия 0, абс. (%)	0/24 (0,0 %)	0/15 (0,0 %)
Рентгенологическая стадия 1, абс. (%)	2/86 (2,3 %)	1/89 (1,1 %)
Рентгенологическая стадия 2, абс. (%)	9/36 (25,0 %)	5/42 (11,9 %)

TABLE 1

THE TOTAL NUMBER OF JOINT REPLACEMENTS IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS OVER A 9-YEAR PERIOD

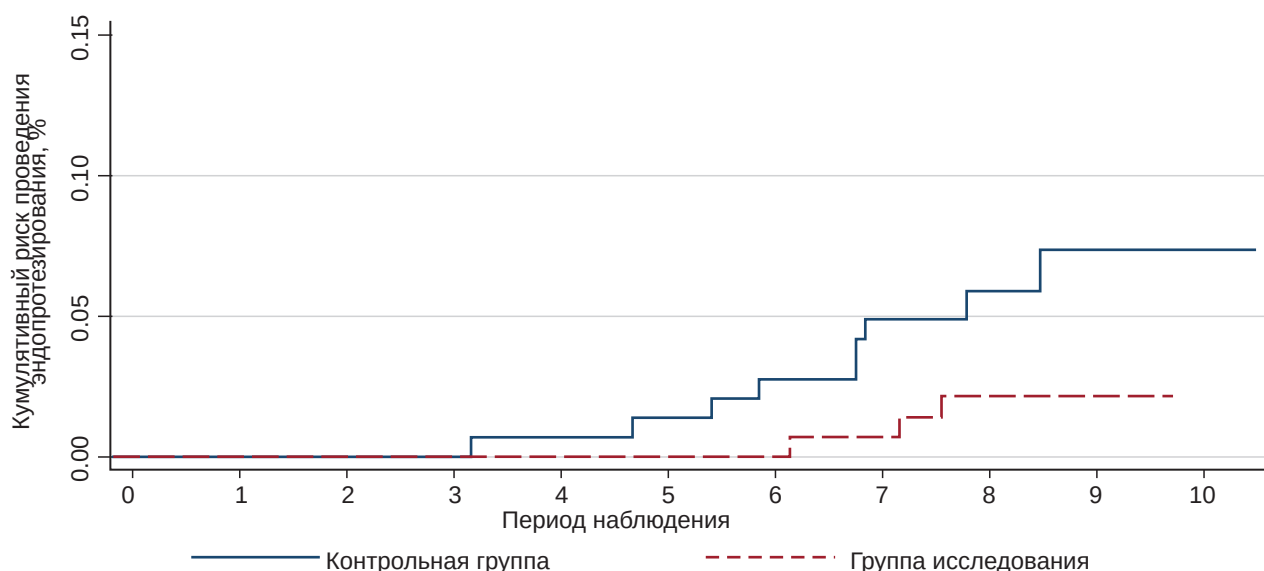


РИС. 1.

Кумулятивный риск проведения тотального эндопротезирования коленного сустава в зависимости от метода лечения остеоартрита

FIG. 1.

Cumulative risk of total knee arthroplasty depending on the method of osteoarthritis treatment

Частота эндопротезирования коленного сустава в существенной мере определялась исходной стадией ОА. При исходном отсутствии рентгенологических признаков ОА за 9 лет наблюдения операция не потребовалась ни одному из больных. Эндопротезирование выполняли вдвое реже при более распространенных стадиях ОА в случае применения НДЛТ. Общее время до эндопротезирования либо цензурирования составило 2131,2 человеко-лет. В общей сложности эндопротезирование выполнено 4,1 % ($n = 6$) пациентов группы исследования против 7,5 % ($n = 11$) пациентов контрольной группы. Отношение плотностей инцидентности составило 0,60 (95% ДИ: 0,18–1,88), то есть применение нового метода имеет потенциал для существенного уменьшения времени возникновения необходимости в эндопротезировании, однако результаты не достигали уровня статистической значимости по причине малого числа эндопротезирований ($p = 0,340$).

Расчёт предотвратимых долей (AF и PAF) изучаемого исхода показал, что 40 % эндопротезирований могло быть предотвращено в исследуемой выборочной совокупности, если бы все пациенты получали экспериментальное лечение, а в генеральной совокупности больных с остеоартрозом коленных суставов с рентгенологической стадией 0–2 эта доля составила бы 21 %.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В статье проведён сравнительный анализ частоты проведения эндопротезирования коленного сустава у больных в зависимости от ранее проведённого лечения ОА коленных суставов 0–2 стадий в рамках открытого рандомизированного исследования. Включение в исследование данных симптоматического ОА коленного сустава позволило проследить результаты терапии заболевания, когда изменения ещё не определяют рентгенологически (стадия 0). Низкодозная лучевая терапия не оказала отрицательного влияния на течение заболевания при симптоматическом ОА, что подтверждают наши результаты об отсутствии случаев эндопротезирования как в контрольной группе, так и в группе исследования. Мы обнаружили двукратное уменьшение риска проведения эндопротезирования у больных, получавших НДЛТ, по сравнению с контрольной группой, но, несмотря на выраженность эффекта, по причине малого числа изучаемых исходов различия не достигали уровня статистической значимости для общепринятых уровней альфа- и бета-ошибок.

Низкодозная лучевая терапия не является общепринятым подходом в лечении ОА коленных суставов. Главное препятствие расширения её использования – недостаток доказательств из исследований высокого качества. К такому выводу, например, пришли авторы недавно опубликованного систематического обзора литературы [12]. Они анализировали разнородные исследования, самое раннее из которых датировано 1980 г.; всего в анализ вошло 26 исследований. Многие из анализированных исследований носили ретроспек-

тивный характер с наблюдательным дизайном, не имели контрольной группы и/или содержали малое количество наблюдений.

К настоящему моменту опубликовано считанное число рандомизированных исследований, изучавших эффект НДЛТ при ОА коленных суставов [11, 13, 16]. В исследовании из Германии получен положительный эффект от применения НДЛТ. В ретроспективном анализе S. Keller и соавт. была дана оценка клинического ответа на НДЛТ у 1037 пациентов с болезненным ОА коленных суставов сразу или в течение двух месяцев после завершения облучения. У 79,3 % наблюдали уменьшение боли после НДЛТ (10,5 % – полного, 68,8 % – частичного ответа) [21]. O.J. Ott и соавт. предположили, что НДЛТ менее эффективна в лечении выраженного болевого синдрома при прогрессирующем ОА с уже зафиксированным разрушением костного сустава и повреждением околоуставных мягких тканей, которые могут быть устойчивы к противовоспалительному эффекту НДЛТ [22].

С другой стороны, в двойном слепом рандомизированном исследовании из Нидерландов авторы не отметили снижения болевого синдрома у больных в группе исследования по сравнению с контрольной группой симуляционного облучения (относительный риск – 1,09; 95% ДИ: 0,37–3,19), а также существенных изменений синовиальной оболочки и уменьшения объёма синовиита по данным МРТ. Следует отметить, что общее число наблюдений ($n = 55$ в обеих группах) и ограниченный срок последующего наблюдения (3 месяца) не дают возможности сделать окончательный вывод об эффективности подхода [11].

Наше рандомизированное исследование имеет высокую степень зрелости. НДЛТ больным ОА коленного сустава, вошедшим в него, была проведена 8–10 лет назад. Ранее нами было показано, что добавление ортотерапии рентгенотерапии к стандартному консервативному лечению приводит к стойкому снижению болевого синдрома, улучшению функции сустава и в целом качества жизни больных на горизонте как минимум трёх лет [15, 23, 24].

Принятие решения об установке эндопротеза сустава обусловлено не только рентгенологической стадией, но и, в большей степени, выраженностью болевого синдрома, ограничением жизнедеятельности пациента со стойкими нарушениями статико-динамических функций (третья и четвертая). При исходной более тяжёлой рентгенологической стадии ОА ухудшение статико-динамических функций у таких пациентов наступает быстрее [25]. В Европе частота артропластических операций среди пациентов старше 65 лет составляла в среднем 0,6 на 1000 населения в 2010-е годы [6, 8]; в России этот показатель за аналогичный период был несколько ниже, составляя до 0,2 на 1000 взрослого населения [2].

В данном исследовании впервые в рамках рандомизированного анализа были проанализированы данные о частоте проведения тотального эндопротезирования коленного сустава в зависимости от ранее получаемого лечения; таким образом оценено влияние конкретного вида терапии на течение ОА. Исходы лечения больных

прослежены в течение длительного периода времени, что является важным достоинством нашего исследования. В большинстве других исследований длительность наблюдения ограничивается одним, максимум – тремя годами наблюдения [11, 13] без изучения отдалённых исходов заболевания. Мы показали, что каждый пятый случай эндопротезирования может быть предотвращён, если бы все пациенты в генеральной совокупности получали экспериментальное лечение.

Сравнительно небольшое общее количество наблюдений (всего 292 пациента) и 17 событий являются ограничениями исследования. Однако учитывая то, что в группе исследования частота проведения эндопротезирования коленного сустава была в два раза реже в сравнении с контрольной группой, требуется более длительный срок наблюдения, а также воспроизведение исследования в других исследованиях с использованием более крупных выборочных совокупностей.

Также к ограничениям можно отнести то, что при ОА до настоящего времени нет обязательной регистрации пациентов, поэтому существует риск их «выпадения» из исследования. Однако в настоящем исследовании нам были доступны персональные данные пациентов; их вызывали лично на приёмы и оценивали отдалённые результаты лечения. Но при анализе более больших массивов данных такая персонификация может быть недоступна; это является важным побудительным мотивом обязательной регистрации больных ОА и, возможно, создания регистра больных ОА по примеру популяционных регистров рака [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение НДЛТ в схемы лечения ОА способно не только на длительный период снизить болевой синдром и улучшить качество жизни таких пациентов, но и потенциально двукратно снизить риск необходимости эндопротезирования коленного сустава. При снижении числа пациентов, нуждающихся в проведении эндопротезирования, потенциально снижается бремя финансовой нагрузки на систему здравоохранения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*. 2020; 2930: 100587. doi: 10.1016/j.eclim.2020.100587
2. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019; 13(2): 9-21. [Alexseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: Epidemiology, classification, risk

factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2019; 13(2): 9-21. (In Russ.)). doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21

3. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J. Arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res*. 2020; 72: 149-162. doi: 10.1002/acr.24131

4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Гонартроз. Клинические рекомендации*. 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. *Gonarthrosis. Clinical recommendations*. 2021. (In Russ.)). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1 [дата доступа: 08.05.2023].

5. Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2018; 13: 170. doi: 10.1186/s13018-018-0871-5

6. Price AJ, Alvand A, Troelsen A, Katz JN, Hooper G, Gray A, et al. Hip and knee replacement 2. Knee replacement. *Lancet*. 2018; 392: 1672-1682. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32344-4

7. Khan M, Osman K, Green G, Haddad FS. The epidemiology of failure in total knee arthroplasty. *Bone Joint J*. 2016; 98-B(Suppl 1a): 105-112. doi: 10.1302/0301-620X.98B1.36293

8. Evans JT, Walker RW, Evans JP, Blom AW, Sayers A, Whitehouse MR. How long does a knee replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up. *Lancet*. 2019; 393: 655-663. doi: 10.1302/0301-620X.98B1.36293

9. Мурылев В.Ю., Алексеев С.С., Елизаров П.М., Куковенко Г.А., Деринг А.А., Хаптагаев Т.Б. Оценка болевого синдрома у пациентов после эндопротезирования коленного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2019; 25(2): 19-30. [Murylev VY, Alekseev SS, Elizarov PM, Kukovenko GA, Dering AA, Haptagaev TH. Evaluation of pain syndrome in patients after total knee replacement. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019; 25(2): 19-30. (In Russ.)). doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-2-19-30

10. Koc BB, Schotanus MG, Borghans R, Jong B, Maassen ME, Buijsen J, et al. Short-term pain reduction after low-dose radiotherapy in patients with severe osteoarthritis of the hip or knee joint: a cohort study and literature review. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2019; 29(4): 843-847. doi: 10.1007/s00590-019-02377-8

11. van den Ende C, Minten M, Leseman-Hoogenboom MM, van den Hoogen F, den Broeder AA, Mahler E, et al. Long-term efficacy of low-dose radiation therapy on symptoms in patients with knee and hand osteoarthritis: Follow-up results of two parallel randomised, sham-controlled trials. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(1): e42-e49. doi: 10.1007/s00296-015-3337-7

12. Minten M, Mahler E, den Broeder AA. The efficacy and safety of low-dose radiotherapy on pain and functioning in patients with osteoarthritis: A systematic review. *Rheumatol Int*. 2016; 36: 133-142. doi: 10.1007/s00296-015-3337-7

13. Mahler E, Minten M, Leseman-Hoogenboom M. Effectiveness of low-dose radiation therapy on symptoms in patients with knee osteoarthritis: A randomised, double-blinded, sham-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(1): 83-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214104

14. Кишковский А.Н., Дударев А.Л. *Рентгенотерапия неопухолевых заболеваний*. М.: Просвещение: 1978. [Kishkovsky AN, Dudarev AL. *X-ray therapy of non-tumor diseases*. Moscow: Prosveshchenie; 1978. (In Russ.)).

15. Макарова М.В., Титова Л.В., Вальков М.Ю. Ортовольтная рентгенотерапия в лечении больных гонартрозом 0–2 стадии: отдаленные результаты рандомизированного исследования. Динамика болевого синдрома. *Лучевая диагностика и терапия*. 2019; (3): 86–93. [Makarova MV, Titova LV, Valkov MYu. Orthovoltage X-ray therapy for the treatment of 0–2 gonarthrosis stages: Long-term results of a randomized trial. The dynamics of a pain syndrome. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2019; (3): 86–93. (In Russ.)]. doi: 10.22328/2079-5343-2019-10-3-86-93

16. Макарова М.В., Черных И.А., Титова Л.В., Вальков М.Ю. Динамика морфологических изменений по данным МРТ при ортовольтной рентгенотерапии у больных гонартрозом 0–2 стадии: отдаленные результаты рандомизированного исследования. *Лучевая диагностика и терапия*. 2019; (4): 71–79. [Makarova MV, Chernykh IA, Titova LV, Valkov MYu. The dynamics of morphological changes by MRI at orthovoltage X-ray therapy in patients with gonarthrosis stage 0–2: Long-term results of a randomized trial. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2019; (4): 71–79. (In Russ.)]. doi: 10.22328/2079-5343-2019-10-4-71-79

17. Altman R, Alarcn G, Appelrouth D. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1990; 33(11): 1601–1610. doi: 10.1002/art.1780340502

18. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957; 16(4): 494–502. doi: 10.1136/ard.16.4.494

19. Гржибовский А.М., Гвоздецкий Н.Н. Интерпретация величины p и альтернативы её использованию в биомедицинских исследованиях. *Экология человека*. 2022; 29(3): 67–76. [Grjibovskiy AM, Gvozdeckiy NN. Interpretation of and alternatives to p -values in biomedical sciences. *Human Ecology*. 2022; 29(3): 67–76. (In Russ.)]. doi: 10.17816/humeco9724

20. Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.М. Программное обеспечение для статистической обработки данных STATA: введение. *Экология человека*. 2014; 21(1): 60–63. [Unguryanu TN, Grjibovskiy AM. Introduction to STATA – software for statistical data analysis. *Human Ecology*. 2014; 21(1): 60–63. (In Russ.)]. doi: 10.17816/humeco17275

21. Keller S, Müller K, Kortmann RD, Wolf U, Hildebrandt G, Liebmann A, et al. Efficacy of low-dose radiotherapy in painful gonarthrosis: Experiences from a retrospective East German bicenter study. *Radiat Oncol*. 2013; 8(1): 29. doi: 10.1186/1748-717X-8-29

22. Ott OJ, Mücke O, Mücke R, Niewald M, Rodel F, Schafer U, et al. Lowdose radiotherapy: Mayday, mayday. We've been hit! *Strahlenther Onkol*. 2019; 195(4): 285–288. doi: 10.1007/s00066-018-1412-1

23. Makarova MV, Valkov MYu, Kuznetsova LA. Mental well-being of patients with stages 0–2 of knee osteoarthritis after orthovoltage radiotherapy: Open randomized trial evaluating quality of life. *Russian Open Medical Journal*. 2021; 10: e0421. doi: 10.15275/rusomj.2021.0421

24. Макарова М.В., Вальков М.Ю., Кузнецова Л.А. Физическая оценка качества жизни больных остеоартритом коленного сустава 0–2 стадий после сочетанной ортовольтной рентгенотерапии и симптоматических препаратов замедленного действия (открытое рандомизированное исследование). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022; 17(4): 365–369. [Makarova MV, Valkov MYu, Kuznetsova LA. Physical assessment of the quality of life in patients with knee osteoarthritis of stages 0–2 after combined orthovoltage X-ray therapy and SYSADOA (an open randomized study). *Medical News of North Caucasus*. 2022; 17(4): 365–369. (In Russ.)]. doi: 10.14300/mnnc.2022.17088

25. Драпкина О.М., Скрипникова И.А., Шепель Р.Н., Кабурова А.Н. Остеоартрит в практике врача-терапевта: алгоритм диагностики и выбора терапии. *Профилактическая медицина*. 2018; 21(6): 12–22. [Drapkina OM, Skripnikova IA, Shepel RN, Kaburova AN. Osteoarthritis in a therapist's practice: The diagnostic and treatment algorithm. *Profilakticheskaya meditsina*. 2018; 21(6): 12–22. (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20182106112

26. Вальков М.Ю., Карпунов А.А., Коулман М.П., Аллемани К., Панкратьева А.Ю., Потехина Е.Ф., и др. Популяционный раковый регистр как ресурс для науки и практического здравоохранения. *Экология человека*. 2017; 24(5): 54–62. [Valkov MY, Karpunov AA, Coleman MP, Allemanni C, Pankratieva AY, Potekhina EF, et al. The population-based cancer registry as a resource for research and practical healthcare. *Human Ecology*. 2017; 24(5): 54–62. (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2017-5-54-62

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, e-mail: mtim10@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9144-3901>

Вальков Михаил Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: m.valkov66@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>

Гржибовский Андрей Мечиславович – доктор медицинских наук, руководитель отдела международных программ и инновационного развития ЦНИЛ, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения, общей гигиены и биоэтики Медицинский институт, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; профессор кафедры биологии, экологии и биотехнологии, ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: a.grjibovskiy@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

Information about the authors

Maria V. Makarova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Diagnostic Radiology, Radiotherapy and Oncology, Northern State Medical University, e-mail: mtim10@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9144-3901>

Mikhail Yu. Valkov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Diagnostic Radiology, Radiotherapy and Oncology, Northern State Medical University, e-mail: m.valkov66@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>

Andrei M. Grjibovskiy – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department for International Programs and Innovations, Central Research Laboratory, Northern State Medical University; Professor at the Department of Public Health, Healthcare, General Hygiene and Bioethics, North-Eastern Federal University; Professor at the Department of Biology, Ecology and Biotechnology, Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov, e-mail: a.grjibovskiy@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5464-0498>