

Отёк костного мозга при остеоартрите коленного сустава

Носков С. М. ¹, Снигирева А. В. ¹, Паруля О. М. ¹, Шепеляева Л. С. ¹, Микрюков А. А. ²

¹ – ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

² – Центр лучевой диагностики «Мед Арт», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Термин «отёк (повреждение) костного мозга» при МРТ-исследовании коленного сустава принят для описания зон снижения интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях или повышения интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях в субхондральной кости. Отёк костного мозга (ОКМ) классифицируется как ишемический (остеонекрозы), механический (травмы) и реактивный (артриты) типы. В обзоре рассмотрены причины и различия ОКМ при спонтанном и вторичном остеонекрозе, дана характеристика синдрома преходящего ОКМ. ОКМ при травмах и ушибах обычно обратим и проходит примерно через 2–4 месяца, если сопровождается кортикальным переломом — через 6–12 месяцев. Усталостный перелом развивается вследствие многократной перегрузки нормальных костных структур, тогда как переломы в зонах субхондральной костной недостаточности возникают спонтанно в патологически изменённых костных тканях (например, остеопоротические кости), без каких-либо травм или перегрузок. Гистологическое исследование повреждённой субхондральной кости при ишемическом и механическом ОКМ выявляет кровоизлияния, микроразрушения костных трабекул и сосудистые аномалии, и практически полное отсутствие непосредственно отёка в зонах МРТ-позитивных по увеличению содержания внеклеточной жидкости, что частично может быть объяснено методологическими сложностями выявления увеличения внеклеточной жидкости гистопатологическими методами. Для консервативной терапии ишемического и механического ОКМ предложены простациклин и бисфосфонаты.

При остеоартрите коленных суставов (ОА) ОКМ рассматривается в качестве маркера быстрого прогрессирования. Представлены данные о влиянии ожирения, лечебной физкультуры и диеты, использования трости на ОКМ. Анализ эффективности консервативной терапии доказал слабopоложительный ответ на применение бисфосфонатов. Ингибиторы фактора роста нервов (NGF) — моноклональные антитела к NGF (танезумаб и фулранумаб) — снижали выраженность боли, но приводили к увеличению частоты остеонекрозов и эндопротезирования. В двух исследованиях продемонстрировано снижение интенсивности ОКМ при пероральном приёме хондроитин сульфата. Внимание ортопедов сосредоточено на субхондропластике фосфатами кальция. Субхондральное пломбирование, укрепляя кость и замещая утраченную барьерную функцию хряща, оказывает симптоматическое действие и эффективно противодействует развитию ОКМ, хотя отдалённые результаты нуждаются в изучении.

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

Для цитирования: Носков С.М., Снигирева А.В., Паруля О.М., Шепеляева Л.С., Микрюков А.А. Отёк костного мозга при остеоартрите коленного сустава. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(4):29–42. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0030>

Поступила: 27.11.2023. В доработанном виде: 05.12.2023. Принята к печати: 15.12.2023. Опубликовано: 30.12.2023.

Bone marrow edema in osteoarthritis of the knee joint

Sergey M. Noskov ¹, Anna V. Snigireva ¹, Olesya M. Parulya ¹, Lyudmila S. Shepelyaeva ¹, Andrey A. Mikryukov ²

¹ – Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

² – "Med Art" radiodiagnostic center, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

The term "bone marrow edema" (BME) in MRI examination of the knee joint is used to describe areas of decreased signal intensity on T1-weighted images or increased signal intensity on T2-weighted images in the subchondral bone. BME is classified into ischemic (osteonecrosis), mechanical (trauma), and reactive (arthritis) types. In this review, the causes and differences in BME with spontaneous and secondary osteonecrosis and other characteristics of BME transitioning to a syndrome are considered. BME with injuries and bruises is usually reversible and passes after approximately 2–4 months, if accompanied by a cortical fracture, after 6–12 months. A fatigue fracture develops as a result of repeated overloading of normal bone structures, whereas fractures in zones of subchondral bone insufficiency spontaneously occur in pathologically changed bone tissues (for example, osteoporotic bones) without any trauma or overloading. Histological examination of the damaged subchondral bone in ischemic and mechanical BME revealed hemorrhages, microdestruction of bone trabeculae and vascular anomalies, and almost complete absence of direct edema in MRI-positive zones due to increased extracellular fluid content, which can be partially explained by methodological difficulties in detecting increased extracellular fluid by histopathological methods. Prostacyclin and bisphosphonate have been proposed as conservative therapies for ischemic and mechanical BME.

In osteoarthritis (OA) of the knee joints, BME is considered a marker of rapid progression. Data on the influence of obesity, therapeutic exercise and diet, and the use of a cane on BME are presented. Analysis of the effectiveness of conservative therapy revealed a weakly positive response to bisphosphonates. Inhibitors of nerve growth factor (NGF) — monoclonal antibodies to nerve growth factor (like tanezumab and fulranumab) — reduced the severity of pain but led to an increase in the frequency of osteonecrosis and endoprosthesis. Two studies have shown a decrease in the intensity of BME with oral chondroitin sulfate. The attention of orthopedists is focused on subchondroplasty using calcium phosphates. Subchondral filling, which strengthens the bone and replaces the lost barrier function of cartilage, has a symptomatic effect and effectively counteracts the development of BME, although the long-term results need to be studied.

Keywords: magnetic resonance imaging; osteoarthritis; edema of the bone marrow; treatment

For citation: Noskov SM, Snigireva AV, Parulya OM, Shepelyaeva LS, Mikryukov AA. Bone marrow edema in osteoarthritis of the knee joint. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(4):29–42. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0030>

Received: 27.11.2023. **Revision received:** 05.12.2023. **Accepted:** 15.12.2023. **Published:** 30.12.2023.

Введение

Остеоартрит коленных суставов (ОА) является ведущей причиной боли и инвалидности в категории пожилого населения. Рентгенологическими характеристиками ОА являются деградация хряща, изменения в субхондральной кости и образование остеофитов. Клинически дополнительно обычно выявляются мышечная слабость, воспаление синовиальной ткани и сухожилий. Актуальность ОА во многом также обусловлена нарастающим старением цивилизации, особенно в развитых странах мира, и пандемией ожирения.

В практику обследования больных ОА уверенно вошла магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющая конкретизировать степень хондро-

маляции, детально описывать характер поражения внутренних связочных структур коленного сустава, проводить динамическое наблюдение. МРТ-обследование, кроме того, пополнило лексический минимум специалистов термином «отёк костного мозга» (ОКМ) (*англ.* bone marrow edema; BME). Термин ОКМ классически используется для описания изменений интенсивности сигнала, обнаруженных на МРТ-изображениях, чувствительных к содержанию жидкости в костном мозге проявляется снижением интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях или повышением интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях [2] с жироводавлением (рис. 1).

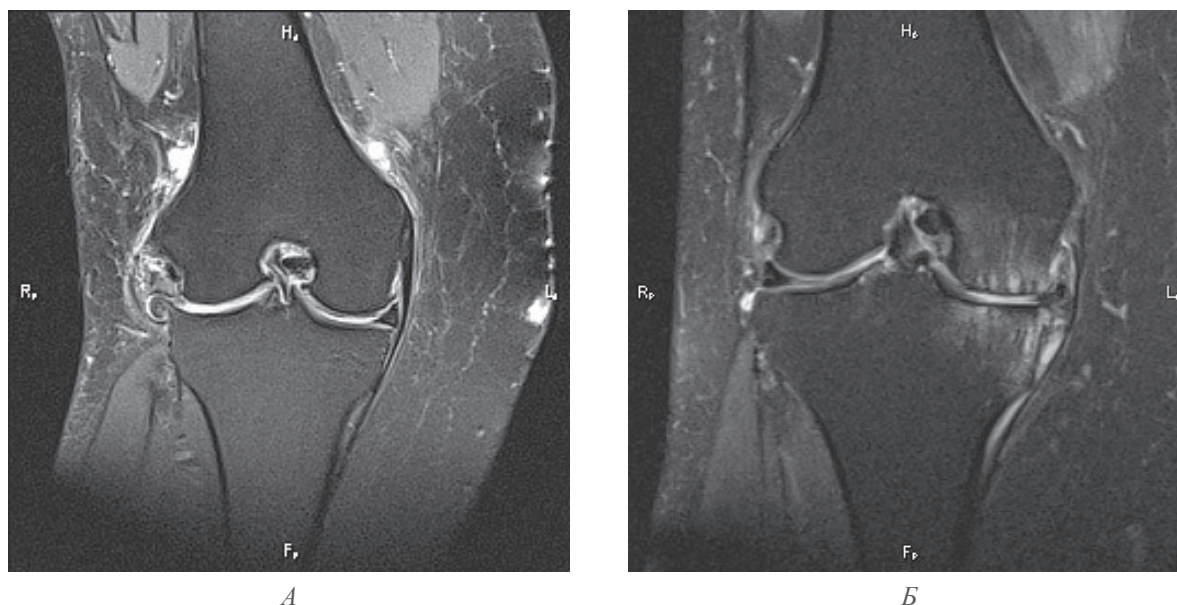


Рис. 1. А — отёк костного мозга отсутствует; Б — отёк костного мозга медиального мыщелка бедренной кости и медиального плато большеберцовой кости

Типичные изменения интенсивности сигналов, характерные для ОКМ являются неспецифическими и обнаруживаются при совершенно различных по этиологии и патогенезу патологических про-

цессах в коленном суставе (травмах, опухолях, инфекционных и неинфекционных артритах и др.), требующих дифференцированных подходов к лечению.

Существует несколько классификаций ОКМ. Выделяют первичный и вторичный ОКМ. По этиологии он подразделяется на травматический, дегенеративный, воспалительный, сосудистый, инфекционный, метаболический, ятрогенный, неопластический [3].

В зависимости от зоны поражения кости субхондральный, трабекулярный, перифокальный.

Наиболее простая классификация ОКМ коленного сустава [4] включает три категории:

- ишемический ОКМ (остеонекроз, синдром преходящего отёка костного мозга, рассекающих остеохондрит);
- механический ОКМ (костный ушиб (контузия), микропереломы, стресс-зависимый ОКМ, стресс-переломы;
- реактивный ОКМ (артрит коленных суставов, остеоартрит, послеоперационный ОКМ, опухоль-зависимый ОКМ).

Ишемический ОКМ

Остеонекроз коленного сустава подразделяется на вторичный и спонтанный остеонекроз (СОНК) [5]. Вторичный остеонекроз наблюдается у более молодых пациентов (20–55 лет), обычно имеющих типичные факторы риска развития остеонекроза. Механизмы развития остеонекроза: увеличение количества и размеров адипоцитов, нарушение сосудистого обеспечения интра- и экстравазального генеза (алкоголизм, стероидная терапия); ухудшение «качества» собственно костной ткани вследствие генерализованного или локального остеопороза; нарушение факторов внутрисосудистого свёртывания, способствующих образованию микротромбозов [6]. У пациентов обычно проявляются множественные очаги некроза в метафизарной и/или диафизарной кости.

СОНК наблюдается у пожилых пациентов (> 55 лет) без классических факторов риска остеонекроза. Наблюдается преобладание женщин с изолированным участием медиального мыщелка бедренной кости. В проспективном МРТ-исследовании среди 176 пациентов, страдающих от боли в коленных суставах СОНК выявлен в 3,4 % случаев. В категории лиц старше 65 лет распространённость достигла 9,4 % [7].

Синдром преходящего ОКМ (преходящий остеопороз) связывают с диффузной подострой ишемией костного мозга. Типична картина обширного, диффузного с вовлечением всего квадранта коленного сустава в отсутствие каких-либо других морфологических изменений и анамнеза травмы. На рентгенограммах через 4–6 недель обнаруживается небольшая деминерализация поражённого участка, при гистологическом исследовании патологии не выявляется. В большинстве случаев характерно обратимое течение с самопроизвольным заживлением в течение 3–12 месяцев (в среднем, 6 месяцев) [8].

Механический ОКМ

Костные ушибы коленного сустава являются распространённым явлением и часто наблюдаются после прямого контакта, компрессионных или дистракционных травм. При ударе, сдавливающая сила непосредственно поражает кортикальную кость и рассеивается в губчатом веществе кости. Величина травмирующей силы является основным фактором, имеющим решающее значение для визуальных МРТ-изображений. В случае значительного локального удара может наблюдаться вдавленный перелом коркового слоя кости, при меньшей травмирующей силе, недостаточной, чтобы разрушить губчатую кость, возникает контузия (ушиб) костного мозга (рис. 2).

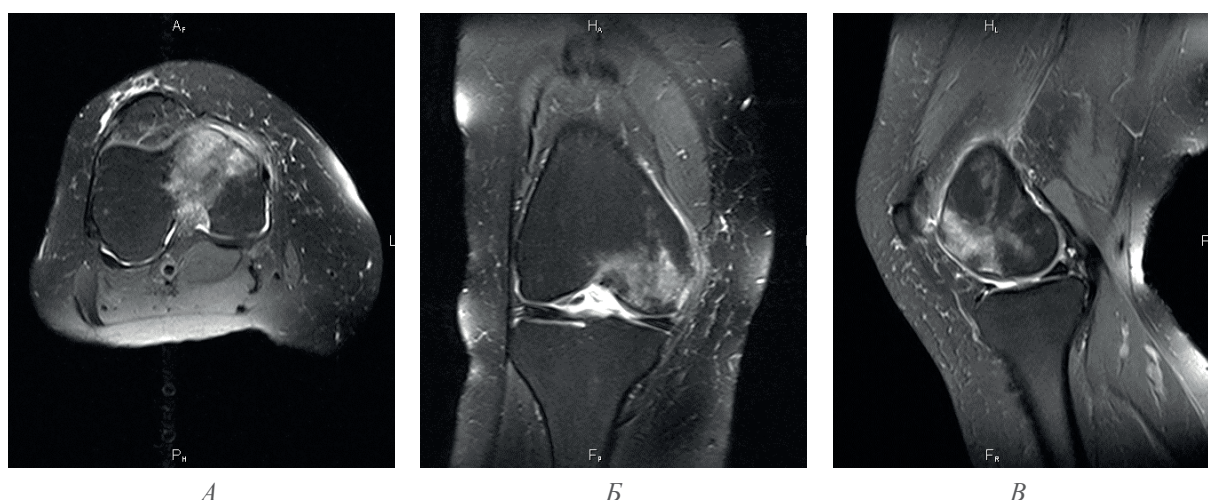


Рис. 2. Контузия коленного сустава. Проекции: А — аксиальная, Б — коронарная, В — сагиттальная. Отек костного мозга в области медиального мыщелка бедренной кости.

Ушиб кости не виден как перелом на плёночных рентгенограммах или КТ [9]. Некоторые из наиболее распространённых состояний, сопровождающихся ОКМ, включают контузию кости при разрыве передней крестообразной связки и поражении латерального мыщелка бедра [10].

Стресс-переломы подразделяют на усталостные и переломы в зонах субхондральной костной недостаточности. Усталостный перелом развивается вследствие многократной перегрузки нормальных костных структур. В отличие от этого, переломы в зонах субхондральной костной недостаточности возникают спонтанно в патологически изменённых костных тканях (например, остеопоротические кости), без каких-либо травм или перегрузок [11].

Предложена гипотеза функционирования в колоне структурного комплекса мениск-хрящ-субхондральная кость, где повреждение одного компонента неизбежно влияет на два других. Таким образом, любая аномалия в этом функциональном блоке, вызванная травмой мениска и/или хряща, увеличивает нагрузку, передаваемую на субхондральную кость, на которую она не рассчитана, что приводит к субхондральной недостаточности и последующему перелому [12].

Гистологическое исследование повреждённой субхондральной кости при ишемическом и механическом ОКМ выявляет кровоизлияния, микроразрушения костных трабекул и клеточные, а также сосудистые аномалии, которые переходят в очаговый некроз через несколько дней [13]. Затем некротическая ткань заменяется новой губчатой костью. В некоторых случаях этот процесс регенерации является недостаточным, а поражения необратимы, что приводит к коллапсу суставной поверхности.

При гистологической оценке зарегистрировано практически полное отсутствие непосредственно отёка костного мозга в зонах МРТ-позитивных по увеличению содержания внеклеточной жидкости. Высокая интенсивность сигнала, обнаруженная в этой ситуации, может быть названа повреждением костного мозга, отражая это структурное повреждение субхондральной кости, а не регионарный отёк [14]. В связи с этим ряд авторов считает термин ОКМ несостоятельным и использует термин «повреждение костного мозга» (ПКМ; *англ.* bone marrow lesion; BML) [15].

Лечение ишемического и механического ОКМ

Консервативное лечение ишемического и механического ОКМ основано на применении противовоспалительных и обезболивающих препаратов в сочетании со снижением нагрузки на поражённую конечность в течение 3–8 месяцев в зависимости от клинических симптомов и результатов рентгенологического исследования [16].

Два дополнительных лекарственных препарата, которые были предложены для лечения ОКМ — это простаглицин и бисфосфонаты [17].

Простаглицин является сосудорасширяющим средством; его использование направлено на улучшение перфузии тканей с нарушением кровотока. Это также снижает проницаемость капилляров, ингибирует агрегацию тромбоцитов и снижает концентрацию свободных радикалов. Однако механизм, который объясняет уменьшение боли при ОКМ, неизвестен. Некоторые исследования продемонстрировали эффективность простаглицина для лечения ОКМ в короткие периоды наблюдения [18] со значительной динамики боли в течение первых 3–6 месяцев. Отмечены неудовлетворительные итоги на более поздних стадиях заболевания [19].

Бисфосфонаты ингибируют активность остеокластов, таким образом, уменьшая резорбцию кости. Их использование направлено на то, чтобы избежать коллапса субхондральной кости, возникающего в результате локальной резорбции кости, вызванной реакцией на перелом. Результаты клинических исследований противоречивы. *Meier C и соавт.* [20] не наблюдали значительных различий между ибандроном и плацебо в единственном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, о котором сообщалось в литературе. В другом исследовании обнаружены клинические и радиологические преимущества при использовании этого класса препаратов [21].

Для сравнения влияния на ОКМ и его клинические проявления 10 пациентам был внутривенно введён простаглицин илопрост и 10 пациентам бисфосфонат — ибандроновая кислота [22]. Уменьшение ОКМ было выявлено в 47 % случаев, полное исчезновение ОКМ — в 40 %. Изменения сопровождались улучшением показателей WOMAC, SF-36 и ВАШ как в группе простаглицина, так и в группе бисфосфоната. При межгрупповом сравнении более выраженная положительная динамика регистрировалась в группе простаглицина, однако разница не была достоверной.

Имеющиеся в литературе данные по применению простаглицина и бисфосфонатов ограничены, требуют дальнейшего изучения и не позволяют рекомендовать эти препараты для рутинного применения в терапии ишемического и механического ОКМ.

Реактивный отёк костного мозга

Min Li и соавт. продемонстрировали, что у больных ревматоидным артритом (РА) с болью в коленном суставе наличие ОКМ ассоциировалось с ранним появлением эрозий, большей воспалительной активностью (DAS28, СРБ, РФ и АЦЩП) по сравнению с пациентами без ОКМ [24]. ОКМ при РА чаще

встречается в лучезапястных, 2–3 пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставах, предшествует появлению эрозий и их прогрессированию, коррелирует с активностью заболевания и имеет прогностическое значение, в связи с чем в настоящее время используется в клинических исследованиях для ранней оценки эффективности лечения [25].

Ятрогенный ОКМ встречается в 40–80 % случаев вокруг зоны хирургического вмешательства на коленном суставе, но не является специфичным, его наличие не связано с клинической симптоматикой и прогнозом [26].

При бактериальных (септических) артритах изменение МРТ сигнала может подтверждать вовлечение в патологический процесс кости, т. е. остеомиелит. Однако, по МРТ-изображениям трудно дифференцировать непосредственное инфекцион-

ное повреждение и реактивный отёк костного мозга в прилегающих зонах [27].

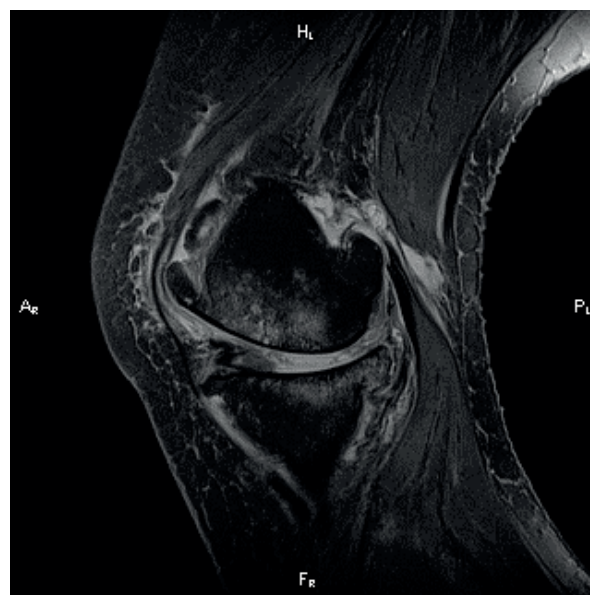
В целом, динамика реактивного отёка костного мозга отражает активность основного заболевания, эффективность базисной терапии и может служить предиктором прогрессирования или ремиссии. В тоже время МРТ не является обязательным методом диагностики, т. к. существуют более специфические и чувствительные критерии нозологической диагностики.

ОКМ при ОА коленных суставов

ОКМ относительно часто встречается при МРТ обследовании при ОА коленных суставов. Размеры его варьируют от нескольких мм² в зоне субхондральной кости, прилегающей к участку хондромалиции IV степени до целого субрегиона (см. рис. 3).



А



Б

Рис. 3. Отёк костного мозга при ОА коленного сустава. А — коронарная проекция; Б — сагиттальная проекция. Отёк костного мозга медиального мыщелка бедренной кости и медиального плато большеберцовой кости

ОКМ коленных суставов встречается и у лиц, считающихся здоровыми, но значительно реже, чем при ОА. В этой популяции ОКМ коррелирует с индексом массы тела и артралгиями, в 46 % случаев он обратим [28].

ОКМ при ОА коленных суставов коренным образом отличается от ОКМ ишемического и механического типа — это в первую очередь касается разнонаправленной его динамикой. Опубликованы данные по естественному течению ОКМ при ОА. В течение двух лет наблюдения только 20 % локализаций ОКМ уменьшились или даже разрешились, тогда как увеличение зон ОКМ и появление новых локализаций отмечено у 80 % больных ОА

[29]. Отсутствие ОКМ было связано со сниженным риском потери хряща, в то время как прогрессирующие и новые очаги ОКМ ассоциировались с высоким риском потери хряща в том же субрегионе [30].

У 223 лиц старше 45 лет с симптоматическим ОА коленных суставов проводили контроль МРТ и рентгенологической картины через 15 и 30 месяцев после исходного обследования и обнаружили, что ОКМ является мощным фактором риска структурного ухудшения остеоартрита коленного сустава [31]. Выявлена связь нарастания ОКМ с потерей хряща. То есть ОКМ при ОА — это неуклонно прогрессирующий МРТ-симптом.

У пациентов с ОА перед операцией по замене коленного сустава гистологически в зоне ОКМ обнаруживается фиброзная ткань, замещающая жировой мозг, и утолщение трабекул [32]. В костной ткани при ОА с ОКМ в отличие от таковой без ОКМ, выявлена повышенная нагрузка на микротрещины, которая корреляционно положительно была связана с резорбцией костной ткани и отрицательно — с объёмом хряща, а также с большей численной плотностью остеоцитов в субхондральной костной пластинке и субхондральных трабекулах. Ткань костного мозга в пределах зоны ОКМ также характеризовалась повышенной артериолярной плотностью и изменёнными сосудистыми характеристиками, такими как увеличенной толщиной стенки и возрастанием коэффициента толщина стенки/просвет сосуда. Вероятно, повышенное микроповреждение костного матрикса и изменённая васкуляризация при ОКМ отражают костную перегрузку и сосудистую несостоятельность. Предположительно эти изменения могут быть потенциальными целями в разработке стратегии профилактики и лечения ОА [33]. Гистохимический анализ ОКМ показал повышенные уровни фактора некроза опухоли- α , матриксных металлопротеиназ и субстанции P, предположительно стимулирующей болевые рецепторы при остеоартрозе [34].

Трещины и полнослойная потеря хряща обуславливают особый механизм формирования ОКМ при ОА. Сформулирована теория интрузии (просачивания) синовиальной жидкости в субхондральную кость через трещины или изъязвления хряща с последующим развитием кистозных полостей. Была обнаружена сильная и значимая ассоциация кистовидной перестройки с ОКМ в том же субрегионе со значительно меньшей ролью полнослойной потери хряща [35]. Содержащаяся в синовиальной жидкости молочная кислота «растворяет» костную ткань с вымыванием фосфатов в синовиальное пространство. Следствием этого является образование различных кристаллов — производных фосфорной кислоты, которые индуцируют синовиальное воспаление, увеличение продукции синовиальной жидкости и прогрессию отёка костного мозга и болевого синдрома [36].

При ОА продемонстрирована определённая зависимость ОКМ и боли в коленном суставе [37]. Среди 401 человека (средний возраст — 66,8 лет) с ОА коленных суставов на рентгенограммах 351 человек страдали от боли в колене, а 50 человек вообще не предъявляли жалобы на боли в колене. Поражение костного мозга было обнаружено у 272 из 351 (77,5 %) пациентов с болезненными коленями по сравнению с 15 из 50 (30 %) человек без боли в колене. Выраженный ОКМ присутствовал почти исключительно у лиц с болью в колене

(35,9 %) против 2 % в группе без болевого синдрома. После коррективки на тяжесть рентгенологического заболевания, вышот, возраст и пол, факт ОКМ и выраженность ОКМ оставались связанными с возникновением боли в колене. Однако, среди лиц с болью в колене, ОКМ не был связан с тяжестью боли. То есть ОКМ сопровождает болевой синдром при ОА, но его тяжесть не коррелирует с выраженностью болей [38].

Изучена зависимость наличия ОКМ у больных ОА с вероятностью тотального протезирования коленных суставов в последующие три года [39]. Было обследовано 2 группы больных. В первую вошли 25 пациентов с ОА с отсутствием ОКМ на МРТ. Во вторую группу вошли 48 больных ОА с ОКМ. Установлено, что у больных ОА с любой категорией ОКМ вероятность тотального протезирования в 8,95 раза ($p=0,016$) выше, чем у пациентов без ОКМ. Более того, у лиц с глобальным ОКМ вероятность протезирования в 13,05 раза ($p<0,01$) больше, чем у лиц без ОКМ. Авторы не выявили корреляции частоты последующего эндопротезирования с разрывами мениском и потерей хрящевой ткани. Сделано заключение, что даже с поправкой на возраст, ОКМ при ОА определяет повышенный риск тотального эндопротезирования, причём наихудший прогноз имеют пациенты с глобальным ОКМ. В другом исследовании 109 пациентов с симптоматическим ОА коленных суставов наблюдались в течение 4 лет. МРТ коленных суставов проводилось в начале исследования и через 2 года. Обнаружено, что распространённость и тяжесть ОКМ связаны с меньшим объёмом большеберцового хряща и большей потерей хряща в течение 2 лет.

У пациентов с ОА и метаболическим синдромом обнаружена зависимость величины ОКМ с величиной абдоминального ожирения и индексом массы тела, а также со снижением концентрации в крови липопротеидов высокой плотности. Эти результаты намечают пути для возможной коррекции ОКМ у данной группы больных диетой и методами физической реабилитации.

ОКМ при остеоартрите коленных суставов у пациентов с метаболическим синдромом

Вовлечённость метаболического синдрома и ожирения в прогрессировании ОА несомненна. Однако данные о наличии позитивного действия снижения массы тела больных ожирением на прогрессирование ОА не имеет однозначной оценки.

Несколько исследований показали, что многие люди с болью в колене, подвергающиеся бариатрической хирургии, испытывают резкое уменьшение боли, совпадающее с выраженной и быстрой потерей веса. Среднее длительное снижение баллов тяжести боли в колене для всех таких лиц составило



приблизительно 50 %, причём некоторые лица испытывают ремиссию своей боли, а другие не отмечают больших изменений [40].

Влияние потери массы тела на ОКМ представлено в двух публикациях. В первом исследовании было зарегистрировано отсутствие связи между потерей веса и ОКМ в течение 16-недельной программы потери веса с помощью диетической программы. Было включено 169 пациентов с индексом массы тела ≥ 30 кг/м², возрастом ≥ 50 лет с наличием ОА. После 16 недель диетической программы 39 пациентов (23 %) по ОКМ были классифицированы как ответчики. Размер ОКМ у 130 пациентов (77 %) увеличился или остался стабильным — они были классифицированы как не ответчики. Логистический регрессионный анализ в группах, снизивших и не снизивших массу тела более чем на 10 %, не выявил связи между потерей веса и тяжестью ОКМ (ОР=1,13 [ДИ 0,39–3,28, $p=0,81$]) [41].

Во втором исследовании участвовали 75 человек (средний возраст 49 лет, 92 % женщин) с ожирением с ИМТ >35 кг/м². В исходном состоянии 61 человек (81 %) имели степень Келлгрена и Лоренца (КЛ) >0 , и 16 (21 %) имели степень КЛ ≥ 3 ; 69 (92 %) имели повреждение хряща. Больные повторно осматривались через 1 год после бариатрической операции или медикаментозной коррекции веса. При БМЛ, синовите и повреждении хряща большинство коленей имели изменение в полуколичественных баллах 0, и не было никакой разницы между теми, кто активно худел или оставался без $\geq 20\%$ снижения массы тела. Аналогично, динамика толщины хряща также не была связана с потерей веса. Таким образом, у лиц среднего возраста с ожирением и преимущественно начальными стадиями ОА структурные МРТ-характеристики мало изменялись в течение года и снижение массы тела не было связано с каким-либо особым влиянием. Исследование показало, что анатомические структуры в коленном суставе, которые в отличие от хряща иннервируются и являются возможными источниками боли при ОА (т. е. ОКМ и синовит), ни сами хрящи существенно не изменялись, тогда как пациенты испытывали как потерю веса, так и уменьшение боли в колене [42].

Влияние физической нагрузки на ОКМ при остеоартрите

Ежедневное использование трости во время ходьбы в течение 3 месяцев у 79 больных с медиальным тибioфemorальным ОА с целью снижения нагрузки на коленный сустав не изменило объёма ОКМ по сравнению с пациентами, не использующими трость [43]. Метаанализ, проведённый с целью оценки влияния длительной лечебной физкультуры (более 6 месяцев) на состояние суставных

структур у пациентов с ОА коленного сустава не обнаружил какой-либо динамики рентгенологической картины, морфологии хрящей, синовита и суставного выпота, но выявил вероятность незначительного нарастания ОКМ в бедренной и большеберцовой кости [44]. В данной работе, к сожалению, не раскрывается содержание физической реабилитации, а именно объём и интенсивность тренировок на сопротивление.

Медикаментозная терапия ОКМ при остеоартрите

Полезны ли применяемые при травматическом и ишемическом ОКМ лекарственные препараты при ОА?

В краткосрочном исследовании нериндроната у пациентов с острой болью в колене при ОА в основной группе через 50 дней достоверно улучшились показатели шкалы WOMBS (с 6,3 до 3,7 баллов) и ВАШ боль (с 59 до 15,6 мм), при отсутствии достоверной динамики в группе плацебо. Через 4 месяца к приёму обезболивающих препаратов вернулись 12,9 % пациентов группы нериндроната и 72 % больных контрольной группы [45].

В 2012 году *Laslett LL* и соавт. опубликовали результаты 12-месячного наблюдения за пациентами с ОА коленного сустава после однократного внутривенного введения 5 мг (100 мл) золедроновой кислоты. Число пациентов со значительным регрессом ОКМ, а также уменьшение общей площади ОКМ было достоверно больше при введении золедроновой кислоты по сравнению с плацебо только через 6 месяцев после инфузии, в то время как через 3 и 12 месяцев достоверных различий между группами не отмечалось [46].

В работе, представленной в 2019 г. в журнале *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, отмечалось, что при однократной инфузии золедроновой кислоты изолированно или в сочетании с 10 мг метилпреднизолона и плацебо у пациентов с ОА коленных суставов изменения интенсивности ОКМ через 6 месяцев были минимальны и межгрупповые отличия отсутствовали [47].

Имеющиеся к настоящему времени публикации указывают на влияние бисфосфонатов на ОКМ и на величину боли при ОА коленных суставов, но данные требуют дальнейшего уточнения. Возможно, по результатам работы *Aitken D* и соавт. [48] можно будет сделать обоснованные, с точки зрения доказательной медицины, выводы о рациональности назначения золедроновой кислоты при ОА.

Для изучения механизма противоболевого и противовоспалительного действия гепариноподобного препарата пентозан полисульфат натрия (ППС) при ОА было проведено исследование *in vitro* на хондроцитах собак [50]. В присутствии

ПСС, индуцированное IL-1 β фосфорилирование митогенно-активированных белковых киназ было ингибировано, что позволило сделать вывод о снижении катаболизма хряща. В другом исследовании было показано, что ППС увеличивает сродство между агрекан-деградирующими ADAMTS (адамализины с тромбоспондиновыми мотивами) и их эндогенным ингибитором, TIMP-3 (тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ-3) за счёт образования электростатических тримолекулярных комплексов в физиологических условиях [51]. Открытое клиническое исследование ППС с включением 20 пациентов с ОА 1–3 рентгенологической стадии по Kellgren-Lawrence продемонстрировало уменьшение синовита, боли по шкале ВАШ и увеличение объёма движений в колене, сохраняющееся до 52 недели периода последующего наблюдения. Было проведено пилотное, двойное слепое, рандомизированное, плацебо контролируемое исследование ППС при ОА (54 пациента получали ППС 3 мг/кг, 60 пациентов — раствор Рингера еженедельно внутримышечно в течение 4 недель): в основной группе боль в покое и скованность в коленном суставе достоверно снижались с сохранением эффекта до 20 недели наблюдения, уменьшение боли при ходьбе сохранялось до 8 недели [51].

Были оценены однократное и регулярное внутрисуставное введение глюкокортикостероидов при ОА коленных суставов. Через 14 недель уменьшение ОКМ было на 3,8 % больше при однократном внутрисуставном введении метилпреднизолона в дозе 40 мг с последующей 12-недельной программой физической реабилитации по сравнению с плацебо ($p=0,03$). К 26 неделе различий по объёму ОКМ между группами не было (0,8 %, $p=0,65$) [53]. Внутрисуставное введение триамцинолона или плацебо раз в три месяца на протяжении двух лет (8 инъекций) при ОА приводило к значительно большей потере объёма хряща в группе триамцинолона (-0,21 мм), чем в группе физиологического раствора (-0,1 мм) при отсутствии различий по влиянию на суставную боль [52].

В ходе рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований моноклональных антител к фактору роста нервов (NGF), включая танезумаб и фулранумаб, были отмечены сообщения о серьёзных нежелательных явлениях в суставах, вызванных остеонекрозом. Подавляющее большинство зарегистрированных исследователями случаев остеонекроза было расценено как быстрое прогрессирование ОА. Высказано мнение, что синдром быстрого прогрессирования ОА, связанный с хондроллизом и костной деструкцией, по-видимому, является сигналом безопасности, который связан не только с увеличением дозы ан-

ти-NGF антител, но и с сопутствующей терапией нестероидными противовоспалительными препаратами [53]. Отмечено, что у пациентов, получавших танезумаб, было больше случаев полной замены сустава. За 40 недель наблюдения 8 случаев (3,5 %) в группе 2,5 мг танезумаба и 16 случаев (6,9 %) в группе 2,5/5 мг танезумаба, по сравнению с 4 случаями (1,7 %) в группе плацебо. Различия были статистически значимыми и свидетельствовали о дозозависимом повышении частоты полной замены сустава [54].

Пероральный приём хондроитин сульфата в дозе 800 мг/сутки или плацебо на протяжении 6 месяцев с последующим 6-месячным приёмом хондроитина сульфата всеми больным не обнаружил статистически достоверного различия между группами по интенсивности ОКМ через 6 месяцев и выявил тенденцию (к его уменьшению ($p=0,062$)) через 12 месяцев. [55]. Позднее были опубликованы результаты ещё одного исследования с подобным дизайном [56]. Из 50 больных ОА II–III стадий с подтверждённым синовитом с оценкой боль по шкале ВАШ более 40 мм и ухудшением клинического состояния более 6 месяцев 30 принимали хондроитин сульфат по 500 мг/сутки и 20 человек — плацебо на протяжении 6 месяцев. Авторы сделали вывод, что лечение хондроитин сульфатом существенно снижает потерю объёма хряща и субхондральный ОКМ. Выраженность ОКМ составила изначально в группах $1,8 \pm 2,2$ и $2,1 \pm 1,9$ баллов. В конце 6-месячного периода она составила $0,13 \pm 0,04$ и $0,80 \pm 0,01$ ($p<0,001$), соответственно.

Хирургическое лечение ОКМ

Золотым стандартом хирургического лечения посттравматического ОКМ является декомпрессия поражённой области. В последнее время внимание ортопедов сосредоточено на субхондропластике фосфатами кальция [57]. Субхондральное пломбирование, укрепляя кость и замещая утраченную барьерную функцию хряща, оказывает симптоматическое действие, эффективно противодействует развитию ОКМ и инициирует ремоделирование нормальной костной ткани в области дефекта. *Cohen SB и соавт.* документировали значительное уменьшение боли по шкале ВАШ и улучшение функции коленных суставов у 66 пациентов с ОА и ОКМ после субхондропластики фосфатом кальция и сделали вывод, что пломбирование является перспективным методом терапии [58]. В работах 2016 [59] и 2019 [60] годов, оценивая ВАШ, KOOS и WOMAC исследователи так же пришли к выводу о значительном улучшении при краткосрочной оценке параметров боли и функциональных возможностей колена при ОА при введении фосфата кальция в зону субхондрального ОКМ. Более того,



было показано, что субхондропластика, проведённая в течение 12–52 месяцев до операции, не оказывает негативного влияния на ранние результаты и эффективность тотального эндопротезирования коленного сустава, а также не увеличивает риск послеоперационных осложнений [61].

При анализе 18 исследований (9 исследований субхондропластика — и 9 декомпрессия области коленного сустава, в том числе и при ОА) из 180 случаев, пригодных для учёта, 166 были оценены как успешные, 14 — как неудовлетворительные. У 70 % пациентов, прошедших субхондральную пластику фосфатом кальция, удалось избежать ранее запланированной тотальной артропластики. Несмотря на существенный процент случаев успешного лечения, авторы обращают внимание на отсутствие чётких показаний к тому и другому методу лечения [62].

В печати появились описания осложнений после субхондропластики. Так, у 54-летней женщины с первичным гонартрозом и ОКМ в большеберцовой кости после субхондральной пластики инъекционным фосфатом кальция резко усилились боли в суставе, и пациентка не могла переносить свой вес. Последующая МРТ показала ранее отсутствующую, диффузную STIR гиперинтенсивность в большеберцовой кости, простирающуюся далеко за пределы участка пломбирования. Через 12 месяцев после операции симптомы спонтанно разрешились [63].

У 22 больных ОА не реагирующих на консервативную терапию более 3-х месяцев с ОКМ в коленном суставе и хондромалией III–IV степени в прилегающих областях суставного хряща были оценены результаты субхондрального пломбирования. Пациенты с отклонением оси сустава более 8° и травматическими разрывами менисков были исключены из анализа. Авторы выступают против субхондральной пластики фосфатами кальция на основании неудовлетворительных результатов лечения у 7 из 22 пациентов [64].

Активно обсуждается методика субхондропластики фосфатами кальция. Обязательным считается до операционное МРТ и внутриоперационная рентгеноскопическая разметка области введения. Техническими ошибками признаётся введение фосфата кальция таким образом, что он не достигает субхондральной пластины. В этом случае сохраняются послеоперационные боли. Быстрое введение фосфата кальция или переполнение им зоны ОКМ может вызвать значительное давление на трабекулярную кость и провоцировать дополнительное нарушение трабекулярной микроархитектуры, привести к образованию резорбционной полости и обострению симптомов в послеоперационном периоде. Рекомендуется избегать многократных попыток позиционирования канюли внутри субхондральной

кости, поскольку это может создать каналы для экзотрузии цемента, и проводить послеоперационную атроскопию для выявления и удаления из полости сустава масс фосфата кальция для профилактики синовита [65].

Заключение

Таким образом, ОА — самое распространённое ревматологическое заболевание, однако, несмотря на большую востребованность, имеющиеся методы лечения не могут полностью удовлетворить потребность пациентов в уменьшении боли и улучшении функции суставов. Необходимость более эффективной терапии стимулирует постоянный поиск новых целей в профилактике и лечении ОА.

Большой интерес вызвал выявленный на МРТ феномен снижения интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях с одновременным повышением интенсивности сигнала на T2-взвешенных и протон-взвешенных изображениях с жироподавлением, т. к. коррелировал с наличием боли, прогрессированием ОА, потерей хряща, вероятностью тотального эндопротезирования коленного сустава.

В настоящее время нет единой терминологии и классификации данного феномена. Этот МРТ-признак изначально получил название «отёк костного мозга» (ОКМ; *англ.* bone marrow edema; ВМЕ). Гистологические исследования при ОА обнаружили в зоне ОКМ не только признаки отёка, но большей частью микротрещины, утолщение трабекул, усиление васкуляризации и увеличение соотношения стенки/просвет сосуда, что послужило причиной появления термина «повреждение костного мозга» (ПКМ; *англ.* bone marrow lesion; BML).

ОКМ не является специфическим МРТ-феноменом для ОА, встречается при инфекционных и неинфекционных артритах, травмах, опухолях, метаболических и сосудистых нарушениях, после операций на коленном суставе. Наиболее часто приходится дифференцировать ОКМ при ОА с механическим и сосудистым ОКМ.

Изучалось влияние массы тела, использование трости и лечебной физкультуры на клиническую и МРТ-картину при ОА коленных суставов. Хирургическое, диетическое и медикаментозное снижение массы тела, равно как и использование трости не приводило к значимому влиянию на ОКМ.

В нескольких работах отслеживалось воздействие бисфосфонатов при ОА: при острой боли в коленном суставе у пациентов с ОА нериндронат значительно снижал интенсивность боли и тяжесть поражения коленного сустава по WORMS, золедроновая кислота уменьшала боль и ОКМ через 6 ме-

сяцев с потерей эффекта через 12 месяцев. Однако, для решения вопроса об использовании бисфосфонатов для лечения боли и ОКМ при ОА в реальной клинической практике необходимы дополнительные исследования.

Витамин D (800 МЕ холекальциферола ежедневно) не оказывал положительного влияния на ОКМ и синовиальные объёмы по сравнению с плацебо.

Пентозан полисульфат натрия (по 3 мг/кг 4 еженедельные в/м инъекции) вызывал уменьшение боли в колене у пациентов с гонартрозом, но данные по влиянию на ОКМ представлены лишь единственным клиническим наблюдением.

Регулярное внутрисуставное введение триамцинолона/плацебо 1 раз в три месяца на протяжении 2 лет (8 инъекций) приводило к значительно боль-

шей потере объёма хряща в группе триамцинолона, чем в группе физиологического раствора при отсутствии различий по влиянию на суставную боль.

Моноклональные антитела к фактору роста нервов эффективно снижали боль и показатели WOMAC, но сопровождалась дозозависимым прогрессированием ОА и увеличением частоты операций по замене суставов.

Пероральные препараты хондроитин сульфата по данным двух исследований снижают объём ОКМ и потерю хряща.

Методика субхондральной пластики фосфатом кальция обсуждается и модифицируется, наряду с уменьшением боли и улучшением функции коленного сустава есть данные о неэффективности методики для ряда пациентов и наличии осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Носков С.М., Снигирева А.В. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи; Паруля О.М., Шепеляева Л.С. — статистическая обработка данных, редактирование; Микрюков А.А. — сбор и обработка материала, редактирование.


Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Носков Сергей Михайлович — д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии с профпатологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: noskov03@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3456-9409>

РИНЦ Author ID: 575502

Снигирева Анна Владимировна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с профпатологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: n0613@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-3163-102X>

РИНЦ Author ID: 439168

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Noskov SM, Snigireva AV — collection, analysis and interpretation of data, writing the text of the article; Parulia OM, Shepelyaeva LS — statistical data processing, editing; Mikryukov AA — collection and processing of material, editing.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey M. Noskov — Doctor of Medical Sciences, Prof., head of the department of hospital therapy with professional pathology of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: noskov03@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3456-9409>

Elibrary Author ID: 575502

Anna V. Snigireva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the department of hospital therapy with professional pathology of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: n0613@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-3163-102X>

Elibrary Author ID: 439168

Паруля Олеся Михайловна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии с профпатологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: karabaska1@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0007-3655-2172>

РИНЦ Author ID: 575503

Шепеляева Людмила Сергеевна — ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: shepel17511751@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-6623-6230>

РИНЦ Author ID: 1106852

Микрюков Андрей Александрович — врач-рентгенолог, Центр лучевой диагностики «Мед Арт», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: andmikryukov@gmail.com

 <https://orcid.org/0009-0009-5503-1131>

Olesya M. Parulya — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the department of hospital therapy with professional pathology of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: karabaska1@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0007-3655-2172>

Elibrary Author ID: 575503

Lyudmila S. Shepelyaeva — assistant department of polyclinic therapy, clinical laboratory diagnostics and medical biochemistry of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: shepel17511751@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-6623-6230>

Elibrary Author ID: 1106852

Andrey A. Mikryukov — radiologist, Center for radiation diagnostics "Med Art", Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: andmikryukov@gmail.com

 <https://orcid.org/0009-0009-5503-1131>

Литература/References

- Kon E, Ronga M, Filardo G, Farr J, Madry H, Milano G et al. Bone marrow lesions and subchondral bone pathology of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(6):1797–1814. doi: 10.1007/s00167-016-4113-2.
- Wilson AJ, Murphy WA, Hardy DC, Totty WG. Transient osteoporosis: transient bone marrow edema? *Radiology.* 1988;167(3):757–760. doi:10.1148/radiology.167.3.3363136.
- Starr AM, Wessely MA, Albastaki U, Pierre Jerome C, Kettner NW. Bone marrow edema: pathophysiology, differential diagnosis, and imaging. *Acta Radiol.* 2008;49(7):771–86. doi: 10.1080/02841850802161023.
- Hofmann S, Kramer J, Vakil-Adli A, Aigner N, Breitenseher M. Painful bone marrow edema of the knee: differential diagnosis and therapeutic concepts. *Orthop Clin N Am.* 2004;35(3):321–333, ix. doi:10.1016/j.ocl.2004.04.005.
- Haupt JB, Pritzker KP, Alpert B, Greyson ND, Gross AE. Natural History of Spontaneous Osteonecrosis of the Knee (SONK): A Review. *Semin Arthritis Rheum.* 1983;13(2):212–27. doi: 10.1016/0049-0172(83)90008-2.
- Ильиных Е.В., Барскова В.Г., Лидов П.И., Насонов Е.Л. Остеонекроз. Часть 1. Факторы риска и патогенез. *Современная ревматология.* 2013;1:17–24. [Ilyinykh EV, Barskova VG, Lidov PI, Nasonov EL. Osteonecrosis. Part 1. Risk factors and pathogenesis. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern Rheumatology Journal]. 2013;7(1):17–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2362>.
- Pape D, Seil R, Fritsch E, Rupp S, Kohn D. Prevalence of spontaneous osteonecrosis of the medial femoral condyle in elderly patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2002;10(4):233–40. doi: 10.1007/s00167-002-0285-z.
- Gil HC, Levine SM, Zoga AC. MRI findings in the subchondral bone marrow. a discussion of conditions including transient osteoporosis, transient bone marrow edema syndrome, SONK, and shifting bone marrow edema of the knee. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2006;10(3):177–186. doi: 10.1055/s-2006-957171.
- Фетисов В.А., Куликович К.Ю. МРТ-диагностика отека костного мозга и его значение в судебно-медицинской оценке повреждений костей и суставов. *Судебно-медицинская экспертиза.* 2017;3:50–56. [Fetisov VA, Kulinkovich KYu. MRI diagnostics of bone marrow oedema and its significance for the forensic medical evaluation of the injuries to bones and articulations. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza.* 2017;3:50–56. (In Russ.). doi: 10.17116/sudmed201760350-56.
- Costa-Paz M, Muscolo D, Ayerza M, Makino A, Aponte-Tinao L. Magnetic resonance imaging fol-

- low-up study of bone bruises associated with anterior cruciate ligament ruptures. *Arthroscopy*. 2001;17(5):445–449. doi: 10.1053/jars.2001.23581.
11. Plett SK, Hackney LA, Heilmeier U, Nardo L, Yu A, Zhang CA et al. Femoral condyle insufficiency fractures: associated clinical and morphological findings and impact on outcome. *Skeletal Radiol*. 2015;44(12):1785–1794. doi: 10.1007/s00256-015-2234-1.
 12. Garnerio P, Peterfy C, Zaim S, Schoenharting M. Bone marrow abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with type II collagen degradation in knee osteoarthritis: a three-month longitudinal study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2822–9. doi: 10.1002/art.21366.
 13. Zanetti MD, Bruder E, Romero J, Hodler J. Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: Correlation between MR imaging and histologic findings. *Radiology*. 2000;215(3):835–840. doi: 10.1148/radiology.215.3.r00jn05835.
 14. Li G, Yin J, Gao J, Cheng TS, Pavlos NJ, Zhang C, Zheng MH et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):223. doi:10.1186/ar4405. DOI: 10.1186/ar4405.
 15. Thiryayi WA, Thiryayi SA, Freemont AJ. Histopathological perspective on bone marrow oedema reactive bone change and haemorrhage. *Eur J Radiol*. 2008;7(1):62–7. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.01.056.
 16. Yates PJ, Calder JD, Stranks GJ, Conn KS, Peppercorn D, Thomas NP. Early MRI diagnosis and non-surgical management of spontaneous osteonecrosis of the knee. *The Knee*. 2007;14(2):112–116. doi: 10.1016/j.knee.2006.10.012
 17. Patel S. Primary bone marrow oedema syndromes. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(5):785–92. doi: 10.1093/rheumatology/ket324.
 18. Mayerhoefer ME, Kramer J, Breitenseher MJ, Norden C, Vakil-Adli A, Hofmann S et al. MRI-demonstrated outcome of subchondral stress fractures of the knee after treatment with iloprost or tramadol: observations in 14 patients. *Clin J Sport Med*. 2008;18(4):358–362. doi: 10.1097/JSM.0b013e31817f3e1c.
 19. Jager M, Tillmann FP, Thornhill TS, Mahmoudi M, Blondin D, Hetzel GR et al. Rationale for prostaglandin I₂ in bone marrow oedema—from theory to application. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R120. doi: 10.1186/ar2526.
 20. Meier C, Kraenzlin C, Friederich NF, Wischer T, Grize L, Meier CR et al. Effect of ibandronate on spontaneous osteonecrosis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int*. 2014;25(1):359–366. doi: 10.1007/s00198-013-2581-5.
 21. Kraenzlin ME, Graf C, Meier C, Kraenzlin C, Friederich NF. Possible beneficial effect of bisphosphonates in osteonecrosis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;18(12):1638–1644. doi: 10.1007/s00167-010-1106-4.
 22. Baier C, Schaumburger J, Gotz J et al. Bisphosphonates or prostacyclin in the treatment of bone-marrow oedema syndrome of the knee and foot. *Rheumatol Int*. 2013; 33(6):1397–1402.
 23. Min Li, Xiao-hui Wu, Geng Yin, Qi-bing Xie. Correlation of RANKL/OPG, dickkopf-1 and Bone Marrow Edema in Rheumatoid Arthritis With the Complaint of Knee Pain. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2015;46(2):276–9. [Article in Chinese].
 24. Manara M, Varenna M. A clinical overview of bone marrow edema. *Reumatismo*. 2014;66(2):184–96. doi: 10.4081/reumatismo.2014.790.
 25. Takahashi T, Tins B, McCall IW, Richardson JB, Takagi K, Ashton K. MR appearance of autologous chondrocyte implantation in the knee: correlation with the knee features and clinical outcome. *Skeletal Radiol*. 2006;35(1):16–26. doi: 10.1007/s00256-005-0002-3.
 26. Towers JD. The use of intravenous contrast in MRI of extremity infection. *Semin Ultrasound CT MR*. 1997;18(4):269–75. doi: 10.1016/s0887-2171(97)80017-0.
 27. Davies-Tuck ML, Wluka AE, Wang Y, English DR, Giles GG, Cicuttini F. The natural history of bone marrow lesions in community-based adults with no clinical knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):904–908. doi: 10.1136/ard.2008.092973.
 28. Kornaat PR, Kloppenburg M, Sharma R, Botha-Scheepers SA, Le Graverand MP, Coene LN, et al. Bone marrow edema-like lesions change in volume in the majority of patients with osteoarthritis; associations with clinical features. *Eur Radiol*. 2007; 17(12):3073–8. doi:10.1007/s00330-007-0711-1.
 29. Roemer FW, Guermazi A, Javard MK et al. Change in MRI-detected subchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss: the MOST Study. A longitudinal multicentre study of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1461–5. DOI: 10.1136/ard.2008.0968342009;68:1461–1465.
 30. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, LaValley MP, LaValley MP, Gale ME, Totterman S et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med*. 2003; 139(5 Pt 1): 330–336. doi: 10.7326/0003-4819-139-5_part_1-200309020-00008.
 31. Bergman AG, Willen HK, Lindstrand AL, Pettersson HT. Osteoarthritis of the knee; correlation of subchondral MR signal abnormalities with histopathologic and radiographic features. *Skelet Radiol*. 1994; 23(6): 445–448. doi: 10.1007/bf00204605.
 32. Muratovic D, Findlay DM, Cicuttini FM, Wluka AE, Lee YR, Kuliwaba JS. Bone matrix microdamage and vascular changes characterize bone mar-



- row lesions in the subchondral bone of knee osteoarthritis. *Bone*. 2018;108:193-201. doi: 10.1016/j.bone.2018.01.012.
33. Singh V, Oliashirazi A, Tan T et al. Clinical and Pathophysiologic Significance of MRI Identified Bone Marrow Lesions Associated with Knee Osteoarthritis. *Arch Bone Jt Surg*. 2019 May;7(3):211-219.
34. Crema MD, Roemer FW, Zhu Y, Marra MD, Niu J, Zhang Y, Lynch JA et al. Subchondral cyst like lesions develop longitudinally in areas of bone marrow edema-like lesions in patients with or at risk for knee osteoarthritis: detection with MR imaging — the MOST study. *Radiology*. 2010; 256(3):855–862. doi: 10.1148/radiol.10091467.
35. Bulysheva AA, Sori N, Francis MP. Direct crystal formation from micronized bone and lactic acid: The writing on the wall for calcium-containing crystal pathogenesis in osteoarthritis? *PLoS One*. 2018 Nov 2;13(11):e0202373. doi: 10.1371/journal.pone.0202373
36. Aigner N, Meizer R, Meraner D, Becker S, Radda C, Landsiedl F. Tapping test in patients with painful bone marrow edema of the knee. *Clin J Pain*. 2008;24(2):131–134. doi: 10.1097/AJP.0b013e-31815be6a5.
37. Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, Totterman SM, Gale ME, Skinner KM et al. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med*. 2001;134(7):541–549. doi: 10.7326/0003-4819-134-7-200104030-00007.
38. Scher C, Craig J, Nelson F. Bone marrow edema in the knee in osteoarthritis and association with total knee arthroplasty within a three-year follow-up. *Skeletal Radiol*. 2008;37(7):609–617. doi: 10.1007/s00256-008-0504-x.
39. Pan F, Tian J, Cicuttini F, Jones G. Metabolic syndrome and trajectory of knee pain in older adults. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(1):45–52. doi: 10.1016/j.joca.2019.05.030.
40. Stefanik JJ, Felson DT, Apovian CM, Niu J, Margaret Clancy M, LaValley MP et al. Changes in Pain Sensitization after Bariatric Surgery. *Arthritis Care Res*. 2018;70(10):1525-1528. doi: 10.1002/acr.23513.
41. Gudbergson H, Boesen M, Christensen R, Bartels E.M, Henriksen M, Danneskiold-Samsøe B et al. Changes in bone marrow lesions in response to weight-loss in obese knee osteoarthritis patients: a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;22(14):106. doi: 10.1186/1471-2474-14-106.
42. Jafarzadeh SR, Clancy M, Li JS, Apovian CM, Guermazi A, Eckstein F et al. Changes in the structural features of osteoarthritis in a year of weight loss. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Jun;26(6):775–782. doi: 10.1016/j.joca.2018.03.003.
43. Van Ginckel A, Hinman RS, Wrigley TV, Hunter DJ, Marshall CJ, Duryea J et al. Effect of cane use on bone marrow lesion volume in people with medial tibiofemoral knee osteoarthritis: randomized clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Sep;27(9):1324–1338. doi: 10.1016/j.joca.2019.05.004.
44. Van Ginckel A, Hall M, Dobson F, Calders P. Effects of long-term exercise therapy on knee joint structure in people with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Jun;48(6):941–949. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.014.
45. Varenna M, Zucchi F, Failoni S, Becciolini A, Berruto M. Intravenous neridronate in the treatment of acute painful knee osteoarthritis: a randomized controlled study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(10):1826–1832. doi: 10.1093/rheumatology/kev123.
46. Laslett LL, Doré DA, Quinn SJ, Boon P, Ryan E, Winzenberg TM et al. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(8):1322–1328. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200970.
47. Cai G, Laslett LL, Aitken D, Cicuttini F, March L, Hill C et al. Zoledronic acid plus methylprednisolone versus zoledronic acid or placebo in symptomatic knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X19880054. doi: 10.1177/1759720X19880054.
48. Aitken D, Laslett LL, Cai G, Hill C, March L, Wluka AE et al. A protocol for a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial to compare the effect of annual infusions of zoledronic acid to placebo on knee structural change and knee pain over 24 months in knee osteoarthritis patients — ZAP2. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Jul 18;19(1):217. doi: 10.1186/s12891-018-2143-2.
49. Sunaga T, Oh N, Hosoya K, Takagi S, Okumura M. Inhibitory effects of pentosan polysulfate sodium on MAP-kinase pathway and NF-kappaB nuclear translocation in canine chondrocytes in vitro. *J Vet Med Sci*. 2012;74(6):707–711. doi: 10.1292/jvms.11-0511.
50. Troeberg L, Mulloy B, Ghosh P, Lee MH, Murphy G, Nagase H. Pentosan polysulfate increases affinity between ADAMTS-5 and TIMP-3 through formation of an electrostatically driven trimolecular complex. *Biochem J*. 2012;443(1):307–315. doi: 10.1042/BJ20112159.
51. Ghosh P, Edelman J, March L, Smith M. Effects of pentosan polysulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2005;66(6):552–571. doi: 10.1016/j.curtheres.2005.12.012.
52. Nielsen FK, Boesen M, Jurik AG, Bliddal H, Nybing JD, Ellegaard K et al. The effect of intra-articular glucocorticosteroids and exercise on symptoms and bone marrow lesions in knee osteoarthritis: a secondary analysis of results from a randomized controlled

- trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Jul;26(7):895–902. doi: 10.1016/j.joca.2018.02.900.
53. Hochberg MC. Serious joint-related adverse events in randomized controlled trials of anti-nerve growth factor monoclonal antibodies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(1):S18–21. doi: 10.1016/j.joca.2014.10.005.
54. Schnitzer TJ, Easton R, Pang S, Levinson DJ, Pixton G, Viktrup L et al. Effect of Tanezumab on Joint Pain, Physical Function, and Patient Global Assessment of Osteoarthritis Among Patients With Osteoarthritis of the Hip or Knee: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(1):37–48. doi: 10.1001/jama.2019.8044.
55. Wildi LM, Raynauld J, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F et al Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70:982–989. doi: 10.1136/ard.2010.140848.
56. Elgawish MH, Zakaria MA, Fahmy HS, Shalaby AA. Effect of chondroitin sulfate on cartilage volume loss and subchondral bone marrow lesions in osteoarthritis knee. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*. 2015;42:153–158. doi: 10.4103/1110-161X.163948.
57. Rebolledo BJ, Smith KM, Dragoo JL. Hitting the Mark: Optimizing the Use of Calcium Phosphate Injections for the Treatment of Bone Marrow Lesions of the Proximal Tibia and Distal Femur. *Arthrosc Tech*. 2018;7(10):e1013–e1018. doi: 10.1016/j.eats.2018.06.006.
58. Cohen SB, Sharkey PF. Subchondroplasty for Treating Bone Marrow Lesions. *J Knee Surg*. 2016 Oct;29(7):555–563. doi: 10.1055/s-0035-1568988.
59. Bonadio MB, Giglio PN, Helito CP, Pécora JR, Camanho GL, Demange MK. Subchondroplasty for treating bone marrow lesions in the knee — initial experience. *Rev Bras Ortop*. 2017 Apr 28;52(3):325–330. doi: 10.1016/j.rboe.2017.04.003.
60. Chua K, Kang JYB, Ng FDJ, Pang HN, Lie DTT, Silva A, Chang PCC. Subchondroplasty for Bone Marrow Lesions in the Arthritic Knee Results in Pain Relief and Improvement in Function. *J Knee Surg*. 2019 Nov 21. doi: 10.1055/s-0039-1700568.
61. Yoo JY, O'Malley MJ, Matsen Ko LJ, Cohen SB, Sharkey PF. Knee Arthroplasty After Subchondroplasty: Early Results, Complications, and Technical Challenges. *J Arthroplasty*. 2016 Oct;31(10):2188–92. doi: 10.1016/j.arth.2015.12.051.
62. Ververidis AN, Paraskevopoulos K, Tilkeridis K, Riziotis G, Tottas S, Drosos GI. Surgical modalities for the management of bone marrow edema of the knee joint. *J Orthop*. 2019 Aug 15;17:30–37. doi: 10.1016/j.jor.2019.08.025.
63. Conaway WK, Agrawal R, Nazal MR, Stelzer JW, Martin SD. Changing MRI after subchondroplasty with partial meniscectomy for knee osteoarthritis. *Clin Imaging*. 2019 Jul-Aug;56:13–16. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.02.016.
64. Chatterjee D, McGee A, Strauss E, Youm T, Jazrawi L. Subchondral Calcium Phosphate is Ineffective for Bone Marrow Edema Lesions in Adults With Advanced Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2015 Jul;473(7):2334–42. doi: 10.1007/s11999-015-4311-0.
65. Rebolledo BJ, Smith KM, Dragoo JL. Hitting the Mark: Optimizing the Use of Calcium Phosphate Injections for the Treatment of Bone Marrow Lesions of the Proximal Tibia and Distal Femur. *Arthrosc Tech*. 2018 Sep 10;7(10):1013–1018. doi: 10.1016/j.eats.2018.06.006.