УДК 617
DOI: https://doi.org/10.22141/1608-1706.1.24.2023.930

Штробля В.В.[1], Дроговоз С.М.[2], Луценко Р.В.[3]
[1]Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна
[2]Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
[3]Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Нетрадиційні методи лікування остеоартрозу колінного суглоба

Резюме. *Сьогодні лікування остеоартрозу (ОА), як і раніше, є серйозною проблемою для медицини. Незважаючи на те, що багато широко використовуваних консервативних методів лікування ОА колінного суглоба визнані ефективними, триває пошук нових методів. Оскільки суглобовий хрящ має обмежений потенціал відновлення, ефективні методи лікування залишаються складними актуальними завданнями. Інноваційна терапія спрямована на пошук найкращого способу лікування для уповільнення прогресування ОА. Актуальними є епідеміологічні та клінічні дослідження ОА, оскільки епідеміологічні дослідження виявляють фактори ризику виникнення і прогресування цього захворювання, а клінічні дослідження відіграють важливу роль для нових методів лікування ОА, включно з пероральною, ін'єкційною та внутрішньосуглобовою терапією. Сьогодні провідні фахівці з лікування ОА продовжують дискутувати щодо корисності внутрішньосуглобових ін'єкцій (ВСІ) та доходять різних висновків.* ***Мета дослідження:*** *провести огляд літератури про лікування ОА колінного суглоба з аналізом інноваційних методів лікування щодо використання внутрішньосуглобових ін'єкцій (як-от: збагачена тромбоцитами плазма, терапія стовбуровими клітинами, пролотерапія, блокада генікулярного (колінного) нерва) та їх переваг і недоліків задля визначення можливих напрямків лікування, які є більш безпечними й економічно ефективними для пацієнта.* ***Матеріали та методи.*** *Пошук наукової інформації проведений в електронних базах PubMed, Google Scholar.* ***Результати.*** *У цьому огляді наведені методи лікування ОА із застосуванням внутрішньосуглобових ін'єкцій біологічно-фармакологічних засобів, як-от: збагачена тромбоцитами плазма, терапія стовбуровими клітинами та пролотерапія, блокада генікулярного нерва.* ***Висновки.*** *Зважаючи на мультидисциплінарний підхід, що включає біофармакологічні та немедикаментозні методи лікування ОА, внутрішньосуглобові ін'єкції можна розглядати як ефективну місцеву терапію ОА.*

Ключові слова: *остеоартроз; збагачена тромбоцитами плазма; терапія стовбуровими клітинами; пролотерапія; блокада генікулярного нерва*

Вступ

Остеоартроз (ОА) — хронічне захворювання, часто пов'язане зі старінням, тягар якого продовжуватиме збільшуватися в міру старіння населення [20]. ОА — багатофакторне захворювання цілого суглоба, виникнення та прогресування якого пов'язане зі зміною суглобового хряща, а також синовіальної оболонки, субхондральної кістки, зв'язок та м'язів за рахунок складних патогенетичних механізмів [31]. Причинами цього захворювання в основному є втрата хряща, утворення остеофітів та тривале зношування суглобового хряща [23]. Патофізіологічне витончення хрящів у суглобах при ОА призводить до тертя кісток, викликаючи тугорухливість, біль та порушення рухів з погіршенням якості життя та є значним соціальним та економічним тягарем [33]. Основними цілями лікування ОА є полегшення болю, уповільнення прогресування структурних змін суглобів, зменшення функціональних обмежень та покращення якості життя [15]. Хоча тотальне ендопротезування колін-

© «Травма» / «Trauma» («Travma»), 2023
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Дроговоз Світлана, доктор медичних наук, заслужений працівник народної освіти України, професор кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: redact@i.ua
For correspondence: Svetlana Drogovoz, MD, PhD, Honored Worker of Public Education of Ukraine, Professor at the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska st., 53, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: redact@i.ua
Full list of authors information is available at the end of the article.

ного суглоба вважається останнім методом вибору, якщо ОА прогресує до термінальної стадії, але існує значний ризик ускладнень, включаючи ревізію, інфекцію та незадовільну функцію суглоба [12]. Тому щодо пацієнтів з ОА дедалі більшу увагу привертають нехірургічні втручання, зокрема внутрішньосуглобові ін'єкції (ВСІ) у колінний суглоб.

Мета дослідження: провести огляд літератури з лікування ОА колінного суглоба з аналізом нових методів лікування: використання внутрішньосуглобових ін'єкцій, таких як плазма, збагачена тромбоцитами, терапія стовбуровими клітинами, пролотерапія, блокада генікулярного нерва; їх переваг та недоліків для визначення можливих напрямків лікування, які є безпечними, економічно ефективними для пацієнта.

Матеріали та методи. Пошук наукової інформації проведений в електронних базах PubMed, Google Scholar щодо лікування ОА колінного суглоба.

Результати та їх обговорення

Експерти з ОА пропонують чотири фенотипи цього захворювання, значною мірою засновані на патогенезі: механічний, метаболічний, остеопорозний та запальний. Проте клінічна стратифікація пацієнтів може сприяти точнішій ідентифікації потенційних терапевтичних цілей, але потребує комплексної попередньої оцінки [32]. Нехірургічні методи лікування ОА повинні відповідати таким умовам: мають сповільнити на рентгені втрату ширини щілини в колінному суглобі та відповідно поліпшити функції останнього [33]. У сучасній літературі представлені два терапевтичні напрямки лікування ОА колінного суглоба: засоби, які спрямовані на дегенерацію хряща, та препарати, що підтримують регенерацію хряща [28].

Основні групи препаратів, відомі як симптоматичні повільно діючі препарати, використовуються у пацієнтів з ОА для усунення болю та ранкової скутості, а також для уповільнення прогресування захворювання. Серед препаратів цієї групи найкраще вивчені *хондроїтин сульфат, глюкозамін*. Клінічні випробування з використанням магнітно-резонансної томографії (МРТ) підтвердили дію хондроїтин сульфату у зменшенні втрати об'єму хряща [17]. Хондроїтин сульфат впливає на метаболізм протеогліканів та відіграє важливу роль у балансі анаболічних і катаболічних процесів, а також зменшує активність прозапальних факторів з деструктивними властивостями в остеобластах субхондральної кістки [26].

Терапевтичні методи, як-от пероральні *нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)*, фізіотерапія та ВСІ, були розроблені для полегшення болю у пацієнтів, які страждають на ОА [14]. Ферменти циклооксигенази через шлях метаболізму арахідонової кислоти сприяють вивільненню прозапальних простагландинів. Останні також беруть участь у опосередкуванні болю, тому НПЗП широко призначають як симптоматичне лікування при ОА [18]. Утім, деякі НПЗП додатково розглядаються для використання як засоби, що модифікують захворювання [7]. У дослідженні, проведеному на пацієнтах з ОА колінного суглоба, вивчався вплив целекоксибу, ібупрофену та диклофенаку на експресію прозапальних цитокінів синовіальної рідини (TNF-α, IL-6 та IL-8) та судинного ендотеліального фактора росту [5]. Крім значного полегшення болю, терапія цими НПЗП (особливо в більших дозах) продемонструвала помітні позитивні ефекти при ОА відносно зниження запальних маркерів у синовіальній рідині пацієнтів, і це дозволяє припустити, що ці препарати можуть розглядатися як такі, що мають структурно-модифікуючі властивості для суглоба [5].

Ці фармацевтичні препарати, що рекомендуються міжнародними посібниками для лікування ОА колінного суглоба, можуть полегшити симптоми останнього, але мають побічні ефекти при тривалому застосуванні [30].

Суглобова порожнина малочутлива до системного введення лікарських препаратів через обмежене надходження до неї кисню та крові, тоді як пряма внутрішньосуглобова ін'єкція є ефективним шляхом введення ліків [13]. Менш інвазивна ВСІ-терапія за допомогою кортикостероїдів, плазми, збагаченої тромбоцитами, гіалуронової кислоти забезпечує локальне введення фармакологічних сполук із протизапальною та хондропротекторною дією [6]. Сьогодні доведено, що для зменшення запалення та болю ефективними є застосування ін'єкцій кортикостероїдів та введення багатої на тромбоцити плазми [21, 29].

Терапія стовбуровими клітинами. За останнє десятиліття стовбурові клітини стали використовуватися як терапія для лікування болю та регенерації хряща. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) легко вилучаються з жирової тканини, кісткового мозку і навіть плацентарної тканини [22]. Отже, джерелом стовбурових клітин щодо полегшення болю й покращення функції суглобів є МСК жирової тканини, пуповини та кісткового мозку. Ці основні види МСК виділяють та розмножують *in vitro*. Надалі ампліфіковані стовбурові клітини концентрують і вводять у колінний суглоб для усунення пошкоджень, спричинених ОА, через їх зручну доступність для ін'єкційної терапії. Оскільки патофізіологія ОА вважається як дегенеративною, так і запальною, є надія, що терапія стовбуровими клітинами сприятиме регенерації тканин завдяки посиленню місцевих факторів росту та стимулюванню протизапальної імунної відповіді [24]. Крім того, ВСІ на основі МСК мають добру гістосумісність і фармакологічну активність, сприяючи відновленню та регенерації пошкодженого хряща. Агміновані МСК у суглобовій порожнині пацієнта викликають змащувальну дію, а також можуть вивільняти біологічно активні фактори, наприклад трансформуючий фактор росту β (TGF-β), колаген типу II та сульфатовані глікозаміноглікани. Це допомагає регулювати баланс між анаболізмом і катаболізмом хряща, синовіальної оболонки та субхондральної кістки [34]. Ґрунтуючись на багатолінійн-

ному диференціюванні, за певних обставин (гіпоксія та аваскуляризація) МСК можуть диференціюватися в гіаліновий хрящ для відновлення зношених або пошкоджених суглобів [39]. Повідомляють, що імуномодулюючі та протизапальні ефекти, опосередковані МСК, не тільки пригнічують локальний біль і напругу, але також створюють відповідні умови для загоєння хряща [9]. МСК продукують фактори росту, як-от трансформуючий фактор росту (TGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF) та фактор росту фібробластів (FGF), які дозволяють індукувати різні типи клітин для відновлювлення тканини.

Інсуліноподібний фактор росту (IGF), IL-6, а також TGF, VEGF, FGF відіграють роль у запобіганні клітинному апоптозу [27]. Через складний процес МСК проявляють свою дію в суглобі, сприяючи протизапальному та імунодепресивному ефекту. Вони також можуть диференціюватися відносно хондроцитів і, таким чином, мають теоретичну перевагу у відновленні суглобів. Передбачається, що МСК також можуть залучати клітини до ділянок дегенерації та приводити до проліферації функціонального хряща. МСК можуть також сприяти репопуляції клітини-попередника, щоб зменшити запалення або подальшу деградацію суглоба. Утім, точний механізм дії МСК залишається до кінця не розкритим у літературі.

Доказано, що лікування МСК може бути корисним для пацієнтів з ОА, які несприйнятливі до консервативної лікарської терапії, оскільки терапія МСК не тільки полегшує клінічні симптоми ОА, гальмує його прогресування, що дає змогу відстрочити заміну суглоба або уникнути її у пацієнтів з ОА середнього або тяжкого ступеня [9].

Пролотерапія. Декстроза недорога та доступна у клінічних умовах. Інтуїтивно пролотерапія декстрозою видається перспективною альтернативною ін'єкційною терапевтичною процедурою для лікування хронічних захворювань опорно-рухового апарату. Незважаючи на різні рекомендації, останніми роками продовжували з'являтися рандомізовані випробування пролотерапії зі зростаючим обсягом оглядів літератури, особливо у 2016–2017 роках [38]. Дослідження на тваринах показали, що періартикулярна ін'єкція декстрози також може сприяти одужанню, викликаючи проліферацію судин, фібробластів та потовщення хряща [35]. Концентрація декстрози становила від 10 до 25 % для ВСІ, тоді як позасуглобові ін'єкції були в діапазоні концентрацій від 12,5 до 15 % [38].

Крім того, відомо, що гіпертонічний подразнюючий розчин декстрози (пролотерапія) використовується як внутрішньосуглобово, так і для навколосуглобового введення при лікуванні ОА колінного суглоба [35]. Існують деякі варіації в методах періартикулярного введення декстрози, але двома ключовими методами є Lyftogt і Hackett [10]. У методиці Ліфтогта декстрозу вводять у підшкірні тканини, а метод Хакетта, навпаки, включає введення її у фіброзно-кісткове з'єднання зв'язок або сухожилля. Однак невелика перевага спостерігається під час комбінації обох методів [3]. Важливо також, що ін'єкція гіперосмолярного розчину декстрози може гіперполяризувати ноцицептивні болючі волокна, викликаючи відкриття калієвих каналів, що призводить до зниження сприйняття болю [10].

Вчені пропонують три можливі механізми пролотерапії. По-перше, основною концепцією пролотерапії є регенерація та відновлення тканин шляхом індукції запалення за допомогою подразників. По-друге, існують дані про прохондрогенний ефект пролотерапії декстрозою [38]. Третій передбачуваний механізм є прямою знеболювальною дією декстрози. Подвійне сліпе рандомізоване дослідження показало, що каудальна епідуральна ін'єкція декстрози (5%, без місцевої анестезії) приводить до зменшення болю у пацієнтів із хронічним болем у нижній частині спини та сідницях чи ногах. Початок знеболювання відбувався вже через 15 хвилин після ін'єкції, що підтверджує гіпотезу про те, що декстроза може чинити пряму нейросенсорну дію [16, 38]. Точний механізм пролотерапії не зовсім зрозумілий, але вважається, що вона викликає прозапальну реакцію, яка сприяє вивільненню факторів росту та цитокінів, що в кінцевому підсумку приводить до регенеративного процесу в ураженому суглобі [10].

Таким чином, пролотерапія, ймовірно, надає користь і не завдає шкоди, хоча якість доступних даних літератури ускладнює доведення цього твердження.

Сьогодні викликає великий клінічний інтерес такий метод, як *збагачена тромбоцитами плазма (Platelet-rich plasma, PRP)*, що є продуктом регенеративної медицини. PRP є автологічною плазмою, яка містить більш високу концентрацію тромбоцитів, ніж плазма *in vivo*. PRP одержують шляхом центрифугування автологічної крові пацієнта з використанням одно- або двоспінового підходу [29].

Хоча стандартизованої концентрації тромбоцитів у PRP немає, загальноприйнято, що вона повинна містити у 2–8 разів більше тромбоцитів, ніж автологічна сироватка [2]. PRP включає гранули, що містять фактори росту: трансформуючий фактор росту β, тромбоцитарний фактор росту (PDGF), інсуліноподібний фактор росту (IGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF) та фактор росту фібробластів, цитокіни, хемокіни й інші медіатори, що беруть участь у проліферації МСК та продукції колагену і, таким чином, відіграють важливу роль у відновленні хряща [19].

Коли тромбоцити активуються, вони швидко вивільняють зі своїх α-гранул численні фактори росту, як-от TGF-β та IGF-1 [40]. Вважається, що разом із факторами згортання крові, цитокінами й іншими білками тромбоцитів ці фактори росту зміцнюють хрящовий матрикс хондроцитів, а також зменшують запальні ефекти деяких цитокінів, що беруть участь у процесі ОА [40]. Певні фактори росту продовжують збільшуватися в різні моменти часу після введення PRP, яка стимулює ендогенні шляхи, а не просто чинить одноразовий вплив на фактори росту [37]. PRP має антиноцицептивну та протизапальну

дії, які можуть зменшувати біль та модулювати процес ОА, а також відіграє хондропротекторну роль, стимулюючи вироблення ендогенної гіалуронової кислоти, та сприяє синтезу хрящового матриксу [4]. Проте оптимальна доза та частота використання PRP при ОА колінного суглоба залишаються спірними питаннями, починаючи від щотижневої до кожні 3–4 тижні з одноразовими або багаторазовими ін'єкціями [1]. Побічні ефекти після всіх втручань PRP були незначними, включно з болем у місці ін'єкції та тугорухливістю суглобів.

Таким чином, PRP є багатообіцяючим новим продуктом регенеративної медицини, який може доповнити сучасні методи лікування, але, на жаль, не має надійних доказів на підтримку використання у клінічній практиці.

Блокада гілок колінного нерва (genicular nerve block, GNB) — багатокомпонентна нейронна іннервація колінного суглоба за участю суглобових гілок стегнового, великогомілкового, підшкірного, замикального та загального малогомілкового нервів [8]. Сумація цих суглобових гілок називається колінними нервами. Використовуючи точні анатомічні положення на верхній латеральній, верхній медіальній і нижній медіальній межах в ділянках стегнової та великогомілкової кісток, фахівці зі знеболювання можуть впливати на колінний нерв за допомогою радіочастотної абляції (РЧА). РЧА колінних нервів є мінімально інвазивним методом лікування ОА. Процедура створює високочастотний струм на кінчику голки, останній проходить від електрода через заземлювальний майданчик, розташований на тілі хворого. Електромагнітне поле, що створюється на дистальному кінці голки, виділяє тепло, яке викликає денатурацію білка та/або некроз клітин залежно від температури, тривалості і близькості кінчика голки до нерва [11]. Знеболювання досягається завдяки інгібуванню колінчастих нервових волокон, що іннервують колінний суглоб. У цьому методі існує безліч підходів від звичайної РЧА (високотемпературна абляція нервів), імпульсної РЧА (низькотемпературна електрична стимуляція) та недоречно названої охолоджуваної РЧА (високотемпературна абляція нервів) для зміни нейронних структур та хімічного складу при тривалому лікуванні ОА колінного суглоба [8]. Сьогодні РЧА може вважатися безпечним, неопіоїдним варіантом для лікування ОА з тривалим ефектом, але значні докази, що підтверджують його перевагу над іншими різновидами терапії, відсутні.

Таким чином, сьогодні для лікування ОА залишається актуальним питання ефективніших ін'єкційних методів лікування, тому щорічно у світі з'являються такі нові способи. Останнім часом використання кріоанальгезії для створення ділянки, що охолоджується, навколо нервів, які іннервують коліно, показало себе багатонадійним методом для лікування болю та симптомів ОА колінного суглоба [25]. Використання мультиоміки, насамперед протеоміки, та метаболоміки є перспективним новим підходом у лікуванні ОА. Кілька компонентів класичного каскаду комплементу, а також прозапальні цитокіни (наприклад, ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-18) були ідентифіковані в синовіальній рідині при ОА [36]. Ідентифікація цих відповідних біомаркерів буде корисною для ранньої діагностики ОА та створення нових методів його лікування.

Висновки

ОА — хронічне та патогенетично багатогранне захворювання, яке залишається основною причиною інвалідності в усьому світі. Деградація хряща, запалення й ремоделювання кістки розглядаються як терапевтичні мішені в розвитку ОА. Сьогодні доступні методи лікування ОА зосереджені в основному на полегшенні симптомів і зменшенні суглобових порушень, а не на зміні прогресування захворювання. Клінічне значення мають дослідження різних методів лікування, які регулюють процеси катаболізму й анаболізму хряща, контролюють запалення та ремоделюють субхондральну кістку колінного суглоба.

Отже, нами розглянуті нехірургічні біологічно-фармакологічні методи лікування ОА, як-от: збагачена тромбоцитами плазма, пролотерапія, блокада колінного нерва та терапія стовбуровими клітинами. Вони недорогі, а також прості у застосуванні, з хорошими профілями безпеки. Ці методи лікування часто розглядаються як остання зупинка перед оперативним втручанням та мають особливе значення.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Buendía-López D., Medina-Quirós M., Fernández-Villacañas Marín M.Á. Clinical and radiographic comparison of a single LP-PRP injection, a single hyaluronic acid injection and daily NSAID administration with a 52-week follow-up: a randomized controlled trial. J. Orthop. Traumatol. 2018 Aug 20. 19(1). 3. doi: 10.1186/s10195-018-0501-3. PMID: 30128934; PMCID: PMC6102156.-46.

2. Cook C.S., Smith P.A. Clinical Update: Why PRP Should Be Your First Choice for Injection Therapy in Treating Osteoarthritis of the Knee. Curr. Rev. Musculoskelet. Med. 2018 Dec. 11(4). 583-592. doi: 10.1007/s12178-018-9524-x. PMID: 30350299; PMCID: PMC6220006.-40.

3. Dumais R., Benoit C., Dumais A., Babin L., Bordage R., de Arcos C., Allard J., Bélanger M. Effect of regenerative injection therapy on function and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized crossover study. Pain Med. 2012 Aug. 13(8). 990-9. doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01422.x. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22759069.-33.

4. Foster T.E., Puskas B.L., Mandelbaum B.R., Gerhardt M.B., Rodeo S.A. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. Am. J. Sports Med. 2009 Nov. 37(11). 2259-72. doi: 10.1177/0363546509349921. PMID: 19875361.-45.

5. Gallelli L., Galasso O., Falcone D., Southworth S., Greco M., Ventura V., Romualdi P., Corigliano A., Terracciano R., Savino R., Gulletta E., Gasparini G., De Sarro G. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on clinical outcomes,

synovial fluid cytokine concentration and signal transduction pathways in knee osteoarthritis. A randomized open label trial. Osteoarthritis Cartilage. 2013 Sep. 21(9). 1400-8. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.026. PMID: 23973155.-15.

6. Gazendam A., Ekhtiari S., Bozzo A., Phillips M., Bhandari M. Intra-articular saline injection is as effective as corticosteroids, platelet-rich plasma and hyaluronic acid for hip osteoarthritis pain: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. Br. J. Sports Med. 2021 Mar. 55(5). 256-261. doi: 10.1136/bjsports-2020-102179. Epub 2020 Aug 22. PMID: 32829298.-19.

7. Gibofsky A., Hochberg M.C., Jaros M.J., Young C.L. Efficacy and safety of low-dose submicron diclofenac for the treatment of osteoarthritis pain: a 12 week, phase 3 study. Curr. Med. Res. Opin. 2014 Sep. 30(9). 1883-93. doi: 10.1185/03007995.2014.946123. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25050589.-14.

8. Gupta A., Huettner D.P., Dukewich M. Comparative Effectiveness Review of Cooled Versus Pulsed Radiofrequency Ablation for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. Pain Physician. 2017 Mar. 20(3). 155-171. PMID: 28339430.-47.

9. Ha C.W., Park Y.B., Kim S.H., Lee H.J. Intra-articular Mesenchymal Stem Cells in Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Clinical Outcomes and Evidence of Cartilage Repair. Arthroscopy. 2019 Jan. 35(1). 277-288.e2. doi: 10.1016/j.arthro.2018.07.028. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30455086.-26.

10. Hassan F., Trebinjac S., Murrell W.D., Maffulli N. The effectiveness of prolotherapy in treating knee osteoarthritis in adults: a systematic review. Br. Med. Bull. 2017 Jun 1. 122(1). 91-108. doi: 10.1093/bmb/ldx006. PMID: 28334196.-32.

11. Iannaccone F., Dixon S., Kaufman A. A Review of Long-Term Pain Relief after Genicular Nerve Radiofrequency Ablation in Chronic Knee Osteoarthritis. Pain Physician. 2017 Mar. 20(3). E437-E444. PMID: 28339444.-48.

12. Jevsevar D.S., Brown G.A., Jones D.L., Matzkin E.G., Manner P.A., Mooar P., Schousboe J.T., Stovitz S. et al. The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based guideline on: treatment of osteoarthritis of the knee, 2nd edition. J. Bone Joint Surg. Am. 2013 Oct 16. 95(20). 1885-6. doi: 10.2106/00004623-201310160-00010. PMID: 24288804.-6.

13. Jones I.A., Togashi R., Wilson M.L., Heckmann N., Vangsness C.T. Jr. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis. Nat. Rev. Rheumatol. 2019 Feb. 15(2). 77-90. doi: 10.1038/s41584-018-0123-4. PMID: 30498258; PMCID: PMC6390843.-18.

14. Katz J.N., Arant K.R., Loeser R.F. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. JAMA. 2021 Feb 9. 325(6). 568-578. doi: 10.1001/jama.2020.22171. PMID: 33560326; PMCID: PMC8225295.-12.

15. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J., Callahan L. et al. 2019 American College of Rheumatology. Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2020 Feb. 72(2). 149-162. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6. Erratum in: Arthritis Care Res (Hoboken). 2021 May. 73(5). 764. PMID: 31908149.-5.

16. Maniquis-Smigel L., Reeves K.D., Rosen H.J., Lyftogt J., Graham-Coleman C., Cheng A.L., Rabago D. Analgesic Effect and Potential Cumulative Benefit from Caudal Epidural D5W in Consecutive Participants with Chronic Low-Back and Buttock/Leg Pain. J. Altern. Complement. Med. 2018 Dec. 24(12). 1189-1196. doi: 10.1089/acm.2018.0085. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29883193; PMCID: PMC6308281.-37.

17. Martel-Pelletier J., Raynauld J.P., Mineau F., Abram F., Paiement P., Delorme P., Pelletier J.P. Levels of serum biomarkers from a two-year multicentre trial are associated with treatment response on knee osteoarthritis cartilage loss as assessed by magnetic resonance imaging: an exploratory study. Arthritis Res. Ther. 2017 Jul 20. 19(1). 169. doi: 10.1186/s13075-017-1377-y. PMID: 28728606; PMCID: PMC5520291.-10.

18. Migliore A., Paoletta M., Moretti A., Liguori S., Iolascon G. The perspectives of intra-articular therapy in the management of osteoarthritis. Expert Opin. Drug Deliv. 2020 Sep. 17(9). 1213-1226. doi: 10.1080/17425247.2020.1783234. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32543240.-13.

19. Muchedzi T.A., Roberts S.B. A systematic review of the effects of platelet rich plasma on outcomes for patients with knee osteoarthritis and following total knee arthroplasty. Surgeon. 2018 Aug. 16(4). 250-258. doi: 10.1016/j.surge.2017.08.004. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28943099.-41.

20. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2013 Sep. 21(9). 1145-53. doi: 10.1016/j.joca.2013.03.018.-1.

21. Orchard J.W. Is there a place for intra-articular corticosteroid injections in the treatment of knee osteoarthritis? BMJ. 2020 Jan 15. 368. l6923. doi: 10.1136/bmj.l6923. PMID: 31941647.-20.

22. Pas H.I., Winters M., Haisma H.J., Koenis M.J., Tol J.L., Moen M.H. Stem cell injections in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. Br. J. Sports Med. 2017 Aug. 51(15). 1125-1133. doi: 10.1136/bjsports-2016-096793. Epub 2017 Mar 3. PMID: 28258177.-22.

23. Peng H., Ou A., Huang X., Wang C., Wang L., Yu T., Zhang Y., Zhang Y. Osteotomy Around the Knee: The Surgical Treatment of Osteoarthritis. Orthop. Surg. 2021 Jul. 13(5). 1465-1473. doi: 10.1111/os.13021. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34110088; PMCID: PMC8313165.-3.

24. Pers Y.M., Ruiz M., Noël D., Jorgensen C. Mesenchymal stem cells for the management of inflammation in osteoarthritis: state of the art and perspectives. Osteoarthritis Cartilage. 2015 Nov. 23(11). 2027-35. doi: 10.1016/j.joca.2015.07.004. PMID: 26521749.-23.

25. Radnovich R., Scott D., Patel A.T., Olson R., Dasa V., Segal N., Lane N.E., Shrock K. et al. Cryoneurolysis to treat the pain and symptoms of knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled trial. Osteoarthritis Cartilage. 2017 Aug. 25(8). 1247-1256. doi: 10.1016/j.joca.2017.03.006. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28336454.-50.

26. Reginster J.Y., Veronese N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. Aging Clin. Exp. Res. 2021 Jan. 33(1). 37-47. doi: 10.1007/s40520-020-01643-8. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32638342; PMCID: PMC7897612.-11.

27. Rehman J., Traktuev D., Li J., Merfeld-Clauss S., Temm-Grove C.J., Bovenkerk J.E., Pell C.L., Johnstone B.H., Considine R.V., March K.L. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. Circulation. 2004 Mar

16. 109(10). 1292-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000121425.42966.F1. Epub 2004 Mar 1. PMID: 14993122.-27.

28. Rezuş E., Burlui A., Cardoneanu A., Macovei L.A., Tamba B.I., Rezuş C. From Pathogenesis to Therapy in Knee Osteoarthritis: Bench-to-Bedside. Int. J. Mol. Sci. 2021 Mar 7. 22(5). 2697. doi: 10.3390/ijms22052697. PMID: 33800057; PMCID: PMC7962130.-9.

29. Richards M.M., Maxwell J.S., Weng L., Angelos M.G., Golzarian J. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. Phys Sportsmed. 2016. 44(2). 101-8. doi: 10.1080/00913847.2016.1168272. Epub 2016 Apr 4. PMID: 26985986; PMCID: PMC4932822.-21.

30. Robinson P.D., McEwan J., Adukia V., Prabhakar M. Osteoarthritis and arthroplasty of the hip and knee. Br. J. Hosp. Med. (Lond.). 2018 Apr 2. 79(4). C54-C59. doi: 10.12968/hmed.2018.79.4.C54. PMID: 29620976.-17.

31. Roemer F.W., Kwoh C.K., Hayashi D., Felson D.T., Guermazi A. The role of radiography and MRI for eligibility assessment in DMOAD trials of knee OA. Nat. Rev. Rheumatol. 2018 Jun. 14(6). 372-380. doi: 10.1038/s41584-018-0010-z. PMID: 29752462; PMCID: PMC60081.

32. Roman-Blas J.A., Bizzi E., Largo R., Migliore A., Herrero-Beaumont G. An update on the up and coming therapies to treat osteoarthritis, a multifaceted disease. Expert. Opin. Pharmacother. 2016 Sep. 17(13). 1745-56. doi: 10.1080/14656566.2016.1201070. Epub 2016 Jul 4. PMID: 27326466.-7.

33. Rubio-Terrés C. Grupo del estudio VECTRA. Evaluación económica del uso de condroitín sulfato y antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la artrosis. Datos del estudio VECTRA [An economic evaluation of chondroitin sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. Data from the VECTRA study]. Reumatol. Clin. 2010 Jul-Aug. 6(4). 187-95. Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2009.12.009. Epub 2010 Jun 24. PMID: 21794711.-4.

34. Saulnier N., Viguier E., Perrier-Groult E., Chenu C., Pillet E., Roger T., Maddens S., Boulocher C. Intra-articular administration of xenogeneic neonatal Mesenchymal Stromal Cells early after meniscal injury down-regulates metalloproteinase gene expression in synovium and prevents cartilage degradation in a rabbit model of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2015 Jan. 23(1). 122-33. doi: 10.1016/j.joca.2014.09.007. Epub 2014 Sep 16. PMID: 25219668.-24.

35. Sit R.W., Chung V.Ch., Reeves K.D., Rabago D., Chan K.K., Chan D.C., Wu X., Ho R.S., Wong S.Y. Hypertonic dextrose injections (prolotherapy) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Sci. Rep. 2016 May 5. 6. 25247. doi: 10.1038/srep25247. Erratum in: Sci. Rep. 2017 Apr 07. 7. 45879. PMID: 27146849; PMCID: PMC4857084.-29.

36. Vicenti G., Bizzoca D., Carrozzo M., Solarino G., Moretti B. Multi-omics analysis of synovial fluid: a promi-sing approach in the study of osteoarthritis. J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2018 Nov-Dec. 32(6 Suppl. 1). 9-13. PMID: 30644275.-51.

37. Wasterlain A.S., Braun H.J., Harris A.H., Kim H.J., Dragoo J.L. The systemic effects of platelet-rich plasma injection. Am. J. Sports Med. 2013 Jan. 41(1). 186-93. doi: 10.1177/0363546512466383. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23211708.-44.

38. Wee T.C., Neo E.J.R., Tan Y.L. Dextrose prolotherapy in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. J. Clin. Orthop. Trauma. 2021 May 20. 19. 108-117. doi: 10.1016/j.jcot.2021.05.015. PMID: 34046305; PMCID: PMC8144680.-28.

39. Zhao A.G., Shah K., Freitag J., Cromer B., Sumer H. Differentiation Potential of Early- and Late-Passage Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Cultured under Hypoxia and Normoxia. Stem Cells Int. 2020 Sep 18. 2020. 8898221. doi: 10.1155/2020/8898221. PMID: 33014073; PMCID: PMC7519987.-25.

40. Zhu Y., Yuan M., Meng H.Y., Wang A.Y., Guo Q.Y., Wang Y., Peng J. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. Osteoarthritis Cartilage. 2013 Nov. 21(11). 1627-37. doi: 10.1016/j.joca.2013.07.017. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23933379.-42.

Отримано/Received 05.01.2023
Рецензовано/Revised 12.01.2023
Прийнято до друку/Accepted 19.01.2023

Information about authors
Viktor Shtroblia, PhD-student, medical faculty, Uzhhorod National University, Narodna Sq., 1, Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: redact@i.ua; https://orcid.org/0000-0003-3344-3580
Svetlana Drogovoz, MD, PhD, Honored Worker of Public Education of Ukraine, Professor at the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska st., 53, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: redact@i.ua; https://orcid.org/0000-0002-9997-2197
Ruslan Lutsenko, MD, PhD, Associate Professor and Head of the Department of Experimental and Clinical Pharmacology with Clinical Immunology and Allergology, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: redact@i.ua; https://orcid.org/0000 0003 0277 0458

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

V.V. Stroblia[1], S.M. Drogovoz[2], R.V. Lutsenko[3]
[1]Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine
[2]National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine
[3]Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Non-traditional methods of treatment for osteoarthritis of the knee

Abstract. Today, the treatment of osteoarthritis (OA), as before, is a serious problem for medicine. Although many of the widely used conservative methods for knee OA treatment are recognized as effective, the search for new methods continues. Since articular cartilage has a limited repair potential, effective treatment methods remain a current challenge. Innovative therapies are aimed to find the best treatment to slow the progression of OA. Epidemiological and clinical studies of OA are relevant, as epidemiological stu-

dies reveal risk factors for the onset and progression of this disease, and clinical studies play a role in new treatments for OA, including oral, injection, and intra-articular therapies. Today, leading experts in the treatment of OA continue to debate the usefulness of intra-articular injections and come to different conclusions. Objective: to conduct a literature review of knee OA treatment with an analysis of innovative treatment methods for the use of intra-articular injections, such as platelet-rich plasma, stem cell therapy, prolotherapy, genicular (knee) nerve block, and their advantages and disadvantages to determine possible directions of treatment that are safer and more cost-effective for a patient. ***Materials and methods.*** The search for scientific information was carried out in PubMed, Google Scholar electronic databases. ***Results.*** This review presents methods of treating OA with intra-articular injections of biopharmacological agents such as platelet-rich plasma, stem cell therapy and prolotherapy, and genicular nerve block. ***Conclusions.*** Considering the multidisciplinary approach, which includes biopharmacological and non-pharmacological methods of OA treatment, intra-articular injections can be considered as an effective local therapy.

Keywords: osteoarthritis; platelet-rich plasma; stem cell therapy; prolotherapy; genicular nerve block