

© МАКАРОВА М. В., ВАЛЬКОВ М. Ю., ГРЖИБОВСКИЙ А. М.

УДК 616-085

DOI: 10.20333/25000136-2024-3-21-30

Эффективность снижения болевого синдрома при применении лучевой терапии в лечении остеоартрита коленного сустава (обзор литературы)

М. В. Макарова¹, М. Ю. Вальков¹, А. М. Гржибовский^{1,2,3}

¹Северный государственный медицинский университет, Архангельск 163069, Российская Федерация

²Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск 677000, Российская Федерация

³Северный (Арктический) Федеральный университет им. М.В. Ломоносова, Архангельск 163002, Российская Федерация

Резюме. Был проведен систематический поиск и качественный синтез научной литературы с целью изучения влияния низкодозной лучевой терапии (НДЛТ) на снижение болевого синдрома у пациентов с остеоартритом (ОА) коленного сустава, а также оценке ее безопасности. Применяли критерии PRISMA - 2020. Изучали работы, опубликованные после 2000 года на английском и русском языках, тексты изучали по контрольным спискам CASP. Было отобрано 15 исследований, два из которых - рандомизированные. В эти исследования вошло 7728 пациентов в возрасте 36-98 лет, в двух работах применяли гамма-излучение, по четыре исследования использовали ортовольтовую рентгенотерапию, дистанционную фотонную лучевую терапию. Мегавольтный пучок применяли в остальных исследованиях. Период наблюдения составил 0-36 мес. В 14-84 % наблюдали снижение болевого синдрома, при этом эффект сохранялся более года у 25-90 % пациентов. Ни в одном исследовании не было описано побочных эффектов.

Ключевые слова: низкодозная лучевая терапия, коленный сустав, остеоартрит, болевой синдром, систематический обзор, ортовольтовая рентгенотерапия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Макарова МВ, Вальков МЮ, Гржибовский АМ. Эффективность снижения болевого синдрома при применении лучевой терапии в лечении остеоартрита коленного сустава (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(3):21-30. DOI: 10.20333/25000136-2024-3-21-30

The effectiveness of pain reduction in radiation therapy in the treatment of osteoarthritis of the knee joint: (a literature review)

M. V. Makarova¹, M. Y. Valkov¹, A. M. Grjibovski^{1,2,3}

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk 163069, Russian Federation

²North-Eastern Federal University, Yakutsk 677000, Russian Federation

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

Abstract. We conducted a systematic search and qualitative synthesis of scientific literature in order to study the effect of low-dose radiation therapy (LDRT) on reduction of pain in patients with osteoarthritis (OA) of the knee joint and to assess its safety using the PRISMA 2020 criteria. Publications dated later than 2000 in English and Russian were evaluated according to the CASP checklists. A total of 15 studies were selected, including two randomised ones, with the overall enrolment of 7,728 patients aged 36-98 years. Gamma radiation was used in two studies, orthovoltage X-ray therapy was applied in four studies and remote photon radiation therapy was performed in four publications as well. Megavolt beam was used in the rest of the studies. The observation period amounted to 0-36 months. Pain relief was noted in 14-84% of the cases, therewith, the effect lasted more than a year in 25-90% of the patients. No side effects were described in any of the studies.

Key words: low dose radiation therapy, osteoarthritis, knee joint, pain syndrome, systematic review, orthovoltage X-ray therapy.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Makarova MV, Valkov MY, Grjibovski AM. The effectiveness of pain reduction in radiation therapy in the treatment of osteoarthritis of the knee joint: (a literature review). *Siberian Medical Review.* 2024;(3):21-30. DOI: 10.20333/25000136-2024-3-21-30

Введение

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенной формой заболевания суставов, при этом на гонартроз приходится почти 80 % всех случаев ОА во всем мире [1]. При ОА объема качество хряща снижается из-за дисбаланса в катаболических и анаболических процессах синтеза хрящевого матрикса. Наряду с изменениями хрящевой ткани происходят изменения в связках и субхондральных отделах кости, эти процессы сопровождаются вос-

палительными реакциями [2, 3, 4]. Развитие ОА сопровождается болевым синдромом, скованностью в пораженных суставах, что, в свою очередь, приводит к ограничениям в физическом функционировании и снижению качества жизни [5, 6]. Заболевание отличается медленным неуклонным прогрессированием [7].

Патогенетическое лечение ОА в настоящее время не обладает достаточной эффективностью, поэтому современные схемы лечения являются симптома-

тическими [8]. Методы лечения условно разделяют на нехирургические (например, обучение стилю жизни, физические упражнения, стельки, брекеты, чаще в сочетании с ацетаминофеном или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)), которые используются при раннем ОА, и хирургические. Эффект использования нехирургических методов лечения, как правило, умеренный и временный [9].

Наиболее распространенным вариантом хирургического лечения является тотальное эндопротезирование сустава. Хотя полная замена сустава эффективна в улучшении боли и функции, у хирургического лечения есть ряд недостатков: это риск осложнений, ограниченный срок службы эндопротезов, финансовая нагрузка на систему здравоохранения и др. [10, 11]. Все это обуславливает необходимость в дополнительных и более эффективных нехирургических методах лечения.

При ОА синовиальная оболочка вырабатывает медиаторы воспаления, провоспалительные цитокины, приводящие к преобладанию катаболических процессов и избыточной выработке ферментов, ответственных за разрушение хряща. Это, в свою очередь, усиливает синовиальное воспаление, образуя порочный круг [4]. Потенциально эффективным подходом для прерывания этого порочного круга может быть лучевая терапия, обладающая выраженным местным противовоспалительным эффектом.

Лучевая терапия использовалась в различных дозировках для лечения незлокачественных заболеваний, включая ОА, с момента ее появления в конце девятнадцатого века. По данным опроса, проведенного в 1998 г., низкодозная лучевая терапия (НДЛТ) рутинно использовалась для лечения ОА в 85 % стран Восточной Европы и 23 % стран Западной Европы и Северной Америки [12]. В 2004 г. не менее 9000 больных получали ЛТ при лечении ОА [13]. С течением времени методика лучевой терапии совершенствовалась, на оборудовании нового поколения возможно проведение конформного облучения с уменьшением лучевой нагрузки на непораженные ткани.

Тем не менее, в настоящее время ЛТ нет в рекомендациях лечения ОА большинства национальных врачебных сообществ. Это связано с недостатком доказательств из клинических исследований [14]. В немногочисленных публикациях последнего времени было показано, что НДЛТ способна оказывать долгосрочный положительный эффект при лечении ОА коленного сустава в отсутствие побочных эффектов [15].

Однако интерес к НДЛТ в последнее время увеличивается: в зарубежной литературе за последние пять лет было опубликовано несколько систематических обзоров по изучению эффективности данного подхода при различных локализациях ОА (в первую очередь крупных суставах - тазобедренных, коленных, плечевых) [16,17,18]. Эти обзоры

включали исследования, проведенные в Западных странах. В каждом из обзоров была показана эффективность НДЛТ в снижении уровня болевого синдрома. Однако поисковые запросы в представленных обзорах имели языковые ограничения и не включали исследования на русском языке. В отечественной литературе подобных обзоров ранее опубликовано не было.

Целью настоящего исследования является систематический отбор и качественный синтез научной литературы о применении НДЛТ для снижения болевого синдрома у пациентов с ОА коленного сустава и оценке безопасности этого подхода.

Обзор был проведен с использованием рекомендаций по составлению систематических обзоров и мета-анализов (Preferred Reporting Items Systematic Meta-Analyses Checklist, PRISMA - 2020) [19]. Для настоящего обзора были выбраны исследования, изучающие влияние НДЛТ на болевой синдром при ОА коленных суставов. Выбор исследований был неограниченным в отношении источника излучения, протокола лучевой терапии, дизайна исследования, наличия контрольной группы и шкал оценки болевого синдрома.

Стратегия поиска. Онлайн-поиск был проведен двумя отдельными авторами (МВМ и МЮВ) из баз данных PubMed (англоязычные статьи) и E-library (русскоязычные статьи), опубликованные позднее 2000 года. Более ранние публикации были исключены для улучшения экстраполяции результатов с учетом современных реалий (технологических достижений, изменений систем расчета дозового распределения с учетом PTV, CTV). Использовали широкие поисковые запросы с применением ключевых слов для англоязычных статей: 'low dose radiation' [Mesh] or 'knee joint diseases' [tab] and 'Osteoarthritis' [Mesh] or 'arthritis' [tab] or 'joint diseases' or 'knee joint' [tab] or 'gonarthritis' [tab] or 'gonarthrosis' [tab] or 'arthrosis' [tab] or 'benign painful skeletal disorders' [tab] and 'radiotherapy' [Mesh] or 'low dose radiotherapy'. Для русскоязычных статей использовали ключевые слова: «низкодозная лучевая терапия» или «ортовольтная рентгенотерапия» или «дальнедистанционная рентгенотерапия» [И] «остеоартроз» или «остеоартрит» или «коленный сустав» или «неопухолевые заболевания».

При совпадении в названии, аннотации и тексте статьи слов из поисковых запросов публикации отбирались для дальнейшего анализа. Кроме того, в отобранных источниках были дополнительно проанализированы списки литературы подходящих публикаций на предмет поиска потенциально подходящих публикаций, пропущенных компьютеризированным поиском.

Критерии включения. 1. Когортные исследования и клинические испытания; 2. Терапия (остео)артроза или (остео)артрита коленного сустава, или гонартрита или гонартроза; 3. Применение дистанционной радиотерапии малыми дозами; 4. Оценка влияния

лучевой терапии на болевой синдром; 5. Оценка безопасности низкодозной лучевой терапии при ОА коленного сустава.

Критерии исключения 1. Исследования на животных; 2. Аутоиммунные заболевания; 3. Обзоры, редакционные статьи, статьи с комментариями, презентации, отчеты, главы книг; 4. Статьи на языках, отличных от английского и русского; 5. Отсутствие первичных данных для коленных суставов.

Оценивая качество работ, исключали публикации, которые могли содержать потенциальные, наиболее часто встречающиеся методологические ошибки [20, 21].

Извлечение данных. Названия и тезисы отобранных статей на основе критериев включения оценивались двумя авторами (МВМ и МЮВ) и подвергнуты скринингу для извлечения данных. Затем подходящие статьи были оценены на основе темы исследования, низкой дозы облучения, продолжительности лучевой терапии и основного заключения. Далее исследователи (МВМ и АМГ) оценили точность выбранных исследований и извлеченных данных. До начала проведения систематического обзора все статьи, извлеченные из баз, были проверены на наличие дублирующих друг друга публикаций, дубли были удалены. Данные, извлеченные из каждого исследования, включали год проведения исследования, его дизайн, вид радиотерапии (тип излучения, предлучевая подготовка), физико-технические условия (режим фракционирования, разовая и суммарная очаговые дозы), возраст, пол, продолжительность наблюдения, исход заболевания.

Если в исследовании содержались результаты по различным заболеваниям опорно-двигательного аппарата и/или различным локализациям ОА, извлекали данные пациентов с ОА коленного сустава.

Оценка качества отобранных исследований Качество приемлемых исследований было исследовано с использованием контрольного списка программы навыков критической оценки (Critical Appraisal Skills Programme, CASP) [22]. Контрольные списки CASP могут быть использованы для оценки качества различных типов исследования (РКИ, когортных, случай-контроль и перекрестных исследований). Исследователи МВМ и МЮВ знакомилась с каждой отобранной статьей и заполнили контрольные списки отдельно. Если результаты были разными, коллегиально принималось решение о включении или исключении статьи в систематический отбор.

Результаты отбора публикаций приведены на блок-схеме, рекомендованной Preferred Reporting Items Systematic Meta-Analyses Checklist, PRISMA [19] (рис.).

Первоначально после введения поисковых запросов было отобрано 142 публикаций из баз данных PubMed и E-library, из которых 108 оказались дублирующими и были удалены из дальнейшего анализа. Из оставшихся 34 публикаций 12 не яв-

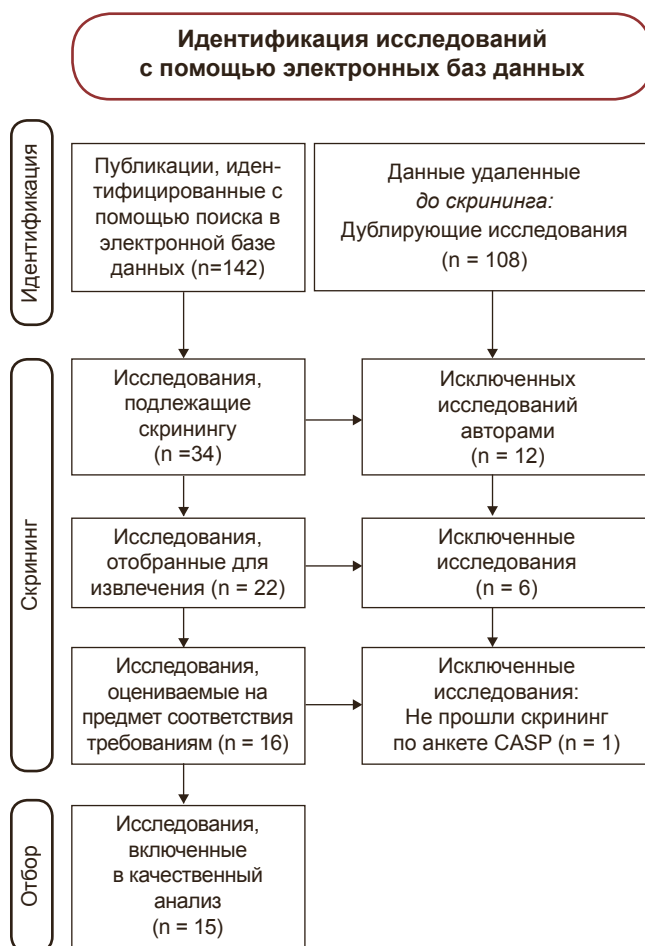


Рисунок. Блок-схема отбора публикаций для анализа.

Figure. Block diagram of the selection of publications for analysis.

лялись статьями (кратких сообщений – 6, письма – 2, главы из книг – 4). Дальнейший анализ результатов поиска показал, что из оставшихся 22 статей шесть не содержали сведения о лечении именно остеоартрита коленного сустава, поэтому также были удалены авторами. В конечном итоге 15 статей соответствовали всем критериям включения и были включены в настоящий систематический обзор.

В таблицах 1 и 2 представлена подробная информация о качестве приемлемых исследований с использованием контрольных списков CASP для когортных исследований и рандомизированных клинических испытаний соответственно. В таблице 3 обобщены доступные клинические данные (дизайн исследования, характеристики пациентов, детали лечения и исход) 15 исследований, в которых использовалась НДЛТ для лечения ОА коленного сустава. Оцененные клинические данные включали когортные исследования: семь проспективных, шесть ретроспективных когортных исследований и два рандомизированных клинических испытания.

Таблица 1

**Контрольный список программы навыков критической оценки
(Critical Appraisal Skills Programme, CASP) для когортных исследований**

Table 1

Critical Appraisal Skills Programme, CASP checklist for cohort studies

публикация	Дизайн исследования	Цель исследования сформулирована четко?	Когорта набрана приемлемым образом?	Измерение дозы/эффекта было проведено должным образом?	Результат точно измерен, предвзятость отсутствует?	Были определены конфаундеры?	Учитывались конфаундеры при планировании и/или анализе?	Наблюдение за испытуемыми достаточно полным?	Наблюдение за Испытуемыми, было достаточно длительным?	Насколько точны результаты?	Результаты достоверны?	Могут ли полученные результаты быть экстраполированы на локальную популяцию?	Согласуются ли результаты этого исследования с другими имеющимися доказательствами?
Glatzel 2002 [23]	проспективное когортное	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Alvarez (2020) [24]	проспективное когортное	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Koc (2019) [17]	проспективное когортное	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Ruppert 2004 [25]	проспективное когортное	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Keller 2013 [26]	ретроспективное когортное	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Micke 2017 [27]	Проспективное когортное	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Micke 2018 [28]	Проспективное когортное	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Hautmann 2020 [29]	ретроспективное когортное	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Juniku 2019 [30]	ретроспективное когортное	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Mucke 2010 [31]	ретроспективное когортное	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Ruppert 2004 [32]	ретроспективное когортное	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Niewald 2021 [37]	обсервационное когортное	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Rühle 2021 [38]	ретроспективное когортное	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да	да
Паньшин, 2017 [39]	ретроспективное когортное	да	нет	да	нет	нет	нет	да	да	сомнительны	сомнительно	да	да

Таблица 2

**Контрольный список программы навыков критической оценки
(Critical Appraisal Skills Programme, CASP) для рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)**

Table 2

Critical Appraisal Skills Programme, CASP checklist for randomised controlled studies

публикация	Цель исследования сформулирована четко?	Было ли распределение пациентов на лечение рандомизированным?	Должным образом учтены все пациенты, участвовавшие в исследовании по его завершении?	Были ли пациенты, медицинские работники и исследовательский персонал "слепы" к лечению?	Были ли группы сопоставимы в начале испытания?	Помимо экспериментального вмешательства, относились ли к группам одинаково?	Насколько был значим эффект от лечения?	Насколько точной была оценка эффекта лечения?	Могут ли полученные результаты быть экстраполированы на локальную популяцию?	Были ли учтены все клинически значимые исходы ?	Стоят ли преимущества вреда и затрат?
Van den Ende 2020 [33]	да	да	да	нет	да	да	длительный	объективная	да	да	да
Макарова, Вальков [34]	да	да	да	нет	да	да	длительный	объективная	да	да	да

*Дизайн исследования, характеристика пациентов, результаты
объективного исследования и исходы*

Table 3

Study design, characteristics of patients, objective results and the outcomes

публикация	Дизайн исследования	Вид излучения, планирование	Режим фракционирования	Количество пациентов	Доля женщин, %	Возраст на момент включения в исследование, ср (диапазон)	Группа сравнения	Длительность наблюдения	Повторное облучение	Динамика снижения уровня болевого синдрома	Побочные эффекты, лучевые реакции
Glatzel 2002 [23]	Проспективное когортное	Рентгеновское, линейный ускоритель	РОД 0,5–1,0 Гр, среднее 1 Гр до СОД 3–6 Гр (среднее 6 Гр)	114	Нет данных	Среднее 64	нет	29 мес.	15%	У 68% снижение боли	Не описано
Alvarez et al. (2020) [24]	Проспективное когортное	Рентгеновское, линейный ускоритель, КТ-симуляция	РОД 1 Гр 3 раза в неделю, СОД 6 Гр	33	Не доступно для КС	Не доступно для КС	нет	8-12 мес.	50%	Положительный эффект после ЛТ у 83,9% (по ВАШ до 7.59 ±1.30, после ЛТ 3.21±2.21, через 12 мес у 90% положительный эффект)	Не описано
Koc et al. (2019) [17]	Проспективное когортное	Рентгеновское, линейный ускоритель, КТ-симуляция	РОД 1 гр 3 раза в неделю, СОД 6 Гр	12	75	Среднее 53,8 (от 58 до 87) лет	нет	6 нед -13 мес.	Не описано	Непосредственно после ЛТ улучшение 50%, длительное улучшение 25%	Не описано
Ruppert 2004 [25]	Проспективное когортное	Рентгеновское, линейный ускоритель	РОД 0,5 Гр до СОД 6,0 Гр за два курса	31	Нет данных	62	нет	48 мес.	100%	У 63% снижение боли	Не описано
Keller 2013 [26]	Ретроспективное когортное	Рентгеновское, линейный ускоритель, цезий 137	РОД 0,5–1,5 Гр (среднее 1 Гр) до СОД 0,5–10,0 Гр (среднее 4, Гр)	1037	Нет данных	69% > 60 лет	да	0-2 мес.	36%	Облегчение боли: 79%	Не описано
Micke 2017 [27]	Проспективное когортное	Рентгеновское, линейный ускоритель или ортовольтовая рентгенотерапия	РОД 0,5–1,0 Гр до СОД 6 Гр	80	Нет данных	77	да	29 мес.	8%	Облегчение боли: 28%, длительно у 49,6%	Не описано
Micke 2018 [28]	проспективное когортное	Рентгеновское, линейный ускоритель или ортовольтовая рентгенотерапия	РОД 0,5-1,0 Гр до СОД 6,0 Гр	139	Нет данных	63	нет	33 мес.	7%	Сразу после окончания улучшение у 37,6% Облегчение боли: 73%	Не описано
Hautmann 2020 [29]	ретроспективное когортное	Рентгеновское, линейный ускоритель	РОД 0,5-1,0 Гр до СОД 3-6 Гр	102	Нет данных	58	нет	24 мес.	Не описано	Сразу после окончания улучшение у 45,7% Облегчение боли: 64,8%	Не описано
Juniku 2019 [30]	ретроспективное когортное	Рентгеновское, линейный ускоритель	РОД 0,5 Гр до СОД 3-5 Гр	30	Нет данных	57,3	нет	38 мес.	Не описано	Непосредственный 13,9% Поздний 62,4%	Не описано

Таблица 3 (окончание)

Дизайн исследования, характеристика пациентов, результаты объективного исследования и исходы

Table 3

Study design, characteristics of patients, objective results and the outcomes

публикация	Дизайн исследования	Вид излучения, планирование	Режим фракционирования	Количество пациентов	Доля женщин, %	Возраст на момент включения в исследование, ср (диапазон)	Группа сравнения	Длительность наблюдения	Повторное облучение	Динамика снижения уровня болевого синдрома	Побочные эффекты, лучевые реакции
Mucke 2010 [31]	ретроспективное когортное	Рентгеновское: ортовольтная рентгенотерапия, линейный ускоритель, гамма терапия Со60	РОД 0,25-3,0 Гр до СОД 3-12 Гр	5069	Нет данных	55-62	Нет	3 и 12 мес.	Не описано	Через 3 мес. у 60% улучшение, через 12 мес. улучшение в 78%	Не описано
Ruppert 2004 [32]	ретроспективное когортное	Рентгеновское, ортовольтная рентгенотерапия	РОД 0,5 Гр до СОД 6 Гр	31	Нет данных	45,7	Нет	48 мес.	Не описано	63% положительных ответов	Не описано
Van den Ende 2019, 2020 [33]	РКИ с симуляцией	Рентгеновское, линейный ускоритель	РОД 1 Гр до СОД 6 Гр	55	Нет данных	40-59 53-67	да	3-12 мес.	Не описано	Ответы при ЛТ к 12 мес. 52%, у симуляции 44% OMERACT критерии OARSI Ответы при ЛТ к 12 мес. 44%, у симуляции 43% по WOMAC	Не описано
Макарова, Вальков [34]	РКИ	Рентгеновское, ортовольтная рентгенотерапия	РОД 0,45 Гр до СОД 4,5 Гр	292	48	36-40	да	36 мес.	Не проводили	ВАШ WOMAC, WORMS	Не описано
Niewald 2021 [35]	Обсервационное когортное	Рентгеновское, линейный ускоритель	РОД 0,3 Гр до СОД 3,0 Гр два раза в неделю 3 недели	229	Нет данных	54,8	нет	3-12 мес.	Не проводили	ВАШ в 59% улучшение к 3 мес.	Не описано
Rühle 2021 [36]	ретроспективное когортное	Рентгеновское, линейный ускоритель	РОД 0,5-1 Гр до СОД 6 Гр	419	Нет данных	76 (65-98)	нет	Непосредственно после курса ЛТ и через 8 недель	33%	Сразу после курса по von Pannewitz у 15%, через 8 недель у 22%	Не описано

В общей сложности 7728 пациентов с ОА коленных суставов получили НДЛТ в отобранных исследованиях. В двух рандомизированных испытаниях размер групп контроля составлял 27 [33] и 146 [34] пациентов соответственно. Возраст пациентов варьировал от 36 до 98 лет.

В двух из 15 исследованиях применяли источники гамма-излучения [26, 31], ортовольтную рентгенотерапию в четырех публикациях [27, 28, 31, 34], различные

виды дистанционной фотонной лучевой терапии применяли в четырех работах [26, 27, 28, 31], в остальных случаях – мегавольтный пучок линейного ускорителя. Период наблюдения за пациентами составлял 0-36 мес. [26, 34]. Повторный курс НДЛТ описан в семи исследованиях [23, 24, 25, 26, 27, 28, 36]. Облегчение болевого синдрома после проведения НДЛТ наблюдали в 14-84 % [22, 28]. Длительный эффект от НДЛТ (более года) сохранился у 25-90 % пациентов [17, 24, 34].

Ни в одном из представленных исследований не было описано каких-либо побочных эффектов от проводимой НДЛТ.

Основной причиной обращения к врачу за помощью у лиц с ОА является болевой синдром. Хрящ - это аневральная и бессосудистая ткань, его разрушение не может быть источником боли, тогда как параартикулярные ткани (связки, капсула сустава, синовиальные сумки, мышцы, субхондральные отделы кости) имеют собственную иннервацию и источники кровоснабжения [38]. При ОА происходит повышенная выработка провоспалительных цитокинов и накопление лимфоцитов (В-клеток и Т-клеток), гранулоцитов (нейтрофилов, эозинофилов и базофилов), естественных киллеров (NK) и моноцитов/макрофагов, которые выполняют такие функции, как презентация антигенов, фагоцитоз, секреция цитокинов, экспрессия и высвобождение индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) и активных форм кислорода (АФК), что в конечном итоге приводит к разрушению хряща в суставах с ОА, неконтролируемым синтезом провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-15, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-4 и ИЛ-10), фактор некроза опухоли [38].

Низкодозная лучевая терапия применяется достаточно давно для лечения неопухолевых заболеваний. Первые клинические доказательства эффективности НДЛТ в лечении ОА и энтезопатий были опубликованы еще в конце 19 века. Двумя исследованиями, которые свели к минимуму использование НДЛТ в Северной Америке и большинстве Западноевропейских стран в 1960-х годах, были отчет В. Cannon о замедленном и пагубном воздействии рентгеновских лучей и эпидемиологическое исследование Brown W, Doll R, показавшее рост смертности у пациентов с анкилозирующим спондилитом, получавших рентгеновское облучение из-за лейкемии и апластической анемии. Возросшая доступность и эффективность фармацевтических средств еще больше сократили использование радиации при лечении артрита.

После нескольких доклинических исследований, доказавших противовоспалительную эффективность НДЛТ и его модулирующее действие на местные иммунные компоненты, клиницисты, в частности Германии, рассматривают его в качестве стандарта лечения при этом заболевании [39]. Именно в Германии использовали более консервативное биостатистическое моделирование для определения соотношения риска развития рака и терапевтической пользы и, таким образом, продолжалось применение НДЛТ при лечении доброкачественных состояний, таких как ОА, энтезопатии и другие заболевания суставов и сухожилий. Ежегодно в Германии НДЛТ применяется в лечении почти 40000 пациентов с доброкачественными заболеваниями [11].

Исследования представляют обнадеживающие доказательства того, что в случаях лекарственно-резистентного ОА или плохой приверженности к фармакологическому лечению, которые не являются кан-

дидатами на хирургические вмешательства, НДЛТ является доступным и эффективным выбором для облегчения боли и улучшения подвижности и качества жизни. Это было показано в ряде ретроспективных и проспективных исследований [10]: НДЛТ оказывает не только кратковременный эффект [26], но может сохраняться достаточно длительное время (от года и более) [34].

В статье Keller et al. был ретроспективно проанализирован клинический ответ на НДЛТ у 1037 пациентов с гонартрозом сразу после или в течение двух месяцев после завершения облучения. В целом 79,3 % пациентов сообщили об уменьшении боли после НДЛТ (полный у 10,5 % и частичный ответ у 68,8 %). Авторы рекомендовали НДЛТ для облегчения боли при медикаментозно-резистентном болевом синдроме с целью улучшения их качества жизни [26]. Недавние перекрестные исследования и испытания, проведенные Juniku, 2019 и Alvarez, 2020, также показали, что НДЛТ может эффективно снижать уровень болевого синдрома у пациентов с ОА коленного сустава [24, 30]. В статье Ott et al. было указано, что НДЛТ менее эффективна в лечении *выраженного* болевого синдрома при *прогрессирующем* ОА с уже зафиксированным разрушением костного сустава и повреждением околоуставных мягких тканей [39].

Эффективность НДЛТ в лечении болевого синдрома была подтверждена отечественным РКИ [34]. Исследование включало 292 больных ОА коленного сустава с болевым синдромом по 146 пациентов в каждой группе, длительность наблюдения составила 36 мес. Оценивали степень снижения болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале, WOMAC, функциональную недостаточность суставов. Морфологические изменения в структурных элементах коленного сустава оценивали по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с помощью шкалы WORMS. Уже к концу наблюдения в группе с применением НДЛТ в сочетании с симптоматическими медленно действующими препаратами против остеоартрита (SYSADOA) и НПВП происходило снижение уровня болевого синдрома у 60 % пациентов, тогда как в контрольной группе, которая получала только медикаментозную терапию НПВП и SYSADOA, болевой синдром снижался у 30 %. Через год в группе НДЛТ болевой синдром продолжал снижаться, ответ составил 80 % против 40 % контрольной группы, где уровень болевого синдрома достигал исходного или даже превышал его. Через три года наблюдения у 70 % пациентов группы НДЛТ болевой синдром не превышал 30 мм по ВАШ, в отличие от контрольной группы. По данным МРТ, в группе НДЛТ у облученных пациентов дегенеративные процессы протекали медленнее в сравнении с контрольной группой в течение всех трех лет наблюдения.

Второе из двух представленных в нашем обзоре исследований не показало преимущества НДЛТ перед стандартным лечением [31, 32]. В этом исследовании была проведена рандомизация для включе-

ния в группы НДЛТ и симуляционного облучения по критериям оценки уровня болевого синдрома в системе OMERACT-OARSI и степени выраженности воспалительного ответа на основе скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка у пациентов с ОА у пациентов в возрасте 50 лет, с оценкой боли 5/10 и устойчивостью к анальгетикам и ЛФК. Первичной конечной точкой был клинический ответ *через три месяца*. Также оценивали уровень болевого синдрома, функцию и признаки воспаления в коленных суставах.

Авторы не обнаружили существенного благоприятного влияния на симптомы и признаки воспаления при НДЛТ в экспериментальной и контрольной группах. При этом общее число пациентов в этом исследовании 55 на две сравниваемые группы, вероятно, недостаточно, чтобы предоставить однозначные и убедительные доказательства. Более того, к 12 мес. наблюдения в исследовании 37 % пациентов были «потеряно». Таким образом, мощность исследования еще больше снизилась, поэтому статистическая значимость результатов ухудшилась. Кроме того, схема фракционирования дозы, используемая в этих двух исследованиях (РОД 1 Гр до СОД 6 Гр), отличалась от наиболее часто используемой схемы фракционирования (РОД 0,5 Гр до СОД 6 Гр). Наконец, в данном исследовании не была оценена стадия ОА, но почти у половины всех включенных в исследование пациентов болезненные симптомы наблюдались более чем за пять лет до лучевой терапии.

Как и при других состояниях при клинической лучевой терапии (например, сдавление спинного мозга в результате злокачественного заболевания или офтальмопатии Грейвса), по-видимому, существует временное окно возможностей, за пределами которого эффективность лечения снижается. Следует отметить, что, тем не менее, в этом исследовании доля больных группы НДЛТ с положительным эффектом через 12 месяцев после окончания лечения была выше, чем в контрольной группе – 52 % против 44 %. Критика этих двух клинических испытаний представлена в других публикациях [16, 39].

В отобранных для изучения статьях достаточно мало внимания уделяется безопасности лучевой терапии: как правило, это сводится к формулировке об отсутствии побочных эффектов или развития осложнений от проведенной НДЛТ. Действительно, по сравнению с дозами при радиотерапии злокачественных новообразований, НДЛТ имеет минимальный профиль токсичности как на локальном уровне, так и в целом на организм [27]. С учетом того, что подводимые дозы облучения достаточно малы, а пациенты, которым проводят НДЛТ по поводу ОА коленных суставов, уже достигли четвертого-пятого десятилетия жизни, риск радиационно-индуцированного рака снижается до такового для необлученного населения, причем с возрастом этот риск еще больше уменьшается [17, 27]. В Германии в рекомендациях DEGRO ука-

зано, что для лиц старше 40 лет НДЛТ может рассматриваться в качестве варианта лечения первой линии, поскольку коморбидные заболевания ограничивают применение фармакологических методов лечения, а риск развития вторично-индуцированных злокачественных опухолей у таких лиц минимален [13].

В отечественной литературе проведено единственное исследование, посвященное исследованию отдаленной безопасности НДЛТ, а именно влиянию излучения на кожу в облученных участках. Изучали образцы кожи симметричных облученных и необлученных участков у десяти пациентов, ранее получавших НДЛТ по поводу ОА тазобедренного сустава более 20 лет назад [34]. Кожа – орган, получающий максимальную дозу при облучении сустава (до 200 % от подводимой в полость сустава). Ни в одном случае не было найдено ни одного участка с клеточной атипией, не было зафиксировано ни одного случая развития злокачественных опухолей у данных пациентов.

За последнее десятилетие было получено больше информации о радиобиологических аспектах и лежащих в основе иммунологических механизмах НДЛТ при лечении ОА, и исследования показали, что это лечение обладает минимальной токсичностью в сравнении с фармакологическими препаратами и соответствующий уровень клинической эффективности. Низкодозная лучевая терапия неинвазивна, не оказывает конкурирующее действие другим методам лечения и не исключает их применения. Для объективизации результатов в перспективе можно будет оценивать и прогнозировать эффективность лечения с помощью интеллектуальных методов анализа данных [20].

Все исследования, включенные в этот обзор, имеют свой собственный набор ограничений, независимо от того, подтверждают их результаты или опровергают утверждения об эффективности воздействия НДЛТ при ОА.

Вывод

Таким образом, можно заключить, что механизм потенциального модулирующего действия НДЛТ на воспалительные реакции в суставах при ОА хорошо показан в доклинических исследованиях. Но в настоящее время оценка эффективности НДЛТ в контроле болевого синдрома при ОА коленного сустава основана на обсервационных когортных исследованиях. Два рандомизированных контролируемых испытания представили конфликтные результаты. Это требует проведения новых рандомизированных исследований достаточной мощности для окончательной рекомендации о внедрении лучевой терапии как равноправного с существующими рекомендованными эффективного метода консервативного лечения ОА коленного сустава. В целом безопасность НДЛТ в пределах существующих показаний можно считать подтвержденной: отсутствуют доказательства отсроченных неблагоприятных последствий облучения.

Литература / References

1. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745–59. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9
2. Yoke YCh, Kok-Yong Ch. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators of Inflammation*. 2020; 8293921:19. DOI:10.1155/2020/8293921
3. Ding Y, Wang L, Zhao Q, Wu Z, Kong L. MicroRNA-93 inhibits chondrocyte apoptosis and inflammation in osteoarthritis by targeting the TLR4/NF-κB signaling pathway. *International Journal of Molecular Medicine*. 2019; 43(2):779–790. DOI: 10.3892/ijmm.2018.4033
4. Favero M, Belluzzi E, Trisolino G. Inflammatory molecules produced by meniscus and synovium in early and end-stage osteoarthritis: a coculture study. *Journal of Cellular Physiology*. 2019; 234 (7):11176–11187. DOI: 10.1002/jcp.27766
5. Gazar Y, Mohammed HS, Ghait MM. The relationship between pain pattern and disability in patients with knee osteoarthritis. *Al-Azhar International Medical Journal*. 2022; 3(1):1642. DOI:21608/aimj.2022.104361.1642
6. Corsi M, Alvarez C, Callahan LF, Cleveland RJ, Golightly YM, Jordan JM. Contributions of symptomatic osteoarthritis and physical function to incident cardiovascular disease. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2018; 19: 393. DOI: 10.1186/s12891-018-2311-4
7. Carlesso LC, Segal NA, Frey-Law L, Zhang Y, Na L, Nevitt M. Pain susceptibility phenotypes in those free of knee pain with or at risk of knee osteoarthritis: the multicenter osteoarthritis study. *Arthritis & Rheumatology*. 2019; (71): 542-549. DOI: 10.1002/art.40752
8. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C. American College of Rheumatology /Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research Journal (Hoboken)*. 2020;72(2):149-162. DOI:10.1002/acr.24131.
9. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, Al-Daghri NM, Herrero-Beaumont G, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Rannou F, Rizzoli R, Roth R, Uebelhart D, Cooper C, Reginster JY. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019; 49(3):337-350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
10. Evans JT, Walker RW, Evans JP, Blom AW, Sayers A, Whitehouse MR. How long does a knee replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up. *The Lancet*. 2019;393(10172):655-63. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32531-5
11. Panjwani TR, Mullaji A, Doshi K, Thakur H. Comparison of functional outcomes of computer-assisted vs conventional total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of high-quality, prospective studies. *The Journal of Arthroplasty*. 2019;34(3):586-93. DOI: 10.1016/j.arth.2018.11.028
12. Leer JWH, Van Houtte P, Davelaar J. Indications and treatment schedules for irradiation of benign diseases: a survey. *Radiotherapy and Oncology*. 1998;(48):249–257. DOI:10.1016/S0167-8140(98)00051-6
13. Freeman CR, Podgorsak EB. Radiation oncology: times of practice change. *Current Oncology*. 2007;(14):165–166. DOI:10.3747/co.2007.143
14. Гонартроз. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Ссылка активна на 04.06.2023. [Gonarthrosis. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Accessed June 04, 2023 (In Russian)] https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1
15. Hautmann MG, Rechner P, Neumaier U, Diel B, Putz FJ, Behr M, Kolbl O, Steger F. Radiotherapy for osteoarthritis-an analysis of 295 joints treated with a linear accelerator. *Strahlentherapie und Onkology*. 2020;196(8):715–724. DOI: 10.1007/s00066-019-01563-1
16. Javadinia SA, Nazeminezhad N, Ghahramani-Asl R, So-roosh D, Fazilat-Panah D, PeyroShabany B, Saberhosseini SN, Mehrabian A, Taghizadeh-Hesary F, Nematshahi M, Dhawan G, James S. Welsh, Edward J. Low-dose radiation therapy for osteoarthritis and enthesopathies: a review of current data. *International Journal of Radiation Biology*. 2021;97(10):1352-1367. DOI:10.1080/09553002.2021.1956000
17. Кос BB, Schotanus MGM, Borghans R, Jong B, Maassen ME, Buijsen J, Jansen EJP. Short-term pain reduction after low-dose radiotherapy in patients with severe osteoarthritis of the hip or knee joint: a cohort study and literature review. *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*. 2019; 29(4):843–847. DOI: 10.1007/s00590-019-02377-8
18. Dove APH, Cmelak A, Darrow K, McComas KN, Chowdhary M, Beckta J, Kirschner AN. The Use of Low-Dose Radiation Therapy in Osteoarthritis: A Review. *International Journal of Radiation Oncology and Biological Physics*. 2022; 114(2):203–220. DOI:10.1016/j.ijrobp.2022.04.029
19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hrobjartsson A, Lalu MM, Tianjing L, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC., Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *British Medical Journal*. 2021; 372(71). DOI:10.1136/bmj.n71.
20. Наркевич АН, Виноградов КА. Наиболее частые ошибки, совершаемые при проведении медицинских исследований. *Экология человека*. 2020; 27(7):59-64. [Narkevich AN, Vinogradov KA. The Most Common Errors in Medical Research. *Human Ecology*. 2020; 27(7):59-64. (In Russian)]. DOI: 33396/1728-0869-2020-7-59-64
21. Наркевич АН, Виноградов КА. Наиболее частые ошибки, совершаемые при представлении результатов исследований. *Экология человека*. 2020; 27(8):55-64. [Narkevich AN, Vinogradov KA. The Most Common Mistakes Made by Researchers in Presenting Research Results. *Human Ecology*. 2020; 27(8):55-64. (In Russian)]. DOI: 33396/1728-0869-2020-8-55-64
22. Ma L-L, Wang Y-Y, Yang Z-H, Huang D, Weng H, Zeng X-T. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Military Medical Research*. 2020;7(1):7. DOI: 10.1186/s40779-020-00238-8
23. Glatzel M, Frohlich D, Kraub A, Basecke S. Results of radiotherapy for gonarthrosis. *Benign News*. 2002; 3 (43):9–11.
24. Alvarez B, Montero A, Aramburu F, Calvo E, Angel de la Casa M, Valero J, Hernando O, Lopez M, Ciervide R, Garcia-Aranda M. Radiotherapy for osteoarticular degenerative disorders: when nothing else works. *Osteoarthritis & Cartilage Open*. 2020;1(3–4):100016. DOI: 10.1016/j.ocarto.2019.100016

25. Ruppert R, Seegenschmiedt MH, Sauer R, Radiotherapy of osteoarthritis. Indication, technique and clinical results. *Der Orthopade*. 2004;33 (1) 56–62. DOI: 10.1007/s00132-003-0568-1

26. Keller S, Müller K, Kortmann RD, Wolf U, Hildebrandt G, Liebmann A, Baaske D. Efficacy of low-dose radiotherapy in painful gonarthrosis: experiences from a retrospective East German bicenter study. *Oncology*. 2021;38 (1):29. DOI: 10.1186/1748-717X-8-29

27. Micke O, Seegenschmiedt MH, Adamietz IA, Kundt G, Fakhrian K, Schaefer U, Muecke R. Low-dose radiation therapy for benign painful skeletal disorders: the typical treatment for the elderly patient? *International Journal of Radiation Oncology and Biological Physics*. 2017;98 (4) 958–963. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.12.012

28. Micke O, Ugrak E, Bartmann S, Adamietz IA, Schaefer U, Bueker R, Kisters K, Heinrich Seegenschmiedt M, Fakhrian K, Muecke R. Radiotherapy for calcaneodynia, achillodynia, painful gonarthrosis, bursitis trochanterica, and painful shoulder syndrome - Early and late results of a prospective clinical quality assessment. *Radiation Oncology*. 2018;13(1):71. DOI: 10.1186/s13014-018-1025-y

29. Hautmann MG, Rechner P, Neumaier U, SuC, Diel B, Putz FJ, Behr M, Kolbl O, Steger F. Radiotherapy for osteoarthritis-an analysis of 295 joints treated with a linear accelerator. *Strahlenther Onkology*. 2020;196(8):715–724. DOI: 10.1007/s00066-019-01563-1

30. Juniku N, Micke O, Seegenschmiedt MH, Muecke R. Radiotherapy for painful benign skeletal disorders: results of a retrospective clinical quality assessment. [Radiotherapie bei schmerzhaften benignen muskuloskeletalen Erkrankungen: Ergebnisse einer retrospektiven klinischen Qualitätskontrolle]. *Strahlenther Onkology*. 2019;195(12): 1068–1073. DOI: 10.1007/s00066-019-01514-w

31. Muecke R, Seegenschmiedt MH, Heyd R, Scafer U, Prott FJ, Glatzel M, Micke O, German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases (GCG-BD). Radiotherapy in painful gonarthrosis. Results of a national patterns-of-care study. *Strahlenther Onkology*. 2010;186(1):7–17. DOI: 10.1007/s00066-009-1995-7

32. Ruppert R, Seegenschmiedt MH, Sauer R. Radiotherapy of osteoarthritis. Indication, technique and clinical results. *Orthopade*. 2004; 33(1): 56–62. DOI: 10.1007/s00132-003-0568-1

33. van den Ende CHM, Minten MJM, Leseman-Hoogenboom MM, van den Hoogen FHJ, den Broeder AA, Mahler EAM, Poortmans PMP. Long-term efficacy of low-dose radiation therapy on symptoms in patients with knee and hand osteoarthritis: follow-up results of two parallel randomised, sham-controlled trials. *Lancet Rheumatology*. 2020; 2(1):42–49. DOI: 10.1016/S2665-9913(19)30096-7

34. Макарова МВ, Титова ЛВ, Вальков МЮ. Ортовольтная рентгенотерапия в лечении больных гонартротом 0-2 стадии: отдаленные результаты рандомизированного исследования. Динамика болевого синдрома. *Лучевая диагностика и терапия*. 2019;(3):86-93. [Makarova MV, Titova LV, Valkov MYu. Orthovoltage X-ray therapy for the treatment of 0-2 gonarthrosis stages: long-term results of a randomized trial. The dynamics of a pain syndrome. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2019;(3):86-93. (In Russian)]. DOI:10.22328/2079-5343-2019-10-3-86-93

35. Niewald M, Muller LN, Hautmann MG, Dzierma Y, Melchior P, Gräber S, Rube C, Fleckenstein J. ArthroRad trial: Multicentric prospective and randomized single-blinded trial on

the effect of low-dose radiotherapy for painful osteoarthritis depending on the dose-results after 3 months' follow-up. *Strahlenther Onkology*. 2022; 198:370–377. DOI: 10.1007/s00066-021-01866-2

36. Ruhle A, Tkotsch E, Mravlag R, Haehl E, Spohn SKB, Zamboglou C, Huber PE, Debus J, Grosu AL, Sprave T, Nicolay NH. Low-dose radiotherapy for painful osteoarthritis of the elderly: A multicenter analysis of 970 patients with 1185 treated sites. *Strahlenther Onkology*. 2021;197:895–902. DOI: 10.1007/s00066-021-01816-y

37. Паньшин ГА, Кандакова ЕЮ, Ивашин АВ, Измайлов ТР. Сочетание ортовольтной рентгенотерапии и низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении дегенеративно-дистрофических и воспалительных заболеваний костно-суставного аппарата *Трудный пациент*. 2017; 3(15):66-70. [Panshin GA, Kandakova EYu, Ivashin AV, Izmailov TR. The combination of orthovoltage x-ray therapy and low-intensity laser radiation in the treatment of degenerative and inflammatory diseases of the osteoarticular system. *Difficult patient*. 2017; 3(15):66-70. (In Russian)]

38. Felson DT, Neogi T. Osteoarthritis. In Jameson JL, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. New York (NY): 19th ed. McGraw-Hill Education; 2018. 51 p.

39. Ott OJ, Micke O, Mucke R, Niewald M, Rodel F, Schaefer U, Seegenschmiedt MH, Arenas M, Frey B, Gaipl US. Low-dose radiotherapy: Mayday, mayday. We've been hit! *Strahlenther Onkology*. 2019; 195(4):285–288. DOI:10.1007/s00066-018-1412-1

Сведения об авторах

Макарова Мария Васильевна, к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии Северного государственного медицинского университета, адрес: Российская Федерация, 163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51, тел.: 89115574649; e-mail: mtim10@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9144-3901>

Вальков Михаил Юрьевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии Северного государственного медицинского университета, адрес: Российская Федерация, 163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51, e-mail: m.valkov66@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3220-9638>

Гржибовский Андрей Мечиславович - доктор медицины, Начальник управления по научной и инновационной работе, Северный государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения, общей гигиены и биоэтики, Медицинский Институт Северо-Восточного федерального университета; адрес: Российская Федерация, 677000, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58; профессор кафедры биологии, экологии и биотехнологии Северного (Арктического) федерального университета им. М.В. Ломоносова, адрес: Российская Федерация, 163002, г. Архангельск, набережная Северной Двины, д. 17, e-mail: a.grijbovski@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

Author information

Maria V. Makarova, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Department of Diagnostic Radiology, Radiotherapy and Oncology, Northern State Medical University of the Russian Federation Ministry of Healthcare, Address: 51, Troitsky av, Arkhangelsk, Russian Federation 163069, Phone: 89115574649; e-mail:mtim10@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9144-3901>.

Mikhail Yu. Valkov, Dr.Med.Sci., Professor, Chair of the Department of Diagnostic Radiology, Radiotherapy and Oncology, Northern State Medical University of the Russian Federation Ministry of Healthcare, Address: 51, Troitsky av, Arkhangelsk, Russian Federation 163069, e-mail: m.valkov66@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3220-9638>.

Andrej M. Grijbovski, Dr.Med., Head of the Directorate for Research and Innovations, Northern State Medical University, Address: 51, Troitsky av, Arkhangelsk, Russian Federation 163069; Professor at the Dept. of Public Health, North-Eastern Federal University, Address: 58, Belinsky Str, Yakutsk, Russian Federation 677000; Professor of the Dept. of Biology, Ecology and Biotechnology, Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov, Address:17, Severnaya Dvina Emb, Arkhangelsk, Russian Federation 163002, e-mail: a.grijbovski@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

Дата поступления: 04.06.2023
Дата рецензирования: 08.05.2024
Принято к публикации: 28.05.2024

Received 04 June 2023
Revision Received 08 May 2024
Accepted 28 May 2024