

Роль клинических показателей и экспрессии гена катепсина S в прогнозировании развития послеоперационной боли у пациентов с остеоартритом тазобедренного сустава

Четина Е.В.¹, Глемба К.Е.¹, Маркова Г.А.¹, Призов А.П.², Макаров М.А.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

Цель исследования – оценить значение клинических показателей, экспрессии генов болевого синдрома катепсина S и провоспалительных цитокинов в периферической крови для прогнозирования развития послеоперационной боли (ПОБ) у больных остеоартритом (ОА) тазобедренного сустава (ТБС) перед тотальным эндопротезированием (ТЭ).

Материал и методы. В исследование включены 31 больной с III–IV стадиями ОА ТБС (средний возраст – 61,3±9,8 года), которому проводилось ТЭ, и 26 здоровых добровольцев (контрольная группа). В зависимости от наличия или отсутствия ПОБ пациенты были распределены в две подгруппы: с ПОБ (1-я подгруппа, n=12) и без ПОБ (2-я подгруппа, n=19). Пациентов обследовали до и через 6 мес после операции.

До ТЭ у всех пациентов определяли уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также с помощью опросников невропатической боли DN4 и PainDETECT. Функциональный статус оценивали по индексу WOMAC. Развитие ПОБ ≥30 мм по ВАШ оценивали через 6 мес после ТЭ.

Общую РНК выделяли из цельной крови и использовали для оценки экспрессии генов катепсина S, интерлейкина 1 (ИЛ1), фактора некроза опухоли α (ФНОα) и циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) посредством количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты и обсуждение. Через 6 мес после ТЭ жалобы на боль сохранялись у 12 (38,7%) пациентов. До операции экспрессия генов катепсина S, ИЛ1β, ФНОα и ЦОГ2 была значительно выше у пациентов обеих подгрупп по сравнению со здоровым контролем. Кроме того, у пациентов с ПОБ, не удовлетворенных исходом ТЭ, показатели невропатической боли по опроснику DN4 и экспрессии гена катепсина S были значительно выше, чем у остальных больных. При этом не отмечено существенной разницы в экспрессии генов провоспалительных цитокинов у больных исследуемых подгрупп до ТЭ.

Заключение. Развитие ПОБ у пациентов с ОА ТБС может быть частично связано с нарушением механизмов ее восприятия, а повышение экспрессии гена катепсина S в периферической крови до ТЭ может служить ее прогностическим биомаркером.

Ключевые слова: остеоартрит тазобедренного сустава; послеоперационная боль; экспрессия генов; периферическая кровь.

Контакты: Елена Васильевна Четина; etchetina@mail.ru

Для ссылки: Четина ЕВ, Глемба КЕ, Маркова ГА, Призов АП, Макаров МА. Роль клинических показателей и экспрессии гена катепсина S в прогнозировании развития послеоперационной боли у пациентов с остеоартритом тазобедренного сустава. Современная ревматология. 2023;17(1):38–44. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-38-44

The role of clinical parameters and cathepsin S gene expression in predicting the development of postoperative pain in patients with hip osteoarthritis

Chetina E.V.¹, Glemba K.E.¹, Markova G.A.¹, Prizov A.P.², Makarov M.A.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²RUDN University, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²6, Mikluho-Maklay Street, Moscow 117198, Russia

Objective: to evaluate the significance of clinical indicators, expression of pain syndrome genes cathepsin S and pro-inflammatory cytokines in peripheral blood for predicting the development of postoperative pain (POP) in patients with hip osteoarthritis (HOA) before total arthroplasty (TA).

Material and methods. The study included 31 patients with stages III–IV of HOA (mean age 61.3±9.8 years) who underwent TA and 26 healthy volunteers (control group). Depending on the presence or absence of POP, patients were divided into two subgroups: with POP (1st subgroup, n=12) and without POP (2nd subgroup, n=19). Patients were examined before and 6 months after surgery.

Prior to TA, the level of pain was determined in all patients using the visual analogue scale (VAS), as well as using the DN4 and PainDETECT neuropathic pain questionnaires. Functional status was assessed by the WOMAC index. The development of POP ≥30 mm according to VAS was assessed 6 months after TA.

Total RNA was isolated from whole blood and used to evaluate gene expression for cathepsin S, interleukin 1 (IL1), tumor necrosis factor α (TNFα), and cyclooxygenase 2 (COX2) by quantitative real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. Complaints of pain persisted in 12 (38.7%) patients 6 months after TA. Before surgery, the expression of cathepsin S, IL1, TNF α , and COX2 genes was significantly higher in patients of both subgroups compared to healthy controls. In addition, in patients with POP who were not satisfied with the outcome of TA, the rates of neuropathic pain according to the DN4 questionnaire and cathepsin S gene expression were significantly higher than in other patients. At the same time, there was no significant difference in the expression of genes of pro-inflammatory cytokines in patients of the studied subgroups before TA.

Conclusion. The development of POP in patients with HOA may be partially associated with its perception mechanisms disturbance, and an increase in the expression of the cathepsin S gene in the peripheral blood prior to TA can serve as its prognostic biomarker.

Keywords: hip osteoarthritis; postoperative pain; gene expression; peripheral blood.

Contact: Elena Vasilievna Chetina; etchetina@mail.ru

For reference: Chetina EV, Glemba KE, Markova GA, Prizov AP, Makarov MA. The role of clinical parameters and cathepsin S gene expression in predicting the development of postoperative pain in patients with hip osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):38–44. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-38-44

Остеоартрит (ОА) тазобедренного сустава (ТБС) – основной источник боли, инвалидности и социально-экономических издержек [1].

Тотальное эндопротезирование (ТЭ) ТБС проводится при тяжелой форме ОА [2]. При этом ТЭ входит в число наиболее часто выполняемых крупных хирургических операций и, по прогнозам, останется таковым до 2030 г. [3]. После операции многие пациенты отмечают значительное уменьшение боли, улучшение функционирования сустава за счет увеличения объема движений и выравнивания биологической оси конечностей, а также сокращение потребности в консервативной терапии и улучшение качества жизни [4]. Вместе с тем у 7–23% из них долгое время сохраняются болевые ощущения [5], а у 35% имеются умеренные или тяжелые функциональные нарушения через 5 лет после ТЭ ТБС [6]. Среди причин неудовлетворительных результатов ТЭ рассматриваются возраст, пол, уровень образования, индекс массы тела (ИМТ), коморбидность, психическое здоровье и рентгенологические показатели [7]. Результаты хирургического лечения ТБС обычно оцениваются по шкале Харриса, которая включает четыре категории: боль, функцию, деформацию и амплитуду движений. Максимальное число баллов по этой шкале равно 100 (счет от 90 до 100 – отличный эффект, от 80 до 89 – хороший, от 70 до 79 – удовлетворительный и <70 – неудовлетворительный) [8]. Однако надежного метода прогнозирования результатов ТЭ пока не существует. Идентификация молекулярных предикторов исхода хирургического вмешательства может способствовать выявлению пациентов с риском низкой эффективности ТЭ и разработке дополнительной стратегии лечения для улучшения ее результатов, прежде всего уменьшения вероятности развития послеоперационной боли (ПОБ) [9]. В то же время больной ощущает боль в соответствии с индивидуальным порогом чувствительности, поэтому в ряде случаев она может быть преувеличена вследствие психологических особенностей пациента, которые следует учитывать при прогнозировании эффективности ТЭ [10].

Ранее мы показали, что высокая экспрессия генов, связанных с деградацией внеклеточного матрикса (*катепсины S и K, ТИМП1*), воспалением (*интерлейкин 1 β – ИЛ1 β , – фактор некроза опухоли α – ФНО α) и апоптозом (каспаза 3), может служить важным биомаркером развития ПОБ у пациентов с ОА коленного сустава (КС) [11].*

Цель настоящего исследования – оценить значение клинических показателей, экспрессии генов болевого синдрома *катепсина S* и провоспалительных цитокинов в перифери-

ческой крови для прогнозирования развития ПОБ у больных ОА ТБС перед ТЭ.

Материал и методы. В проспективное исследование включен 31 пациент, соответствовавший критериям ОА ТБС ACR (American College of Rheumatology) [12]. В 2018–2019 гг. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) этим больным было проведено ТЭ ТБС. Их средний возраст составил $61,3 \pm 9,8$ года, длительность заболевания – $9,9 \pm 1,7$ года. До ТЭ все больные имели сильную непрерывную боль в течение 6 мес и нарушение функции ТБС, а также рентгенологические изменения, соответствовавшие III–IV стадиями ОА (по Kellgren–Lawrence), во всех случаях отсутствовал эффект консервативной терапии на протяжении не менее 6 мес.

Критериями не включения были: любые ранее перенесенные операции на ТБС; наличие системных воспалительных ревматических заболеваний, онкологической, инфекционной, значимой эндокринной или другой висцеральной патологии, способной вызвать поражение скелетно-мышечной системы, в частности бедренной или большеберцовой костей; прием препаратов, содержащих эстроген, прогестерон, глюкокортикоиды, бисфосфонаты и альфакальцидол.

Контрольную группу составили 26 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту (средний возраст – $62,8 \pm 7,3$ года) с пациентами основной группы.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. От всех участников исследования получено информированное согласие.

Перед хирургическим вмешательством определяли уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), использовали также краткий опросник боли (Brief Pain Inventory, BPI) [13] и индекс WOMAC [14]. Для выявления невропатической боли применяли опросники PainDETECT и DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) [15]. Наличие депрессии и тревожности устанавливали с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [16].

Развитие ПОБ (≥ 30 мм по ВАШ) оценивали в ходе телефонного опроса через 6 мес после ТЭ и выписки больного из стационара.

Выделение общей РНК и реакция обратной транскрипции (ОТ). Для определения экспрессии генов общую РНК выделяли из 100 мкл цельной крови сразу после ее получения с применением реагента Extract RNA («Евроген», Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. Общая РНК имела A260/290 >1,9. ОТ-реакцию проводили с использованием

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных ОА до проведения ТЭ ТБС
Table 1. Comparative characteristics of patients with OA before hip TA

Показатель	1-я подгруппа (n=12)	2-я подгруппа (n=19)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	67 [63,5; 70,5]	49 [59; 67]	0,056
Стадия ОА, n (%):			
III	9 (82)	10 (53)	0,1
IV	3 (18)	9 (47)	0,1
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	29,7 [28,2; 33,0]	26,7 [25,2; 31,6]	0,046
Масса тела, n (%):			
нормальная (ИМТ 18,5–24,99 кг/м ²)	1 (8)	3 (15)	0,56
избыточная (ИМТ 25–29,99 кг/м ²)	5 (42)	10 (53)	0,55
ожирение 1-й степени (ИМТ 30–34,99 кг/м ²)	4 (34)	5 (27)	0,68
ожирение 2-й степени (ИМТ 35–39,99 кг/м ²)	2 (16)	1 (5)	0,3
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [2,5; 7,5]	5 [4,5; 7]	0,36
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,5 [5,5; 15]	8 [6; 15]	1,0
Боль, по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70 [70; 80]	70 [60; 80]	0,62
DN4, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [1,5; 2]	1 [0; 1]	0,008
Число больных с DN4 ≥4	1	1	
PainDETECT, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [0,5; 6,5]	2 [1; 5]	0,61
Число больных со счетом PainDETECT ≥18	1	0	
HADS, Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
тревога	5 [3; 6]	3 [1; 5]	0,07
депрессия	8 [5,5; 9]	5 [4; 9]	0,14
VPI (тяжесть боли), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,6 [3,2; 5]	3,1 [3; 4]	0,13
Индекс WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
общий	1295 [1175; 2045]	1170 [1050; 1350]	0,06
боль	250 [135; 260]	245 [205; 275]	0,7
скованность	100 [80; 120]	85 [75; 100]	0,15
функция	870 [825; 955]	850 [770; 980]	0,49

набора MMLV RT, содержащего обратную транскриптазу M-MLV, случайные гексануклеотидные праймеры и общую РНК, в соответствии с рекомендациями производителя («Евроген», Россия).

Количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени. Использовали готовые праймеры и зонды для анализа TaqMan (Applied Biosystems, США) генов человека: *катепсина S* (Hs00175407_m1), *ФНОα* (Hs00174128_m1), *ИЛ1β* (Hs00174097_m1), *ЦОГ2* (Hs00153133_m1). В качестве эндогенного контроля применяли *β-актин*. Количественную оценку экспрессии генов проводили методом ПЦР в реальном времени (Quant Studio 5, Applied Biosystems, США). Объем 1 мкл продукта ОТ подвергали ПЦР в реальном времени в 15 мкл общей реакционной смеси, содержащей 7,5 мкл TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, США), смысловой и антисмысловой праймеры 900 нМ, зонд 50 нМ и матричную кДНК. После одной стадии при 50 °С в течение 2 мин и начальной активации при 95 °С в течение 10 мин реакционные смеси подвергали 40 циклам амплификации (15 с при 95 °С для денатурации и 1 мин отжига и удлинения при 60 °С). Относительную экспрессию мРНК определяли методом ΔΔСТ, который подробно описан в инструкциях производителя (Applied Biosystems, США). Значение ΔСТ рассчитывали путем вычитания значения СТ для гена до-

машнего хозяйства *β-актина* из значения СТ для каждого образца. Затем вычисляли ΔΔСТ путем вычитания значения ΔСТ для контроля (каждого здорового участника) из значения ΔСТ для каждого пациента с ОА. Каждую ПЦР проводили в двух повторностях. Три контроля были неизменно отрицательными для каждой реакции.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 10 for Windows и SPSS версии 22 (IBM, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Ненормально распределенные данные выражали в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]) и ранговых корреляций Спирмена, а также применяли U-критерий Манна–Уитни. Для статистического анализа нормально распределенных данных использовались ранговые корреляции Пирсона и непарный t-критерий Стьюдента для сравнения между контрольными субъектами и подгруппами пациентов с ОА. Анализ ROC-кривых представлен в виде площадей под кривой (AUC) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Для оценки диагностической эффективности значений экспрессии генов определяли чувствительность и специфичность в точках отсечения. Для сравнения процентных соотношений был применен двусторонний Z-тест. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты. Сравнительный анализ исходных клинических параметров пациентов с ОА, у которых через 6 мес развилась или не развилась ПОБ. Через 6 мес после ТЭ ТБС у 12 (38,7%) из 31 пациента отмечалась ПОБ (среднее значение – $38,3 \pm 2,4$ мм по ВАШ). В зависимости от наличия или отсутствия ПОБ пациенты были распределены в две подгруппы: с ПОБ (1-я подгруппа, $n=12$) и без ПОБ (2-я подгруппа, $n=19$). Сравнение пациентов, вошедших в эти подгруппы, перед операцией выявило значимые различия по ряду параметров (табл. 1). В частности, пациенты 1-й подгруппы имели больший индекс массы тела (ИМТ), а также более высокие показатели по DN4. Кроме того, в этой подгруппе наблюдалась тенденция к более старшему возрасту, более высоким значениям по опросникам WOMAC ($p=0,06$) и HADS тревога ($p=0,07$).

Экспрессия генов в крови. У больных 1-й подгруппы выявлено статистически значимое повышение экспрессии гена катепсина S ($p=0,02$) по сравнению с больными 2-й подгруппы (рис. 1). Межгрупповых различий в экспрессии генов ИЛ1 β , ФНО α и ЦОГ2 не наблюдалось.

Анализ корреляции экспрессии генов с клиническими и рентгенологическими параметрами. При корреляционном анализе выявлена положительная связь ИМТ с болью по ВАШ в покое и при движении, а также с индексом WOMAC; счета PainDETECT с тяжестью боли по ВРІ и скованностью по WOMAC (табл. 2). Тревога и депрессия по HADS также положительно коррелировали.

Кроме того, мы наблюдали значимую ($p<0,05$) положительную корреляцию экспрессии генов катепсина S ($r=0,483$) и ИЛ1 β ($r=0,751$) со счетом PainDETECT, а также экспрессии гена ИЛ1 β со значением боли по WOMAC ($r=0,560$). При этом экспрессия гена катепсина S значимо ($p<0,05$) положительно коррелировала с экспрессией генов ИЛ1 β ($r=0,650$) и ЦОГ2 ($r=0,475$).

Чтобы оценить прогностическое значение экспрессии этих генов, был проведен ROC-анализ (рис. 2), который подтвердил статистически значимую связь экспрессии гена катепсина S до ТЭ с вероятностью развития ПОБ: пороговое значение экспрессии гена катепсина S составило 5,69 (AUC=0,741; чувствительность – 0,667; специфичность – 0,632; 95% ДИ – 0,569–0,914; $p=0,02$).

Обсуждение. Среди фармацевтических расходов после ТЭ ТБС 20% приходится на послеоперационную анальгезию [17]. В связи с этим прогнозирование ПОБ перед ТЭ ТБС имеет большое значение для лечения пациента. В нашем исследовании с использованием клинических и молекулярных подходов было обнаружено, что прогнозирование развития ПОБ после ТЭ ТБС возможно на основании выявления высокой экспрессии катепсина S в крови больных ОА перед операцией. Высокая прогностическая ценность экспрессии этого гена в развитии данного осложнения была подтверждена большой площадью под ROC-кривой (AUC=0,741), что позволяет использовать его для прогнозирования развития ПОБ. Аналогичную зависимость мы наблюдали в наших предыдущих исследованиях по прогнозированию ПОБ после ТЭ КС [11]. Однако следует отметить различия в прогностических молекулярных биомаркерах ПОБ у больных ОА после ТЭ ТБС и ТЭ КС, о которых сообщалось ранее [11]. В частности, в отличие от ТЭ КС, экспрессия провоспалительных цитокинов при ТЭ ТБС оказалась неинформативна. Наши данные согласуются с результатами исследования других авторов, отмечавших, что деструкция ТБС и КС при ОА обусловлена

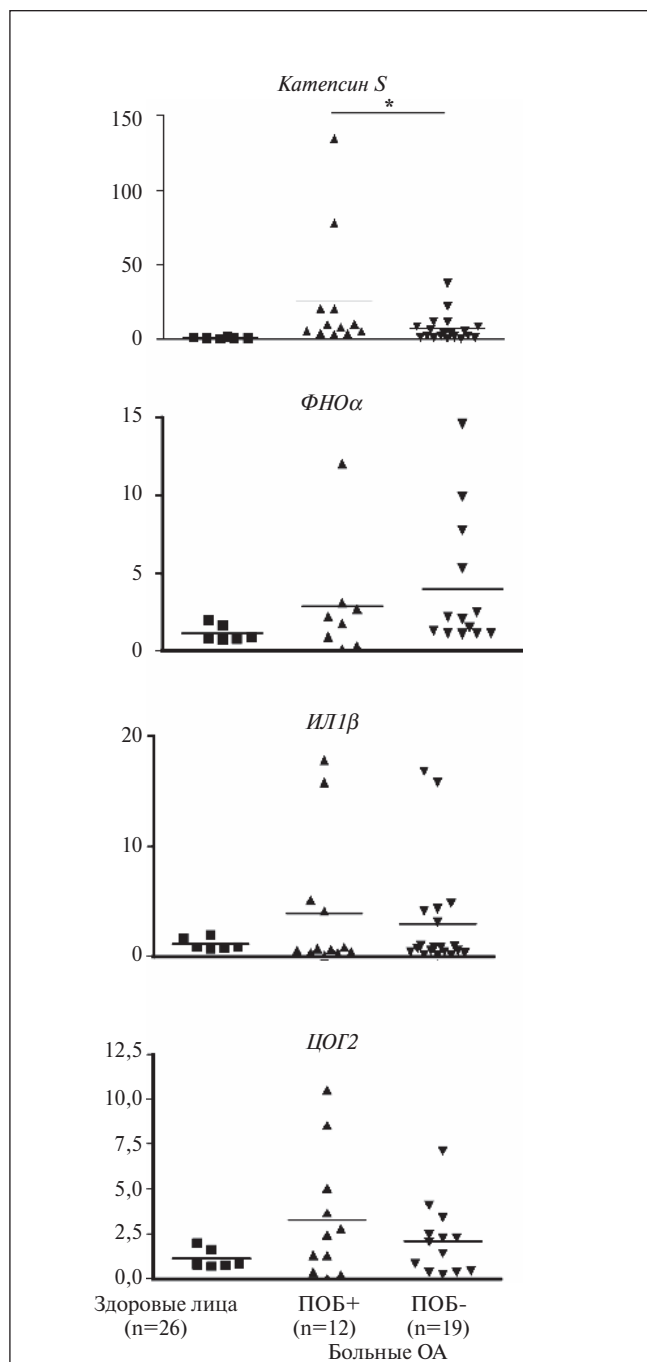


Рис. 1. Относительная экспрессия генов катепсина S, ФНО α , ИЛ1 β и ЦОГ2, определенная с помощью ПЦР в реальном времени в крови пациентов, у которых имелась ($n=12$) либо отсутствовала ($n=19$) ПОБ, по сравнению со здоровыми лицами ($n=26$). Уровни экспрессии генов у здоровых лиц приняты за 1,0, что необходимо для относительной количественной оценки в соответствии с протоколом ПЦР в реальном времени.

* – значимые различия между подгруппами пациентов с ОА

Fig. 1. Relative expression of cathepsin S, TNF α , IL1 β and COX2 genes, determined by real-time PCR in the blood of patients who had ($n=12$) or didn't have ($n=19$) POP compared with healthy individuals ($n=26$). Gene expression levels in healthy individuals are taken as 1.0, which is necessary for relative quantification in accordance with the real-time PCR protocol. * – significant differences between subgroups of patients with OA

Таблица 2. Корреляция клинических показателей больных ОА до ТЭ ТБС (n=31)

Table 2. Correlation of clinical parameters in patients with OA before hip TA (n=31)

Показатель	Боль в покое	Боль при движении	Скованность по WOMAC	Индекс WOMAC	HADS депрессия	BPI (тяжесть боли)
ИМТ	0,945, p=0,01	0,768, p=0,04		0,588, p=0,01		
PainDETECT			0,87,2 p=0,01			0,929, p=0,002
HADS тревога					0,837, p=0,01	
BPI (тяжесть боли)			0,917, p=0,004			

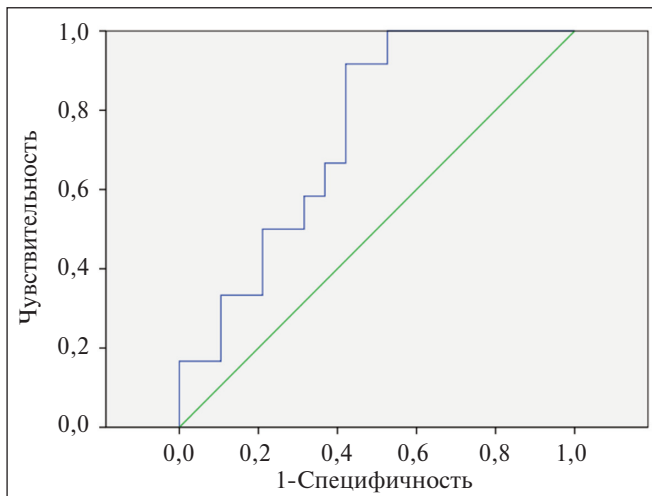


Рис. 2. Область под кривой (AUC), демонстрирующая связь между экспрессией гена катепсина S в крови больных с поздней стадией ОА, у которых либо развилась (n=12), либо отсутствовала (n=19) ПОБ

Fig. 2. Area under the curve (AUC) demonstrating the relationship between the expression of the cathepsin S gene in the blood of patients with advanced OA who either developed (n=12) or did not develop (n=19) POP

разными патофизиологическими нарушениями [18]. Такой вывод авторы сделали на основании анализа вклада разных популяций иммунных клеток и профилей цитокинов, продуцируемых клетками синовиальной оболочки больных ОА КС и ТБС.

Вместе с тем мы не наблюдали ассоциации уровня предоперационной боли с развитием ПОБ, в противоположность ранее проведенным исследованиям, в которых установлено, что длительное назначение опиоидов для купирования болевого синдрома перед ТЭ ТБС обуславливает появление ПОБ [19].

В то же время наши данные согласуются с сообщениями о том, что более тяжелое состояние больных ОА ТБС перед операцией связано с большей вероятностью развития у них ПОБ [20], мы также наблюдали у таких пациентов перед операцией тенденцию к более высокому уровню индекса WOMAC.

Кроме того, мы обнаружили и значительно более высокие значения ИМТ у больных ОА, имевших ПОБ после

ТЭ ТБС, по сравнению с пациентами, удовлетворенными результатами терапии, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований, в которых показано, что повышенный ИМТ снижает эффективность использования противовоспалительных препаратов для ослабления ПОБ [21].

Мы также наблюдали статистически значимо более высокие уровни невропатической боли по DN4 и тенденцию к повышению тревожности по HADS перед операцией у больных ОА, имевших ПОБ. Ранее были опубликованы аналогичные результаты, демонстрирующие, что тревожность ассоциирована с большей выраженностью боли и нарушением функции [22]. В недавних исследованиях показано, что отмечаемая перед операцией хроническая усталость была ассоциирована с болевым синдромом и приемом опиоидов после ТЭ ТБС [23]. Об этом свидетельствуют и другие работы, в которых дескрипторы центральной сенситизации до операции у больных ОА часто были связаны с развитием ПОБ [24]. Значение центральных механизмов в развитии и поддержании боли подтверждается и тем, что перед операцией корреляция между структурными изменениями сустава и интенсивностью боли при ОА слабая [25, 26]. При этом отмечалось, что ТЭ ТБС приводит к длительному снижению чувствительности к боли, обусловленной центральной сенситизацией. Это проявляется в увеличении порога чувствительности при надавливании и снижении временного суммирования и вызвано повышением концентрации IP10 в цереброспинальной жидкости и плазме, а также уменьшением уровня ИЛ8 [25].

Заключение. Таким образом, высокая базальная экспрессия гена *катепсина S* в крови пациентов с поздней стадией ОА перед ТЭ ТБС может служить важным биомаркером развития ПОБ. При дооперационном прогнозировании ПОБ следует также учитывать такие клинические показатели, как значения WOMAC, ИМТ и психологическая характеристика больного ОА. Чтобы подтвердить наши выводы о важности предоперационной оценки экспрессии генов для прогноза развития ПОБ и учета перечисленных клинических показателей, необходимы дальнейшие исследования с участием больших когорт пациентов. Эти данные будут способствовать максимальному облегчению состояния больных с поздней стадией ОА, которым рекомендовано ТЭ ТБС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Salmon JH, Rat AC, Sellam J, et al. Economic impact of lower-limb osteoarthritis worldwide: a systematic review of cost-of-illness studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Sep;24(9):1500-8. doi: 10.1016/j.joca.2016.03.012. Epub 2016 Mar 23.
2. Pivec R, Johnson AJ, Mears SC, Mont MA. Hip arthroplasty. *Lancet*. 2012 Nov 17;380(9855):1768-77. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60607-2. Epub 2012 Sep 26.
3. Inacio MCS, Graves SE, Pratt NL, et al. Increase in Total Joint Arthroplasty Projected from 2014 to 2046 in Australia: A Conservative Local Model With International Implications. *Clin Orthop Relat Res*. 2017 Aug; 475(8):2130-7. doi: 10.1007/s11999-017-5377-7. Epub 2017 May 9.
4. Hammett T, Simonian A, Austin M, et al. Changes in Physical Activity After Total Hip or Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Six- and Twelve-Month Outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Jun;70(6):892-901. doi: 10.1002/acr.23415. Epub 2018 Apr 16.
5. Beswick AD, Wylde V, Gooberman-Hill R, et al. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. *BMJ Open*. 2012 Feb 22;2(1):e000435. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000435. Print 2012.
6. Singh JA, Lewallen DG. Predictors of activity limitation and dependence on walking aids after primary total hip arthroplasty. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Dec;58(12):2387-93. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.03182.x.
7. Aggarwal A, Naylor JM, Adie S, et al. Preoperative Factors and Patient-Reported Outcomes After Total Hip Arthroplasty: Multivariable Prediction Modeling. *J Arthroplasty*. 2022 Apr;37(4):714-20.e4. doi: 10.1016/j.arth.2021.12.036. Epub 2022 Jan 3.
8. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment of mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am*. 1969 Jun;51(4):737-55.
9. Wood TJ, Gazendam AM, Kabali CB; Hamilton Arthroplasty Group. Postoperative Outcomes Following Total Hip and Knee Arthroplasty in Patients with Pain Catastrophizing, Anxiety, or Depression. *J Arthroplasty*. 2021 Jun;36(6):1908-14. doi: 10.1016/j.arth.2021.02.018. Epub 2021 Feb 11.
10. Vranceanu AM, Barsky A, Ring D. Psychosocial aspects of disabling musculoskeletal pain. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 Aug;91(8):2014-8. doi: 10.2106/JBJS.H.01512.
11. Четина ЕВ, Глемба КЕ, Маркова ГА и др. Прогнозирование развития послеоперационной боли у пациентов с поздней стадией остеоартрита колленного сустава по экспрессии генов деградации внеклеточного матрикса, воспаления и апоптоза в крови. *Современная ревматология*. 2022;16(3):42-9. [Chetina EV, Glemba KE, Markova GA, et al. Prediction of the development of postoperative pain in patients with late-stage knee osteoarthritis based on the expression of genes for degradation of the extracellular matrix, inflammation and apoptosis in the blood. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):42-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-42-49.
12. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957 Dec;16(4):494-502. doi: 10.1136/ard.16.4.494.
13. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap*. 1994 Mar;23(2):129-38.
14. Bellamy N. WOMAC Osteoarthritis Index: A User's Guide. London: University of Western Ontario; 1995.
15. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006 Oct;22(10):1911-20. doi: 10.1185/030079906X132488.
16. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
17. Macario A, McCoy M. The pharmacy cost of delivering postoperative analgesia to patients undergoing joint replacement surgery. *J Pain*. 2003 Feb;4(1):22-8. doi: 10.1054/jpai.2003.2.
18. Grieshaber-Bouyer R, Kämmerer T, Rosshirt N, et al. Divergent Mononuclear Cell Participation and Cytokine Release Profiles Define Hip and Knee Osteoarthritis. *J Clin Med*. 2019 Oct 5;8(10):1631. doi: 10.3390/jcm8101631.
19. Chaudhary MA, Dalton MK, Koehlmoos TP, et al. Identifying Patterns and Predictors of Prescription Opioid Use After Total Joint Arthroplasty. *Mil Med*. 2021 May 3; 186(5-6):587-592. doi: 10.1093/milmed/usaa573.
20. Patel DV, Bawa MS, Haws BE, et al. PROMIS Physical Function for prediction of postoperative pain, narcotics consumption, and patient-reported outcomes following minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion. *J Neurosurg Spine*. 2019 Feb 1; 1-7. doi: 10.3171/2018.9.SPINE18863. Online ahead of print.
21. Bolland BJ, Culliford DJ, Maskell J, et al. The effect of hip and knee arthroplasty on oral anti-inflammatory use and the relationship to body mass index: results from the UK general practice research database. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Jan;19(1):29-36. doi: 10.1016/j.joca.2010.10.012. Epub 2010 Oct 27.
22. Brindisino F, Silvestri E, Gallo C, et al. Depression and Anxiety Are Associated With Worse Subjective and Functional Baseline Scores in Patients With Frozen Shoulder Contracture Syndrome: A Systematic Review. *Arthrosc Sports Med Rehabil*. 2022 May 21; 4(3):e1219-e1234. doi: 10.1016/j.asmr.2022.04.001. eCollection 2022 Jun.
23. Debbi EM, Krell EC, Sapountzis N, et al. Predicting Post-Discharge Opioid Consumption After Total Hip and Knee Arthroplasty in the Opioid-Naïve Patient. *J Arthroplasty*. 2022 Aug;37(8S):S830-S835.e3. doi: 10.1016/j.arth.2022.02.011. Epub 2022 Feb 11.
24. Izumi M, Petersen KK, Laursen MB, et al. Facilitated temporal summation of pain correlates with clinical pain intensity after hip arthroplasty. *Pain*. 2017 Feb;158(2):323-32. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000764.
25. Bjurström MF, Bodelsson M, Irwin MR, et al. Decreased pain sensitivity and alterations of cerebrospinal fluid and plasma inflammatory mediators after total hip arthroplasty in patients with disabling osteoarthritis. *Pain Pract*. 2022 Jan;22(1):66-82. doi: 10.1111/papr.13051. Epub 2021 Jul 24.
26. Suokas AK, Walsh DA, McWilliams DF, et al. Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Oct; 20(10):1075-85. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.009. Epub 2012 Jul 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.11.2022/22.01.2023/24.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект №1021062512064-0).

Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The work received financial supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project №1021062512064-0).

There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Четина Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-7312-2349>

Глемба К.Е. <https://orcid.org/0000-0003-3971-2593>

Маркова Г.А. <https://orcid.org/0000-0001-5946-5695>

Призов А.П. <https://orcid.org/0000-0003-3092-9753>

Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>