

Застосування ін'єкційних методик для профілактики та лікування післятравматичного остеоартрозу гомілковостопного суглоба (Огляд літератури)

Турчин О.А.¹✉, Омельченко Т.М.², Лябах А.П.¹

Резюме. Лікування післятравматичного остеоартрозу (ОА) гомілковостопного суглоба (ГС) лишається актуальною проблемою сучасної ортопедії. Консервативна терапія може сприяти виникненню побічних явищ або втратити свою дію із часом. Внутрішньосуглобові ін'єкції з успіхом використовують для лікування ОА інших великих суглобів, тому є ймовірність, що при ОА ГС вони також будуть ефективні. **Мета.** Аналіз літературних джерел, присвячених ін'єкційним методикам лікування післятравматичного ОА ГС. **Матеріали і методи.** Проведено пошук джерел за бібліотечними даними PubMed за період 2007-2022 рр., в яких було оцінено вплив внутрішньосуглобової терапії для зменшення болю та покращення функції при лікуванні ОА ГС. Внутрішньосуглобове лікування в свою чергу включало кортикостероїди (КС), гіалуронову кислоту (ГК), збагачену тромбоцитами плазму (PRP) та мезенхімальні стовбурові клітини (MSc), ботулотоксин типу А (BoNT-A), пролотерапію та аспірат кісткового мозку. **Результати.** Виявлено 146 джерел щодо застосування внутрішньосуглобової терапії при лікуванні ОА ГС. Для аналізу були відібрані 40 джерел, із них рандомізованих контрольованих досліджень було 11, метааналізів – 4, інші публікації належали до III та IV рівнів доказовості. Кількість джерел, які стосувались ефективності ГК, – 24, стероїдів – 3, BoNT-A – 1, PRP – 9, MSc – 1, пролотерапії – 2, аспірату кісткового мозку – 1. **Висновки.** Внутрішньосуглобові ін'єкції можуть бути ефективними при лікуванні післятравматичного ОА ГС. Однак дані сучасної літератури з цього напрямку здебільшого низької якості та складаються з досліджень невеликої вибірки. Оскільки наразі відсутні дослідження, які б порівнювали ці методики між собою, важко визначити, чи слід віддавати перевагу одному типу ін'єкційної терапії над іншим. Це обумовлює потребу подальших досліджень, особливо щодо критеріїв оцінки ефективності та довгострокової безпеки цих методів лікування.

Ключові слова: гомілковостопний суглоб; остеоартроз; ін'єкційне лікування; внутрішньосуглобові ін'єкції.

Вступ

Остеоартроз (ОА) гомілковостопного суглоба (ГС) – хронічне захворювання, яке характеризується прогресуючим і необоротним руйнуванням суглобових поверхонь, що призводить до зниження функції нижньої кінцівки та якості життя пацієнта, а у своїй фінальній стадії – до інвалідності. Клінічно проявляється обмеженням рухів, утворенням деформацій та болем [1].

ОА ГС виявляється майже у 13% дорослого населення світу [1, 2, 3] та у 1-4% пацієнтів, які звер-

таються за ортопедичною допомогою через ОА нижніх кінцівок [4].

На відміну від ОА колінного та кульшового суглобів, первинний або ідіопатичний ОА ГС зустрічається лише у 9% випадків. Вторинні причини становлять 13% та включають ревматоїдний артрит, гемохроматоз, гемофілію або остеонекроз, однак більшість випадків пов'язані з травмою. На долю післятравматичного ОА ГС припадає 78% випадків [4], лікування яких коштує системі охорони здоров'я США 3 мільярди доларів щорічно [5]. Середній вік хворих на кінцевій стадії захворювання становить 55,7 року. Соціально-економічний вплив ОА ГС зріс разом із підвищенням його поширеності на 300% між 1970-ми та 2000-ми роками [4, 6].

✉ Турчин О.А., olenaturcb@gmail.com

¹ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України", м. Київ

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Основними причинами післятравматичного ОА ГС є наслідки uszkodжень зв'язкового апарату та остеохондральні uszkodження, переломи діафіза та дистального відділу великогомілкової кістки, переломи кісточок та таранної кістки [4, 6, 7].

Приблизно у 3,4% пацієнтів після uszkodження зв'язок ГС розвивається ОА [8, 9]. Ушкодження зв'язок ГС, яке не лікувалось, стає причиною ОА від 13 до 22% [10]. В одному з небагатьох доступних проспективних досліджень Lofvenberg et al. продемонстрували, що у 13% молодих пацієнтів віком 18-23 роки з хронічною нестабільністю ГС, лікування якої проводилось консервативно, через кілька років розвивались рентгенологічні ознаки ОА [1].

Ризик розвитку ОА ГС через 20 років після хірургічного лікування переломів кісточок становить майже 40%, особливо при переломах типів В і С за Вебером та при залученні заднього краю великогомілкової кістки. При переломах таранної кістки ця поширеність наближається до 100% залежно від тяжкості ураження та часу спостереження [1].

Особливістю є те, що післятравматичний ОА ГС характерний для осіб молодого віку з високим функціональним запитом [11].

Слід сказати, що клінічних рекомендацій щодо консервативного лікування ОА ГС немає, використовують рекомендації з лікування ОА суглобів нижніх кінцівок [12]. Задачами лікування післятравматичного ОА є сповільнення прогресування ОА, зменшення інтенсивності больового синдрому і підвищення функціональної активності та якості життя пацієнта. Консервативне лікування, що проводиться з метою відстрочення необхідності хірургічного лікування, включає анальгетики, пероральні нестероїдні протизапальні препарати, ортопедичні засоби та фізіотерапію [13]. Однак проведення консервативного лікування може мати значні побічні ефекти або втрачати свій ефект із часом [14]. Існує потреба в додаткових варіантах лікування, які можуть відтермінувати операцію, зменшити больовий синдром та зберегти суглоб для можливої майбутньої хірургічної корекції.

Сучасні регенеративні методики клітинних та тканинних технологій сприяють прискоренню проліферації та диференціації клітин ураженої тканини, активації їхнього метаболізму, створенню умов для відновлення кровопостачання та оптимізації функціональних умов новоутвореного регенерату. Серйозної побічної дії ці методики не мають.

За даними літератури, для внутрішньосуглобових ін'єкцій при ОА ГС застосовують гіалуронову кислоту (ГК), збагачену тромбоцитами плазму

(PRP), кортикостероїди (КС), ботулінотоксин типу А (BoNT-A), мезенхімальні стовбурові клітини (MSCs) та пролотерапію.

Кожна з цих методик має свої переваги та недоліки, а також різні механізми дії, і, окрім ГК, вони мають обмежені клінічні докази, на яких базуються рекомендації щодо їхнього застосування. Відсутність порівняльних досліджень обумовлює те, що рішення щодо їхнього призначення ґрунтується на рекомендаціях лікаря-хірурга та уподобаннях пацієнта.

Враховуючи невизначеність щодо сучасних ін'єкційних препаратів, які широко застосовують для лікування післятравматичного ОА ГС, ми провели літературний огляд наявних внутрішньосуглобових ін'єкцій, рекомендованих для лікування пацієнтів із післятравматичним ОА ГС.

Мета: аналіз літературних джерел, присвячених ін'єкційним методикам лікування післятравматичного ОА ГС.

Матеріали і методи

Матеріалом для роботи стали дані, отримані в результаті пошуку за бібліотечними базами даних PubMed за період 2007-2022 рр. За стратегією пошуку було виявлено 146 джерел, в яких було оцінено вплив внутрішньосуглобової терапії для зменшення болю та покращення функції при лікуванні ОА ГС. Внутрішньосуглобове лікування в свою чергу включало КС, ГК, PRP та MSc, BoNT-A, пролотерапію та аспірат кісткового мозку. 9 робіт, в яких проводили дослідження на тваринах, були виключені. Не брали до уваги публікації щодо лікування ОА на ґрунті гемофілії та РА, інших локалізацій та інших методик; таких джерел виявилось 40. Також були вилучені всі джерела, які мали загальний опис теоретичного змісту. Нарешті 40 джерел були включені для подальшого огляду, з них рандомізованих контрольованих досліджень було 11, метааналізів – 4, інші публікації належали до III та IV рівнів доказовості. Кількість джерел, які стосувались ефективності ГК, – 24, стероїдів – 3, BoNT-A -1, PRP – 9, MSc – 1, пролотерапії – 2 (один автор у різний проміжок часу), аспірату кісткового мозку – 1.

Результати

Гіалуронова кислота

M. Bossert та ін. виявили, що 68% пацієнтів, які отримували ГК, були “дуже задоволені” або “задоволені”, а 94% мали “дуже добру” або “добру” переносимість ін'єкції [13].

Автори зазначають, що однієї ін'єкції ГК не достатньо для отримання клінічно значущих результатів через 6 місяців. Також не було виявлено статистично значущих змін після лікування між 2 різними групами дослідження з ОА I-II та ОА III-IV [15].

При застосуванні протоколу з 3 ін'єкцій ГК у 50 пацієнтів через 6 місяців середній рівень за шкалою FAOS становив $78 \pm 5,8$ ($48 - 100$) у порівнянні із доін'єкційним рівнем – $48 \pm 6,3$ ($25 - 84$), $p = 0,003$. Автори роблять висновок про ефективність застосування 3 ін'єкцій ГК для лікування ОА ГС [16]. Цю думку підтримують й інші дослідники, 3-ін'єкційна схема забезпечувала найкращі результати для полегшення болю, і 73% пацієнтів були задоволені або дуже задоволені [17, 18].

S. Sun та ін. порівняли введення ГК із ЛФК та ін'єкціями ВоNT-A і визначили, що обидві методики сприяли зменшенню болю і покращили функцію у 75 пацієнтів з ОА ГС вже через 2 тижні. Ефект тривав 6 місяців після ін'єкції [19].

У 52-тижневому дослідженні за участю 30 пацієнтів V. Karatosun та спів. підтвердили, що ефект ЛФК зіставний з ін'єкціями ГК, хоча вони спостерігали статистично незначущу тенденцію до зменшення болю та функції за шкалами ВАШ та AOFAS серед пацієнтів, що отримували ЛФК [20].

Результати дослідження 109 пацієнтів свідчать про суттєве покращення функції за шкалою AOS через 6 місяців при введенні ГК у порівнянні з фізіологічним розчином із середньою різницею 12,47 бала ($95\% \text{ CI } 1,18-23,77$, $P = 0,003$) [21]. Інші дослідження повідомляють про перевагу ГК над фізіологічним розчином через 6 місяців ($p < 0,001$) [22] та відсутність переваги над фізичними вправами [23].

Дослідження доводить, що ін'єкції ГК приводять до більш тривалого зменшення больового синдрому та покращення функції ГС, ніж ін'єкції стероїдів [24].

Проспективне дослідження 26 пацієнтів з ОА ГС показало більш виражене зменшення болю через 3 місяці, коли перед артроскопією вводили ГК, у порівнянні лише з артроскопією (середня зміна вихідного рівня становила 7,5 бала для ГК та 5,5 для контролю; $P = 0,001$) [25].

При порівнянні поєднання ін'єкцій ГК із ЛФК автори не виявили суттєвої різниці, обидві методики однаково ефективно приводять до зменшення больового синдрому та покращення якості життя пацієнтів [26].

Не було виявлено суттєвої різниці в доступі для виконання ін'єкції ГК, однак необхідним є застосування сонографічного контролю [27, 28].

В Cochrane огляді за 2015 р. не було виявле-

но переваг ГК над плацебо через 6 місяців після ін'єкції. Однак було вказано, що ГК “можна умовно рекомендувати, якщо пацієнти мають недостатню відповідь на прості анальгетики” [29].

Внутрішньосуглобове введення ГК пацієнтам, у яких рентгенологічно діагностовані субхондральні кісткові кісти, може не мати ефекту або навіть посилювати біль [30].

Серед загальних побічних явищ після введення ГК описують головний біль, артралгію, назофарингіт тощо [31].

Platelet-rich plasma (PRP)

Позитивний ефект проявляється зменшенням больового синдрому та покращенням функції [3, 32, 33].

Немає чіткої згоди щодо дозування та кратності введення. Так, при одноразовому введенні 3 мл PRP спостерігали зменшення больового синдрому за ВАШ з $4,1 \pm 1,7$ до $2,2 \pm 1,9$; $1,7 \pm 1,5$ та $1,8 \pm 1,6$ через 1, 3 та 6 місяців відповідно ($p < 0,001$). Оцінка за AOS score зменшилась на 1,5; 2,2 та 2,1 від вихідного рівня відповідно ($p < 0,001$). За AOFAS (задній відділ стопи) функція покращилась з 80 ± 3 до $87,2$; $91,6$ та $89,7$ бала через 1, 3 та 6 місяців ($p < 0,001$). SLS тест (тест стояння на одній нозі) демонстрував покращення ($p < 0,001$) під час кожного подальшого спостереження [34].

У 2 незалежних дослідженнях було визначено, що PRP є безпечною та ефективною методикою, больовий синдром за ВАШ змінився з $59,7$ до $42,4$ ($P = 0,02$) через 24 тижні в дослідженні T. Fukawa та ін. та з $7,8$ до $2,6$ ($P = 0,0001$) через 17,7 місяця у дослідженні I. Repetto [3, 35]. 80% пацієнтів вважали себе дуже задоволеними або задоволеними під час остаточного спостереження. Обидва дослідження мають низький показник побічних ефектів у діапазоні від 0 до 5% [3, 35].

Останнє дослідження A. Voffa та ін. підтверджує безпеку ін'єкційного лікування ОА та остеохондральних ушкоджень за допомогою PRP [22].

На противагу цьому, дослідження L. Paget та ін. показало, що ін'єкції PRP порівняно з ін'єкціями плацебо суттєво не покращували функцію ГС за AOFAS протягом 26 тижнів [8].

У дослідженні за участю 5 пацієнтів після 16 місяців спостереження C. Anghong та ін. простежили незадовільний результат застосування PRP [36].

Стероїди

Дослідження 100 пацієнтів з ОА ГС, які отримували бетаметазон (максимум 3 ін'єкції на тиждень або до зникнення всіх симптомів), виявило зменшення симптоматики у 35% пацієнтів [21]. M. Fox та ін. оцінили 46 пацієнтів із будь-яким ОА ГС, яким

вводили тріамцінолону ацетонід, і виявили зменшення рівня болю за ВАШ із 5,3 бала до ін'єкції до 1,7 бала відразу (5-10 хвилин) після ін'єкції. Під час ін'єкції був застосований місцевий анестетик, що унеможливило оцінку результату [37]. І найцікавішим є те, що обидва дослідження не мають довгострокових результатів.

Більшість досліджень показали короткочасний ефект, який тривав приблизно 4-8 тижнів, хоча в останній публікації S. Ward та ін. повідомляється про переваги до одного року після однієї ін'єкції [38].

Botulinum toxin A

Досліджень впливу BoNT-A на ОА ГС майже немає. Механізм дії BoNT-A полягає у пригніченні вивільнення ацетилхоліну при екзоцитозі рухових нервових закінчень. Ця його особливість корисна при патологічних станах, які супроводжуються надмірним скороченням м'язів. Вплив BoNT-A на больовий синдром при ОА пов'язують з інгібіцією вивільнення селективних нейропептидних трансмітерів.

При порівнянні ефективності застосування однієї ін'єкції ботулотоксину типу А або ГК у поєднанні з 12 сеансами фізичних вправ у пацієнтів з ОА ГС спостерігали зменшення больового синдрому та покращення функції вже через 2 тижні, ефект тривав до 6 місяців. Однак різниці в ефективності між цими 2 методиками автори не встановили [39].

Мезенхімальні стовбурові клітини

M. Emadedin та ін. провели 30-місячне проспективне дослідження 18 пацієнтів з ОА, які отримували МСК, і 6 із цих пацієнтів мали ОА ГС [40]. Автори оцінили відстань, пройдену пішки у метрах, FAOS і WOMAC, і дійшли висновку, що ін'єкції МСК були як безпечними, так і терапевтично корисними. Дистанція ходьби зросла, середній показник FAOS через 30 місяців (78,7 бала) був значно вищим, ніж на початковому рівні (48,9 бала), $P < 0,05$. Показники WOMAC також покращилися з 45 балів до 20 і 10 балів через 12 і 30 місяців відповідно ($P < 0,05$).

Ін'єкції концентрату кісткового мозку (Bone marrow aspirate concentrate)

У сучасній літературі джерел немає. Наявні публікації, присвячені лікуванню дефектів таранної кістки [41]. Однак дані, що існують, показали різний ступінь позитивних результатів при застосуванні аспірату кісткового мозку для лікування дефектів хряща таранної кістки.

Пролотерапія

У дослідженні S. Акрансар та ін. проведено порівняння результатів застосування триразо-

вої пролотерапії та PRP для лікування остеохондральних ушкоджень таранної кістки I-III стадії за Berndt and Harty. Для оцінки застосовували ВАШ, AOFAS, AOS; відмінні та добрі результати впродовж одного року спостереження мали 88,8% пацієнтів, яким проводили пролотерапію, та 90,9% пацієнтів із групи PRP [42].

Обговорення

Незважаючи на те, що ГС несе найбільше навантаження на одиницю площі суглобової поверхні, ніж будь-який інший суглоб, та найчастіше травмується серед інших суглобів нижньої кінцівки, частота ОА ГС значно менша, ніж у колінному та кульшовому суглобах [9]. Це пояснюється його анатомо-біомеханічними особливостями. Він є основним суглобом, що відповідає за передачу сил від землі до решти нижньої кінцівки. Загальна площа суглобової поверхні ГС більша, ніж колінного або кульшового, приблизно складає 1200 мм². При цьому площа суглобової поверхні, яка безпосередньо несе навантаження, є меншою втричі. Суглобовий хрящ тонший, є більш однорідним за своєю структурою. Має більший модуль пружності та більшу жорсткість, ніж колінний та кульшовий хрящі. Хрящ таранної кістки більш стійкий до механічного стресу та перевантаження, що виникають при циклічних навантаженнях. Також хрящ ГС більш стійкий до впливу матриксних металопротеїназ, що має значення для розвитку та прогресування післятравматичного ОА [30].

В останньому дослідженні A. Voffa та спів. роблять висновок про недостатність доказів щодо ефективності жодної з ін'єкційних методик лікування ОА ГС [22]. Більш раннє дослідження, яке стосувалось вивчення ефективності внутрішньо-суглобових ін'єкцій для лікування ОА ГС, які зазвичай застосовують для лікування больового синдрому при ОА колінного суглоба, показало відносну ефективність усіх ін'єкцій та потребу подальших порівняльних досліджень [21].

ГК є основним компонентом хряща та синовіальної рідини з довгим глікозаміноглікановим ланцюгом, із гідрофільністю, що надає йому в'язкопружних властивостей, що лежать в основі механічних властивостей хряща та синовіальної рідини. Відомо, що при ОА спостерігають якісний і кількісний дефіцит ГК. Так, середня молекулярна маса, що відповідає довжині ланцюга, в здоровому суглобі становить 4-5 mD, а при ОА – 2-4 mD [43].

Механізм дії ГК пов'язаний з її здатністю до взаємодії зі специфічними рецепторами клітин, такими як CD-44, RHAMM, I-CAM, що приводить

до протизапального ефекту, стимуляції синтезу ендогенної ГК та синтезу компонентів позаклітинного матриксу; зниження рівня апоптозу хондроцитів та пригнічення деградації ГК. Також доведений вплив ГК на ноцицептори та індукцію медіаторів болю, що обумовлює знеболювальний ефект [31, 44-46].

Період виведення його від 1 до 3 тижнів із хрящової тканини. Така швидкість оновлення свідчить, що цей полімер постійно синтезується і деградує. І саме в'язкоіндуктивні властивості пояснюють тривалу ефективність екзогенної ГК, незважаючи на короткий час перебування в суглобі [43].

Неефективність ГК може бути пов'язана з її застосуванням переважно у випадках післятравматичного ОА при наявних біомеханічних проблемах. Ще одним поясненням невдачі може бути неправильна техніка введення [47].

Усі автори дійшли висновку, що застосування ГК є перспективною методикою при ОА ГС та потребує подальших досліджень. Ефективність ГК може змінюватися залежно від дозування, молекулярної маси та кількості ін'єкцій. Позитивний ефект супроводжувався зменшенням болю та покращенням функції. Більшість досліджень виявила значні переваги в строки спостереження від 6 до 18 місяців [48, 49].

Докази щодо ефективності ін'єкцій PRP і MSc є ще менш чіткими, ніж дослідження щодо ГК. Можливо, це пов'язано з відмінностями в показаннях або уподобаннях хірурга / пацієнта, включаючи вартість.

Застосування PRP є ефективною клітинною регенеративною методикою, яка дозволяє стимулювати метаболізм та регенерацію кістково-хрящової тканини, пришвидшити диференціацію та ріст клітин ушкоджених тканин, прискорити загоєння дефекту, сприяє повноцінній інтеграції кістково-хрящового регенерату до ложа дефекту [30, 33, 50]. Ця методика широко застосовується, однак недостатня доказова база її ефективності обумовлює суперечливість поглядів щодо її застосування.

Автори припускають, що позитивний вплив PRP для лікування ОА пов'язаний із пригніченням запалення та уповільненням прогресування ОА, стимуляцією утворення нового хряща та гіалінової тканини, збільшенням утворення синовіальної рідини, впливом на ноцицептори [33].

Метою введення стероїдів є зменшення запалення, набряку, скутості та больового синдрому. Вплив стероїдів короточасний, пов'язаний насамперед із зменшенням запалення та набряку за рахунок пригнічення лейкоцитів та лізосомальних ферментів синовіальної рідини. Їхній позитивний

результат протягом 5-10 хвилин після процедури з більшою ймовірністю пов'язаний із дією місцевого анестетика [21]. Однак впливу на призупинення прогресування ОА ГС вони не мають [24]. До того ж доведений шкідливий вплив стероїдів на суглобовий хрящ [21].

Вважають, що стовбурові клітини здатні до перетворення у хрящові, за рахунок чого уповільнюється дегенерація хрящової тканини. В основі методики лежить використання MSc, які здатні диференціювати суглобовий хрящ та індукувати утворення субхондральної кістки. Також вони зменшують запалення та больовий синдром. Застосовують клітини з жирової тканини, крові або кісткового мозку пацієнта. Прихильники цієї методики вважають, що стовбурові клітини саме кісткового мозку є більш ефективними при лікуванні ОА ГС.

Ефективність ін'єкцій стовбурових клітин при лікуванні ОА ГС є суперечливим питанням. Існує дуже мало публікацій, які стосуються саме його [21, 40].

Зробити висновок щодо ефективності ін'єкцій кісткового мозку для лікування ОА ГС також не можливо, оскільки лише в одному джерелі розглядається позитивний вплив лікування остеохондральних ушкоджень таранної кістки як можливої причини для розвитку ОА ГС [41].

В основі пролотерапії лежить застосування розчинів із подразливим ефектом, які вводять в уражені ділянки, тим самим забезпечуючи осмотичне ушкодження місцевих клітин та запалення і як результат – ріст нової сполучної тканини [51]. Як подразливу речовину частіше всього застосовують гіперосмолярну декстозу або еритропоетин, часто з додаванням анестетика. Не існує стандартного протоколу пролотерапії, застосовують різні концентрації та комбінації препаратів, кратність ін'єкцій також неоднозначна. Так, концентрація декстози коливається від 5 до 25%, а як другий препарат застосовують різні концентрації місцевих анальгетиків. Слід сказати, що у літературі не знайдено жодного дослідження на тваринах або клінічних досліджень, які б порівнювали ефективність різних концентрацій або комбінацій розчинів пролотерапії [51].

Висновки

Більшість проаналізованих досліджень показали, що внутрішньосуглобові ін'єкції можуть бути ефективними при лікуванні післятравматичного ОА ГС. Однак дані сучасної літератури з цього напрямку здебільшого низької якості та склада-

ються з досліджень невеликої вибірки. Оскільки наразі відсутні дослідження, які б порівнювали ці методики між собою (наприклад, ГК проти PRP), важко визначити, чи слід віддавати перевагу одному типу ін'єкційної терапії над іншим. Це обумовлює потребу подальших досліджень, особливо щодо критеріїв оцінки ефективності та довгострокової безпеки цих методів лікування.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів. Ця публікація не була, не є і не буде предметом комерційної зацікавленості в будь-якій формі.

References

- Godoy-Santos AL, Fonseca LF, de Cesar Netto C, et al. Ankle Osteoarthritis. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2020;29;56(6):689-696. doi: 10.1055/s-0040-1709733.
- Murray CL, Marshall M, Rathod T, et al. Population prevalence and distribution of ankle pain and symptomatic radiographic ankle osteoarthritis in community-dwelling older adults. *PLoS One*. 2018; 13(4): e0193662. doi: 10.1371/journal.pone.0193662.
- Fukawa T, Yamaguchi S, Akatsu Y, et al. Safety and efficacy of intra-articular injection of platelet-rich plasma in patients with ankle osteoarthritis. *Foot Ankle Int*. 2017;38(6):596-604. doi: 10.1177/1071100717700377.
- Valderrabano V, Horisberger M, Russell I, et al. Etiology of ankle osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467 (07) 1800-1806. doi: 10.1007/s11999-008-0543-6.
- Brown TD, Johnston RC, Saltzman CL, et al. 2006. Post-traumatic osteoarthritis: a first estimate of incidence, prevalence, and burden of disease. *J Orthop Trauma* 20:739-744. doi: 10.1097/01.bot.0000246468.80635.ef.
- Horisberger M, Valderrabano V, Hintermann B. Post-traumatic ankle osteoarthritis after ankle-related fractures. *J Orthop Trauma* 2009; 23 (01) 60-67. doi: 10.1097/BOT.0b013e31818915d9.
- Herzog MM, Kerr ZY, Marshall SW, et al. Epidemiology of Ankle Sprains and Chronic Ankle Instability. *Journal of Athletic Training* 2019;54(6):603-610 doi: 10.4085/1062-6050-447-17.
- Paget LDA, Reurink G, de Vos R-J, et al. Effect of Platelet-Rich Plasma Injections vs Placebo on Ankle Symptoms and Function in Patients With Ankle Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial *JAMA*. PRIMA Study Group. 2021;26;326(16):1595-1605. doi: 10.1001/jama.2021.16602.
- Carbone A., Rodeo S. Review of current understanding of post-traumatic osteoarthritis resulting from sports injuries. *J Orthop Res* 2017;35(3):397-405. doi: 10.1002/jor.23341.
- Gribble PA, Bleakley CM, Caulfield BM, et al. Evidence review for the 2016 International Ankle Consortium consensus statement on the prevalence, impact and long-term consequences of lateral ankle sprains. *Br J Sports Med*. 2016;50(24):1496-1505. doi: 10.1136/bjsports-2016-096189.
- Papalia R, Albo E, Russo F, et al. The use of hyaluronic acid in the treatment of ankle osteoarthritis: a review of the evidence *J Biol Regul Homeost Agents* 2017;27;31(4 Suppl 2):91-102. PMID: 29202567.
- Tejero S., Prada-Chamorro E, González-Martín D, et al. Conservative Treatment of Ankle Osteoarthritis. *J. Clin. Med*. 2021;10;4561. doi: 10.3390/jcm10194561.
- Bossert M, Boubilil D, Parisaux JM, et al. Imaging guidance improves the results of viscosupplementation with HANOX-M-XL in patients with ankle osteoarthritis: results of a clinical survey in 50 patients treated in daily practice. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2016;9:195-199. doi: 10.4137/CMAMD.S40401.
- Migliore A, Giovannangeli F, Bizzi E, et al. Viscosupplementation in the management of ankle osteoarthritis: a review. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2011;131(1):139-147. doi: 10.1007/s00402-010-1165-5.
- Jantzen C, Ebskov LB, Andersen KH. The effect of a single hyaluronic acid injection in ankle arthritis: a prospective cohort study *J Foot Ankle Surg*. 2020;59(5):961-963. doi: 10.1053/j.jfas.2020.03.015.
- Murphy EP, Curtin M, McGoldrick NP, et al. Prospective evaluation of intra-articular sodium hyaluronate injection in the Ankle *J Foot Ankle Surg*. 2017;56(2):327-331. doi: 10.1053/j.jfas.2016.09.017.
- Lucas J, Hernandez Y, Darcel V, et al. Viscosupplementation of the ankle: a prospective study with an average follow-up of 45.5 months *Orthop Traumatol Surg Res*. 2013;99(5):593-9. doi: 10.1016/j.otsr.2013.02.008.
- Witteveen AG, Sierevelt IN, Blankevoort L, et al. Intra-articular sodium hyaluronate injections in the osteoarthritic ankle joint: effects, safety and dose dependency. *J Foot Ankle Surg*. 2010;16(4):159-163. doi: 10.1016/j.fas.2009.10.003.
- Sun SF, Hsu CW, Lin HS, et al. Efficacy of intraarticular botulinum toxin A and intraarticular hyaluronate plus rehabilitation exercise in patients with unilateral ankle osteoarthritis: a randomized controlled trial. *J Foot Ankle Res*. 2014;7(1):9. doi: 10.1186/1757-1146-7-9.
- Karatosun V, Unver B, Ozden A, et al. Intra-articular hyaluronic acid compared to exercise therapy in osteoarthritis of the ankle. A prospective randomized trial with long-term follow-up. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(2):288-294. PMID: 18565251.
- Vannabouathong C, Del Fabbro G, Sales B. et al. Intra-articular Injections in the Treatment of Symptoms from Ankle Arthritis: A Systematic Review. *Foot Ankle Int* 2018; 39 (10) 1141-1150 doi: 10.1177/1071100718779375.
- Boffa A, Previtali D, Frattura GDL, et al. Evidence on ankle injections for osteochondral lesions and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop* 2021;45(2):509-523. doi: 10.1007/s00264-020-04689-5.
- Faleiro TB, Schulz Rda S, Jambeiro JE, et al. Viscosupplementation in ankle osteoarthritis: a systematic review. *Acta Ortop Bras* 2016;24:52-54. doi: 10.1590/1413-785220162401139470.
- Khlopas H, Khlopas A, Samuel LT, et al. Current Concepts in Osteoarthritis of the Ankle: Review. *Surg Technol Int*. 2019;25;35. PMID: 31237341.
- Carpenter B, Motley T. The role of viscosupplementation in the ankle using Hylan G-F 20. *J Foot Ankle Surg*. 2008;47(5):377-384. doi: 10.1053/j.jfas.2008.06.013.
- Monticone M, Frizziero A, Rovere G, et al. Hyaluronic acid intra-articular injection and exercise therapy: effects on pain and disability in subjects affected by lower limb joints osteoarthritis. A systematic review by the Italian Society of Physical and Rehabilitation Medicine (SIMFER) *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016;52(3):389-99. PMID: 26365146.
- Witteveen AG, Kok A, Sierevelt IN, et al. The optimal injection technique for the osteoarthritic ankle: a randomized,

- cross-over trial *Foot Ankle Surg.* 2013 Dec;19(4):283-8. doi: 10.1016/j.fas.2013.07.003.
28. Faleiro TB, Schulz RS, Jambeiro JES, et al. Viscosupplementation in ankle osteoarthritis: a systematic review. *Acta Ortop Bras.* 2016 Jan-Feb; 24(1): 52–54. doi: 10.1590/1413-785220162401139470.
29. Witteveen AG, Hofstad CJ, Kerkhoffs GM. Hyaluronic acid and other conservative treatment options for osteoarthritis of the ankle. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):CD010643. doi: 10.1002/14651858.CD010643.pub2.
30. van Dijk CN, Reilingh ML, Zengerink M, et al. Osteochondral defects in the ankle: why painful? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;18:570-80. doi: 10.1007/s00167-010-1064-x.
31. Younger ASE, Penner M, Wing K, et al. Nonanimal hyaluronic acid for the treatment of ankle osteoarthritis: a prospective, single-arm cohort study. *The Journal of Foot and Ankle Surgery.* 2019;58;3:514-518. doi: 10.1053/j.fas.2018.10.003.
32. Henning PR, Grear BJ. Platelet-rich plasma in the foot and ankle. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018;11(4):616–623. doi: 10.1007/s12178-018-9522-z.
33. Mei-Dan O, Carmont MR, Laver L, et al. Platelet-rich plasma or hyaluronate in the management of osteochondral lesions of the talus. *Am J Sports Med.* 2012 Mar;40(3):534-41. doi: 10.1177/0363546511431238.
34. Sun S, Hsu C, Lin G, et al. Efficacy and Safety of a Single Intra-articular Injection of Platelet-rich Plasma on Pain and Physical Function in Patients With Ankle Osteoarthritis-A Prospective Study *J Foot Ankle Surg.* Jul-Aug 2021;60(4):676-682. doi: 10.1053/j.fas.2020.12.003.
35. Repetto I, Biti B, Cerruti P, et al. Conservative treatment of ankle osteoarthritis: can platelet-rich plasma effectively postpone surgery? *J Foot Ankle Surg.* 2017;56(2):362-365. doi: 10.1053/j.fas.2016.11.015.
36. Anghong C, Khadsongkram A, Anghong W. Outcomes and quality of life after platelet-rich plasma therapy in patients with recalcitrant hindfoot and ankle diseases: a preliminary report of 12 patients. *J Foot Ankle Surg.* 2013;52(4):475-480. doi: 10.1053/j.fas.2013.04.005.
37. Fox MG, Wright PR, Alford B, et al. Lateral mortise approach for therapeutic ankle injection: an alternative to the antero-medial approach. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(5):1096-1100. doi: 10.2214/AJR.12.9227.
38. Ward ST, Williams PL, Purkayastha S. Intra-articular Corticosteroid Injections in the Foot and Ankle: A Prospective 1-year Follow-up Investigation. *J. Foot Ankle Surg.* 2008, 47, 138–144. doi: 10.1053/j.fas.2007.12.007.
39. Sun S, Hsu C, Lin H, et al. Efficacy of intraarticular botulinum toxin A and intraarticular hyaluronate plus rehabilitation exercise in patients with unilateral ankle osteoarthritis: a randomized controlled trial. *J Foot Ankle Res.* 2014;6;7(1):9. doi: 10.1186/1757-1146-7-9.
40. Emadedin M, Ghorbani LM, Fazeli R, et al. Long-term follow-up of intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in patients with knee, ankle, or hip osteoarthritis. *Arch Iran Med.* 2015;18(6):336-344. PMID: 26058927.
41. Chahla J, Cinque ME, Shon JM. Bone marrow aspirate concentrate for the treatment of osteochondral lesions of the talus: a systematic review of outcomes. *J Exp Orthop.* 2016;3(1):33. doi: 10.1186/s40634-016-0069-x.
42. Akpancar S, Gül D. Comparison of Platelet Rich Plasma and Prolotherapy in the Management of Osteochondral Lesions of the Talus: A Retrospective Cohort Study. *Med Sci Monit.* 2019;30;25:5640-5647. doi: 10.12659/MSM.914111.
43. Legré-Boyer V. Viscosupplementation: Techniques, indications, results *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 101;2015:S101–S108. doi: 10.1016/j.otsr.2014.07.027.
44. Han SH, Park DY, Kim TH. Prognostic factors after intra-articular hyaluronic acid injection in ankle osteoarthritis. *Yonsei Med J* 2014;55:1080–1086. doi: 10.3349/ymj.2014.55.4.1080.
45. Mei-Dan O, Carmont M, Laver L, et al. Intra-articular injections of hyaluronic acid in osteoarthritis of the subtalar joint: a pilot study. *J Foot Ankle Surg* 2013;52:172–176. doi: 10.1053/j.fas.2012.12.008.
46. Sun SF, Hsu CW, Sun HP, et al. The effect of three weekly intraarticular injections of hyaluronate on pain, function, and balance in patients with unilateral ankle arthritis. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93:1720–1726. doi: 10.2106/JBJS.J.00315.
47. Abate M, Schiavone C, Salini V. Hyaluronic acid in ankle osteoarthritis: why evidence of efficacy is still lacking? *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(2):277-81. PMID: 22338615.
48. Chevalier TL, Chockalingam N. Foot orthoses: a review focusing on kinematics. *J Am Podiatr Med Assoc* 2011; 101 (04) 341-348. doi: 10.7547/1010341.
49. Tezcan ME, Goker B, Lidtke R, et al. Long-term effects of lateral wedge orthotics on hip and ankle joint space widths. *Gait Posture* 2017; 51: 36-40. doi: 10.1016/j.gaitpost.2016.09.017.
50. Guney A, Akar M, Karaman I, et al. Clinical outcomes of platelet rich plasma (PRP) as an adjunct to microfracture surgery in osteochondral lesions of the talus. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy.* 2015;23(8):2384–2389. doi: 10.1007/s00167-013-2784-5.
51. Akpancar S, Seven MM, Tuzun HY et al. Current concepts of prolotherapy in orthopedic surgery. *Arch Trauma Res.* 2017; 6(2): e40447.

The Use of Injection Methods for the Prevention and Treatment of Post-Traumatic Osteoarthritis of the Ankle Joint (Literature Review)

Turchbyn O.A.¹, Omelchenko T.M.², Liabakh A.P.¹

¹SI “Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMS of Ukraine”, Kyiv

²Bogomolets National Medical University, Kyiv

Summary. *Treatment of post-traumatic osteoarthritis (OA) of the ankle joint remains an issue of modern orthopedics. Conservative therapy may lose its effect over time or cause considerable side effects. Intra-articular injections are successfully used*

in the treatment of OA in other major joints, so it has been hypothesized that they also may be effective in patients with ankle OA. **Objective:** to analyze the literature devoted to injection methods of treatment of post-traumatic ankle OA. **Material and Methods.** The search for publications which evaluated the effectiveness of intra-articular therapy in reducing pain and improving function in the treatment of ankle OA was conducted on PubMed databases, from 2007 to 2022. Intra-articular therapy included corticosteroids (CS), hyaluronic acid (HA), platelet-rich plasma (PRP), mesenchymal stem cells (MSC), botulinum toxin A (BoNT-A), prolotherapy, and bone marrow aspirate. **Results.** 146 publications related to intra-articular therapy in the treatment of ankle OA were found. 40 publications were selected for analysis, of which there were 11 randomized controlled studies and 4 meta-analyses; other publications were of III and IV levels of evidence. The number of literature sources related to the effectiveness of intra-articular therapy was as follows: HA – 24, CS – 3, BoNT-A – 1, PRP – 9, MSc – 1, prolotherapy – 2, and bone marrow aspirate – 1. **Conclusions.** Intra-articular therapy may be effective in the treatment of post-traumatic OA of the ankle joint. However, modern literature data in this area are mostly of poor quality and consist of small sample studies. Since there are currently no studies comparing these techniques, it is difficult to determine whether one type of injection therapy should be preferred over another. This determines the need for further research, especially regarding the criteria for evaluating the effectiveness and long-term safety of these treatments.

Key words: ankle joint; osteoarthritis; injection therapy; intra-articular injections.