

Изучение эффективности локальной инъекционной терапии препаратами гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы у больных остеоартритом коленного сустава

Бялик В.Е., Бялик Е.И., Макаров М.А., Макаров С.А., Нестеренко В.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522

Контакты: Валерий Евгеньевич Бялик;
DoctorBjalik@yandex.ru

Contact:
Valery Bialik;
DoctorBjalik@yandex.ru

Поступила 28.12.18

Одним из методов консервативного лечения остеоартрита (ОА) коленного сустава (КС) является внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты (ГнК). Однако данные об эффективности данного метода в современной литературе выглядят противоречиво.

Цели исследования — оценка эффективности внутрисуставного введения препаратов ГнК с различной молекулярной массой в лечении больных ОА КС и изучение факторов, способных влиять на эффективность терапии препаратами ГнК.

Материал и методы. Препараты ГнК вводили в КС 60 пациентов с идиопатическим и посттравматическим ОА КС. Соотношение числа женщин и мужчин было 3:1. Средний возраст составил $59,5 \pm 13,7$ года, а индекс массы тела — $30,3 \pm 5,8$ кг/м². Наличие энтезитов оценивали перед курсом лечения по характерной клинической картине. Рентгенологическую стадию ОА определяли в соответствии с классификацией Kellgren—Lawrence, также оценивали распространенность поражения отделов КС и соотношение анатомических осей бедренной и большеберцовой костей, наличие варусной и вальгусной деформации. Больные были разделены на три группы: 18 пациентов получали низкомолекулярную (НМ), 19 — среднемолекулярную (СМ) и 23 — высокомолекулярную (ВМ) ГнК. Для оценки эффективности проводимого лечения изучали выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и общий счет опросника Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) до начала исследования, через 1, 3 и 6 мес после курса лечения.

Результаты и обсуждение. Энтезиты обнаружены у 17 (28,3%) пациентов. ОА КС I стадии был диагностирован у 10 (16,6%), II — у 36 (60%) и III — у 14 (23,3%) пациентов. Варусная деформация была выявлена у 43 (71,7%) пациентов, нейтральная ось нижней конечности — у 14 (23,3%), вальгусная деформация — у 3 (5%). Самое значимое уменьшение выраженности боли отмечено у больных с I стадией ОА КС: с $54 \pm 17,1$ до $10,0 \pm 10,0$ мм. При II стадии боль уменьшалась с $59,4 \pm 12,6$ до $45,5 \pm 20,3$ мм, а при III — с $66,4 \pm 13,5$ до $60,7 \pm 23,3$ мм. К 6-му месяцу выраженность боли у пациентов с энтезитами была выше, а значения общего счета KOOS хуже, чем у больных без энтезитов. При II и III стадиях ОА КС отношение положительных результатов к неудовлетворительному для СМ, НМ и ВМ ГнК было следующим: 2:1, 3:1 и 3,6:1. В группе больных с отличным результатом величина варусной деформации в среднем составила $8,5 \pm 1,5^\circ$, у пациентов с хорошим результатом — $9,8 \pm 2,8^\circ$, при удовлетворительном результате — $11,3 \pm 4,5^\circ$, а при неудовлетворительном — $11,5 \pm 3,2^\circ$.

Заключение. Внутрисуставное введение ГнК очень эффективно при I стадии ОА КС. Выраженность эффекта ГнК и его продолжительность уменьшаются при снижении толщины хряща и нарастании варусной деформации КС (т. е. при II и III стадиях ОА КС). Наличие варусной деформации как таковой не влияет на эффективность применения ГнК. Значение имеют три фактора: появление варусной деформации при исходно нейтральной оси нижней конечности; увеличение варусной деформации относительно ее исходной величины; величина варусной деформации $> 10^\circ$.

Ключевые слова: остеоартрит; коленный сустава; препараты гиалуроновой кислоты; внутрисуставное введение. **Для ссылки:** Бялик ВЕ, Бялик ЕИ, Макаров МА и др. Саркопения у пациенток старшего возраста с остеоартритом крупных суставов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):235–242.

EFFICACY OF LOCAL INJECTION THERAPY WITH HYALURONIC ACID OF DIFFERENT MOLECULAR WEIGHT IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS Bialik V.E., Bialik E.I., Makarov M.A., Makarov S.A., Nesterenko V.A.

Intra-articular administration of hyaluronic acid (HA) is one of the methods of conservative treatment of knee osteoarthritis (OA). However, the data of its efficacy in the modern literature are contradictory.

Objective: to assess the efficacy of intra-articular administration of HA preparations with different molecular weight in the treatment of patients with knee OA and to study the factors that can influence the effectiveness of such therapy.

Subjects and methods. HA preparations were administered to 60 patients with idiopathic and posttraumatic knee OA. The ratio of women to men was 3:1. The average age was 59.5 ± 13.7 years and body mass index — 30.3 ± 5.8 kg/m². The presence of enthesitis was evaluated prior to treatment by the characteristic clinical picture. The x-ray stage of OA was determined in accordance with the classification of Kellgren—Lawrence. Distribution of of knee joint lesions, relationship of femur and tibia anatomical axes, presence of varus and valgus deformities were also evaluated. The patients were divided into three groups: 18 patients received low-molecular (LM), 19 — medium-molecular (MM) and 23 — high-molecular (HM) HA. To assess the efficacy of the treatment the severity of pain on a visual analog scale (VAS) and the total score of the Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) questionnaire before, 1, 3 and 6 months after treatment were evaluated.

Results and discussion. Enthesitis was detected in 17 (28,3%) patients. Stage I of knee OA was diagnosed in 10 (16,6%), II – in 36 (60%) and III – in 14 (23,3%) patients. Varus deformity was detected in 43 (71,7%) patients, neutral axis of the lower limb – in 14 (23,3%), valgus deformity – in 3 (5%). The most significant decrease in the severity of pain was noted in patients with stage I of knee OA: from $54 \pm 17,1$ to $10,0 \pm 10,0$ mm. At stage II, the pain decreased from $59,4 \pm 12,6$ to $45,5 \pm 20,3$ mm, and at stage III – from $66,4 \pm 13,5$ to $60,7 \pm 23,3$ mm. By the 6th month, the severity of pain in patients with enthesitis was higher, and the values of KOOS total score were worse than in patients without it. At stages II and III of knee OA, the ratio of positive to unsatisfactory results for MM, LM and HM HA was as follows: 2:1, 3:1 and 3.6:1. In the group of patients with excellent results, the value of varus deformation averaged $8,5 \pm 1,5^\circ$, in patients with a good result – $9,8 \pm 2,8^\circ$, with a satisfactory result – $11,3 \pm 4,5^\circ$, and with an unsatisfactory result – $11,5 \pm 3,2^\circ$.

Conclusion. Intra-articular injection of HA is very effective at stage I of knee OA. The expression and duration of this effect are reduced with decrease of cartilage thickness and increase of knee joint varus deformation (i.e., at the II and III stages of knee OA). The presence of varus deformation does not affect HA efficacy. Three factors are important: the appearance of varus deformation of the lower limb with initially neutral axis; the increase of varus deformation; the value of varus deformation $>10^\circ$.

Keywords: osteoarthritis; knee joint; hyaluronic acid preparations; intraarticular injection.

For reference: Bialik VE, Bialik EI, Makarov MA, et al. Efficacy of local injection therapy with hyaluronic acid of different molecular weight in patients with knee osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):235-242 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-235-242

Введение

Остеоартриты (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходами, при которых в патологический процесс вовлекаются хрящ, субхондральная кость, связки, синовиальная оболочка и околосуставные мышцы [1]. ОА является главной причиной хронической боли и занимает четвертое место среди причин инвалидности [2]. Наиболее часто при ОА поражается коленный сустав (КС), причем частота симптоматического ОА КС в общей популяции составляет 25% [3].

Консервативное лечение ОА КС проводится с использованием нефармакологических методов, а также системной и локальной фармакотерапии [4–8]. В современных рекомендациях по фармакотерапии ОА наибольшее внимание уделено анальгетикам, и прежде всего – нестероидным противовоспалительным препаратам и парацетамолу [9]. Их назначение нередко сопряжено с развитием неблагоприятных реакций [10].

Другая возможность лечения ОА КС – внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты (ГнК), механизм действия которых во многом зависит от их молекулярной массы. Так, эффект низко- (НМ) и среднимолекулярных (СМ) препаратов ГнК опосредуется их взаимодействием с CD44-рецепторами хондроцитов, стимуляцией выработки эндогенной высокомолекулярной (ВМ) ГнК и как следствие – улучшением механических свойств синовиальной жидкости [11]. С увеличением молекулярной массы препаратов ГнК снижается их способность к взаимодействию с CD44-рецепторами. ВМ ГнК способствует улучшению скольжения суставных поверхностей, а также снижению концентрации провоспалительных медиаторов и улучшению синтеза протеогликанов [11–17]. Препараты ГнК, применяемые в ревматологии и ортопедии, различаются наличием в их молекулах поперечных связей, концентрацией, вязкостью, объемом вводимого препарата, режимом дозирования, комбинациями с другими активными веществами [18]. В крупных исследованиях, систематических обзорах и метаанализах описаны положительные результаты применения препаратов ГнК [19–23], однако в некоторых работах есть данные об их неэффективности [24, 25]. Отсутствует единое мнение о необходимости применения препаратов ГнК и у специалистов ведущих организаций, чья деятельность сфо-

кусируется на лечении ОА. Так, Американская академия хирургов-ортопедов (AAOS) и Национальный институт здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания (NICE) применение ГнК не рекомендуют. Европейская антиревматическая лига (EULAR) и Американская коллегия ревматологов (ACR) рекомендуют использовать ГнК по узким показаниям, а Международное общество исследований ОА (OARSI) не дает однозначных рекомендаций по применению ГнК [26]. Наиболее полноценно изученными с позиций доказательной медицины препаратами ГнК являются синвиск (гилан GF-20; США) и гиалган (Италия) [18]. Однако для большинства из присутствующих на рынке препаратов ГнК нет научных данных, подтверждающих их эффективность при ОА.

Главной целью нашего исследования стала оценка эффективности внутрисуставного введения препаратов ГнК с различной молекулярной массой в лечении больных ОА КС. Дополнительной задачей нашего исследования было изучение факторов, способных влиять на эффективность такой терапии (энтезитов, деформаций КС, стадии ОА и распространенности поражения отделов КС дегенеративным процессом).

Материал и методы

В отделении травматологии и ортопедии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за период с сентября по декабрь 2017 г. внутрисуставные инъекции препаратов ГнК были выполнены 60 пациентам. Среди них преобладали женщины (соотношение женщин и мужчин – 3:1). Средний возраст больных составил $59,5 \pm 13,7$ года, а индекс массы тела (ИМТ) – $30,3 \pm 5,8$ кг/м². В исследовании приняли участие пациенты с идиопатическим и посттравматическим ОА КС.

Использовали следующие критерии включения больных в исследование: интенсивность боли в КС ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); ОА КС согласно критериям ACR, рентгенологические признаки ОА КС I–IV стадии по классификации Kellgren–Lawrence. Критериями исключения были: клинические признаки синовита КС; остеонекроз мышечков бедренной и большеберцовой костей; предшествовавшее введение ГнК в КС < 6 мес назад; внутрисуставное введение других препаратов в КС в течение 6 нед до начала исследования; прием симптоматических препаратов замедленного действия, заверченный менее чем за 3 мес до начала исследования;

срок <1,5 мес со дня перенесенной ранее сустав-сберегающей операции на КС; кожное заболевание области предполагаемой инъекции; вторичный ОА на фоне инфекционного артрита, генетических и метаболических заболеваний; боли в КС, вызванные другими причинами (синдром Зудека, внутрисуставная опухоль, виллонодулярный синовит).

Перед началом курса внутрисуставных инъекций препаратов ГнК изучали наличие энтезитов мест прикрепления сухожилий полусухожильной, гладкой и портняжной мышц (поверхностная «гусиная лапка» – ПГЛ), полуперепончатой мышцы (глубокая «гусиная лапка» – ГГЛ), проксимального места прикрепления собственной связки надколенника (ССН). Наличие энтезита определяли по характерной клинической картине. С целью сохранения чистоты исследования в случаях выявления энтезитов локальную инъекционную терапию гормональными препаратами и/или анестетиками не проводили. Рентгенологическую стадию ОА КС определяли по рентгенограммам КС в прямой и боковой проекциях в соответствии с классификацией Kellgren–Lawrence, оценивали распространенность характерных для ОА изменений в каждом из отделов КС. Дополнительно по рентгенограммам оценивали соотношение анатомических осей бедренной и большеберцовой костей на уровне КС. Поскольку в норме КС имеет вальгусную установку в диапазоне от 5° до 9°, значения, превышающие 9°, расценивали как вальгусную деформацию, а <5° – как варусную, что соответствует смещению механической оси нижней конечности в соответствующую сторону.

Больные были распределены на три группы в зависимости от вводимого им препарата ГнК. В первую были включены 18 пациентов, которым вводили НМ ГнК (гексадециламидное производное ГнК с молекулярной массой 500–730 кДа), во вторую – 19 пациентов, получивших внутрисуставные инъекции СМ ГнК (1500–2000 кДа), и 23 пациентам третьей группы вводили ВМ ГнК (3500 кДа). Курс лечения препаратами НМ и ВМ ГнК состоял из двух, а СМ ГнК – из трех внутрисуставных инъекций. Инъекции выполняли с интервалом в 1 нед. В последующем осуществляли контрольные осмотры по прошествии 1, 3 и 6 мес со дня последнего введения препаратов.

Для оценки эффективности проводимого лечения использовали опросник KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) и определяли интенсивность боли по ВАШ. KOOS включает оценку боли, сим-

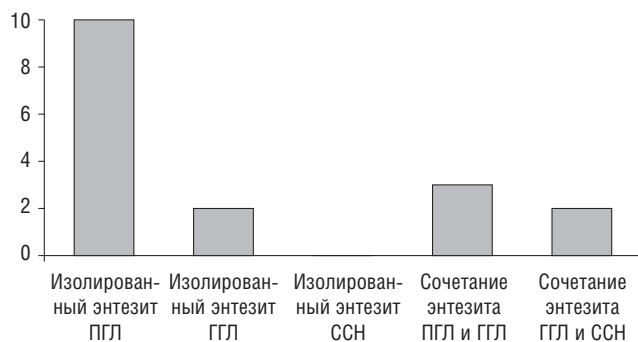


Рис. 1. Частота энтезитов различных локализаций

птомов, изучение функции КС в повседневной жизни, а также во время отдыха и занятий спортом, оценку качества жизни. Боль по ВАШ и общий счет KOOS определяли до начала лечения и на контрольных осмотрах. При оценке результатов проведенного лечения основное внимание уделяли снижению выраженности боли, поскольку последняя является главной причиной обращения больного к травматологу-ортопеду. Соответственно, результат был оценен как отличный при снижении боли по ВАШ до 0–19 мм, как хороший – при выраженности боли в 20–39 мм, как удовлетворительный – при уменьшении боли до 40–59 мм (выраженность боли ниже, чем до курса лечения, либо не усилилась). Критерием неудовлетворительного результата лечения было усиление боли по ВАШ выше исходных значений либо выраженность боли ≥60 мм. Также оценивали общий счет KOOS, значения которого, близкие к 0, свидетельствуют о серьезных проблемах с КС, а близкие к 100 баллам – о его полноценной функции. Поскольку однозначной трактовки в оценке результатов KOOS нет, мы оценивали динамику его значений.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Количественные переменные описывали при помощи среднего арифметического, стандартного отклонения, медианы и квартилей. Качественные переменные описывали процентами. Для определения взаимного влияния показателей применяли корреляционный анализ Спирмена. Сравнительный анализ осуществляли при помощи критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Ни один больной не выбыл из исследования; 19 (31,7%) пациентов имели посттравматический, остальные 41 (68,3%) – идиопатический ОА. Все пациенты с посттравматическим ОА имели в анамнезе травму, полученную во время занятий спортом (футбол, катание на горных лыжах и скейтборде, спортивные танцы) либо в результате падения в бытовых условиях.

У исследованных пациентов до введения ГнК энтезиты различных локализаций были выявлены в 17 случаях (28,3%; рис. 1). Наиболее часто был диагностирован энтезит ПГЛ, реже – энтезиты других локализаций либо сочетание двух энтезитов.

При рентгенологическом обследовании ОА КС I стадии был диагностирован у 10 (16,6%), II – у 36 (60%) и III – у 14 (23,3%) пациентов. Изменения медиального отдела КС были выявлены у 57 (95%) пациентов, при этом его изолированное поражение было обнаружено лишь в трех случаях (5%) – при I стадии ОА. У 19 (31,7%) пациентов было отмечено сочетанное поражение медиального и пателлофemorального отделов КС, и еще в 34 (56,7%) случаях признаки ОА обнаружены во всех трех отделах КС. У 2 (3,4%) пациентов был диагностирован изолированный ОА пателлофemorального сочленения, и в одном случае имело место поражение медиального и латерального отделов КС. На I стадии ОА КС были диагностированы изолированные дегенеративные изменения разных отделов КС, на II стадии наиболее часто встречалось сочетанное поражение медиального и пател-

лофеморального либо всех отделов сустава, на III стадии у 13 пациентов из 14 изменения были во всех отделах КС (рис. 2).

Механическая ось нижней конечности чаще была смещена медиально; как итог, варусная деформация выявлена у 43 (71,7%) пациентов (рис. 3). Величина варусной деформации на I стадии ОА КС составляла $7,8 \pm 1,3^\circ$, на II – $9,5 \pm 3,1^\circ$, на III – $13,7 \pm 2,0^\circ$.

В группе СМ ГнК были пациенты только со II и III стадиями, в то время как в группах НМ и ВМ ГнК – с I–III стадиями ОА КС (рис. 4).

Как видно из рис. 4, исследуемые группы несопоставимы по количеству пациентов с I стадией ОА КС, ввиду чего была осуществлена лишь общая оценка эффективности препаратов ГнК для данной стадии.

Через 6 мес после внутрисуставного введения препаратов НМ ГнК интенсивность боли была в среднем в 2 раза ниже исходного уровня ($p=0,015$). Уменьшение выраженности боли у этих больных сопровождалось увеличением общего счета KOOS. У пациентов, получавших внутрисуставные инъекции СМ и ВМ ГнК, также было отмечено уменьшение боли ($p=0,08$ для СМ ГнК и $p=0,05$ для ВМ ГнК; рис. 5), но общий счет KOOS либо не изменялся (ВМ ГнК), либо снижался (СМ ГнК; рис. 6). Максимальное уменьшение выраженности боли для всех препаратов было выявлено через 1 мес после курса лечения, в дальнейшем наблюдали снижение эффективности, наименее значимое у НМ ГнК. Добиться полного купирования боли удалось только у 5 (8,4%) пациентов (у 4 с I стадией ОА и одного – со II).

При сравнении результатов применения СМ и ВМ ГнК (схожее количество больных со II и III стадиями ОА КС) было показано, что через 6 мес больные, получавшие ВМ ГнК, чаще имели хороший результат, в то время как пациенты, которым вводили СМ ГнК, имели к этому же сроку примерно 50% неудовлетворительных результатов (рис. 7).

При оценке эффективности препаратов ГнК в целом по группе показано что через месяц после курса проведенного лечения отличный результат был достигнут в 41,6%, а частота неудовлетворительных результатов составляла 20%. К 6 мес после курса лечения внутрисуставными инъекциями ГнК отличные результаты были отмечены в 25% случаев, а число неудовлетворительных результатов увеличилось до 30% (рис. 8).

Следует отметить, что пациенты с отличным результатом изначально были существенно моложе, имели меньшие значения ИМТ и боли по ВАШ, чем пациенты с хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным результатами. Кроме того, общий счет KOOS у больных с отличным результатом исходно превышал 60 баллов. В то же время больные с неудовлетворительным результатом были старше, а ИМТ у них был выше, чем у пациентов с отличным, хорошим и удовлетворительным результатами. При этом исходная интенсивность боли у больных с хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным результатами не различалась. Пациенты с неудовле-

творительным и удовлетворительным результатами не различались между собой по исходному значению общего счета KOOS. Однако через 6 мес после курса лечения были выявлены существенные различия в выраженности боли и общем счете KOOS между группами больных с хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным результатами (рис. 9).

У больных с отличным и хорошим результатами было выявлено улучшение функции ($p=0,03$) на фоне уменьшения боли ($p=0,0001$), в то время как у больных с удовлетворительным результатом, несмотря на уменьшение боли, происходило незначительное ухудшение функции.

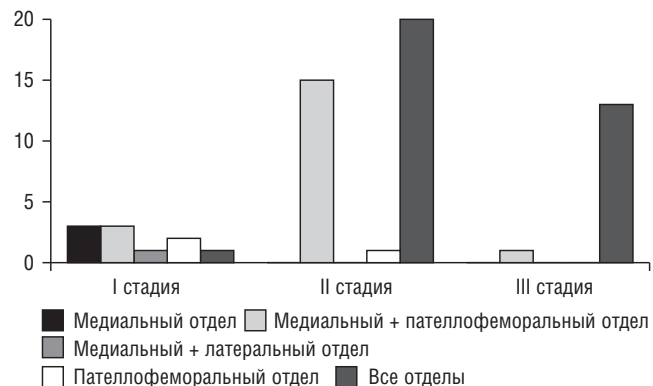


Рис. 2. Локализация патологических изменений КС на разных стадиях ОА

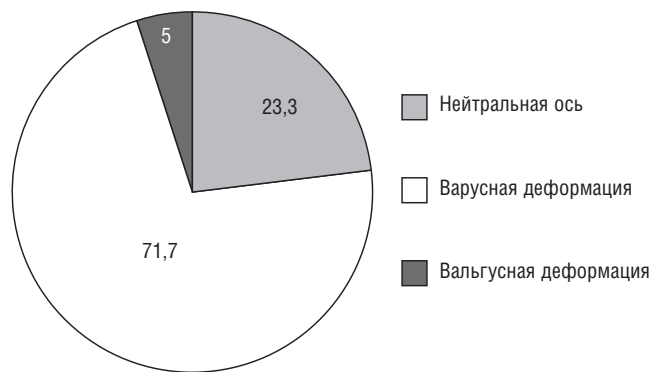


Рис. 3. Частота выявления нейтральной оси нижней конечности и угловых деформаций при ОА КС, %

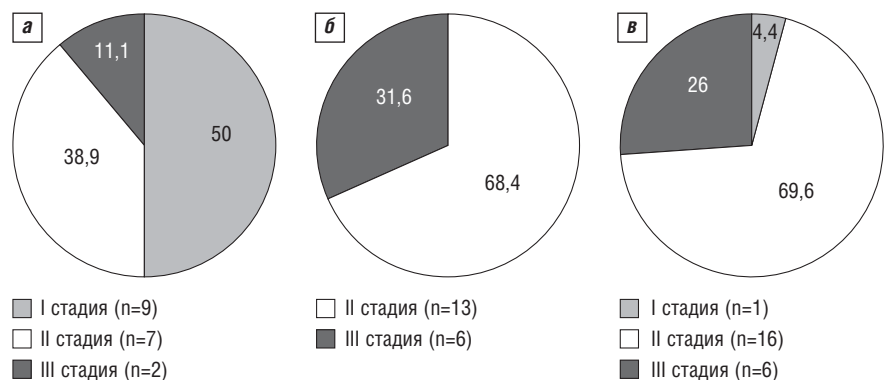


Рис. 4. Распределение больных по стадиям в группах НМ (а), СМ (б) и ВМ ГнК (в), %

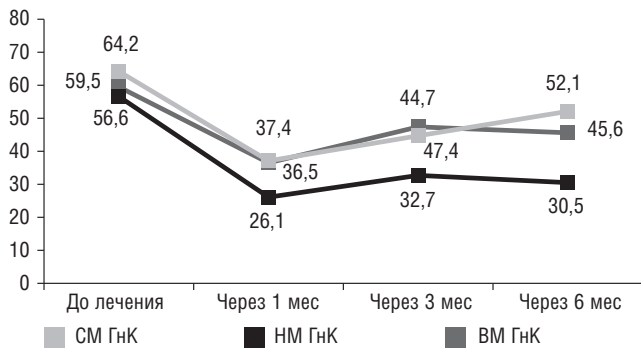


Рис. 5. Изменение боли по ВАШ после внутрисуставного введения препаратов ГНК

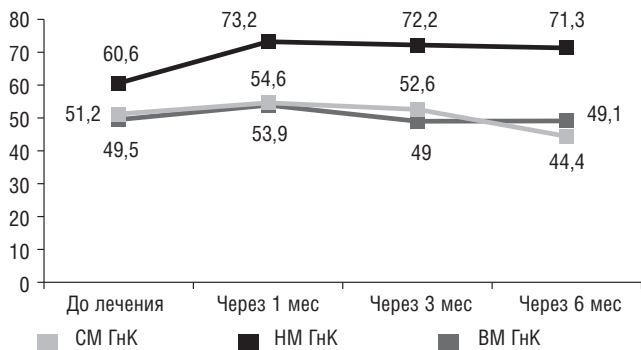


Рис. 6. Динамика общего счета KOOS на фоне лечения

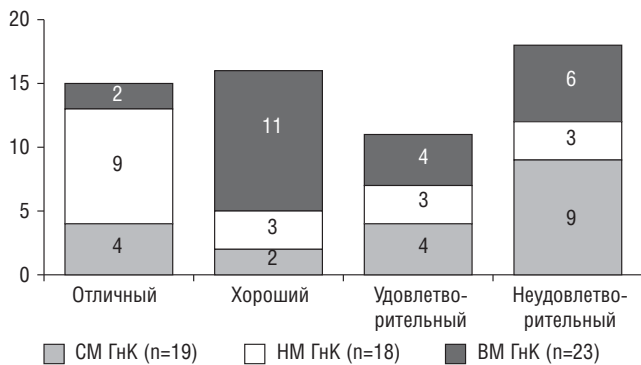


Рис. 7. Результаты применения препаратов ГНК через 6 мес после курса терапии

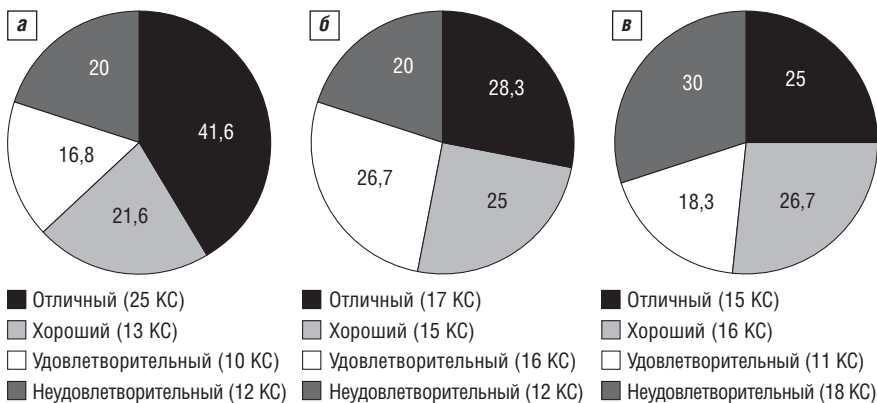


Рис. 8. Результаты лечения: через 1 (а), 3 (б) и 6 (в) мес после внутрисуставного введения препаратов ГНК, %

Исходно и через 6 мес после лечения боль по ВАШ у пациентов с энтезитами была несколько сильнее, а общий счет KOOS – ниже, чем у пациентов без энтезитов (рис. 10). Однако эти различия не были статистически достоверны.

Отличный результат имели 9 из 10 больных с I стадией ОА КС, хороший (т. е. лечение было эффективно в 100% случаев) – один больной. При этом у больных с I стадией ОА КС было отмечено значимое уменьшение выраженности боли: с $54 \pm 17,1$ до $10,0 \pm 10,5$ мм ($p=0,000015$). У пациентов со II стадией ГНК была эффективна в 69,5% случаев. Отличного результата у этих больных удалось добиться в 13,9%, хорошего – в 33,3%, удовлетворительного – в 22,3%, а неудовлетворительный был выявлен в 30,5% случаев. Интенсивность боли по ВАШ у больных с II стадией ОА КС за 6 мес уменьшилась в среднем с $59,4 \pm 12,6$ до $45,5 \pm 20,3$ мм ($p=0,0008$). Среди больных с III стадией только у одного удалось добиться отличного результата, еще 6 пациентов имели хороший и удовлетворительный результаты, и у 50% получен неудовлетворительный результат (рис. 11). Изменение выраженности боли при III стадии было незначительным: в начале исследования она составляла в среднем $66,4 \pm 13,5$ мм, а к 6-му месяцу – $60,7 \pm 23,3$ мм.

В группе пациентов с отличным результатом все отделы КС были поражены в 4 случаях (у одного была I стадия и еще у троих – II); при хорошем – в 7 (4 имели II стадию, у 3 была III); при удовлетворительном – в 7 (4 имели II стадию, у 3 была III); и при неудовлетворительном результате – в 16 случаях (7 имели II стадию, 9 – III).

У больных ОА КС II стадии при введении СМ ГНК, неудовлетворительный результат был получен в 6 (46,2%); НМ ГНК – в 2 (28,6%), ВМ ГНК – в 3 случаях (18,8%). У больных с III стадией ОА КС эффект был получен в 50% случаев независимо от использованного препарата (рис. 12). В целом, при II и III стадиях ОА КС отношение положительных результатов к неудовлетворительному для СМ, НМ и ВМ ГНК было 2:1; 3:1 и 3,6:1.

Наличие варусной деформации ассоциировалось с менее благоприятными результатами. У пациентов с отличным и хорошим результатами варусная деформация была обнаружена в 60 и 62,5%, а у пациентов с удовлетворительным и неудовлетворительным результатами – в 81,8 и 83,4% случаев соответственно. В группе больных с отличным результатом величина варусной деформации составляла в среднем $8,5 \pm 1,5^\circ$, у пациентов с хорошим результатом – $9,8 \pm 2,8^\circ$, при удовлетворительном – $11,3 \pm 4,5^\circ$ и при неудовлетворительном – $11,5 \pm 3,2^\circ$. Нейтральная ось нижней конечности при отличном и хорошем результатах была диагностирована в 33,4 и 37,5% случаев, а при удовлетворительном и неудовлетворительном результатах – в 18,2 и 5,5% соответственно. Следует отметить, что энтезиты чаще встречались именно при варусной деформации (14 случаев из 17). Они

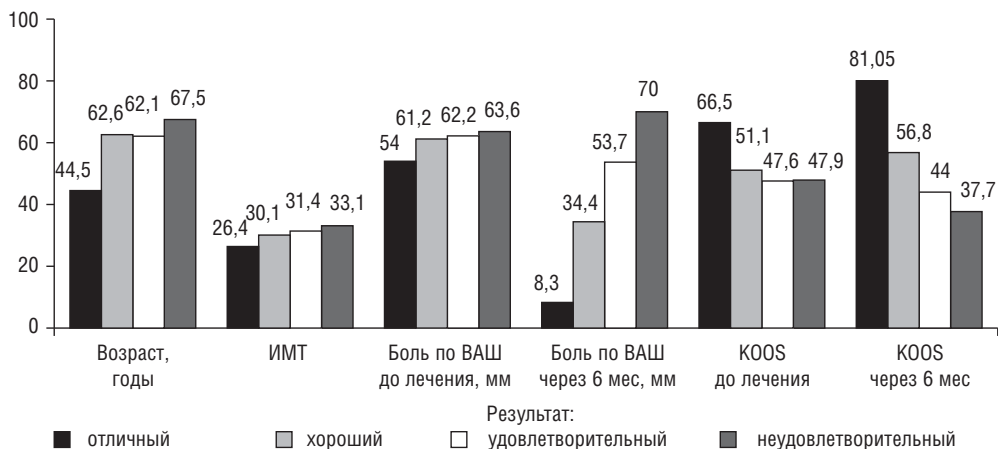


Рис. 9. Сравнительная характеристика групп больных с отличным, хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным результатами (средние значения)

были также диагностированы в двух случаях при нейтральной оси нижней конечности и в одном – при вальгусной деформации.

Неблагоприятные реакции после применения препаратов ГнК в нашем исследовании не возникали.

Обсуждение

Имеющиеся в настоящее время данные об эффективности препаратов ГнК при лечении ОА КС противоречивы, несмотря на то что они были получены в крупных исследованиях [19–25]. В основном авторы сравнивали их с плацебо либо с другими препаратами, применяемыми для лечения ОА КС. Так, гилган и синвиск были существенно эффективнее плацебо [20]. Улучшение после внутрисуставных инъекций препаратов ГнК наступает к 4-й неделе, максимальная эффективность развивается к 8-й, а остаточный эффект сохраняется и к 24-й неделе после инъекции [23]. Однако в другом крупном исследовании D. Jevsevar и соавт. [24] пришли к выводу, что ГнК не следует использовать рутинно, поскольку такое лечение не обеспечивает уменьшения выраженности боли. В систематическом обзоре, сделанном на основа-

нии 10 метаанализов, посвященных неоперативному лечению ОА КС, сравнивалась эффективность всех существующих методов консервативного лечения. Эффект от терапии внутрисуставного введения глюкокортикоидов и ГнК с молекулярной массой <1500 кДа был оценен как «потенциально клинически значимый», ввиду того что его величина превышала порог клинической значимости. А препараты ГнК с молекулярной массой от 1500 до 6000 кДа и свыше 6000 кДа продемонстрировали эффект от «потенциально клинически значимого» до «клинически значимого», поскольку имели узкие доверительные интервалы, расположенные выше порога клинической

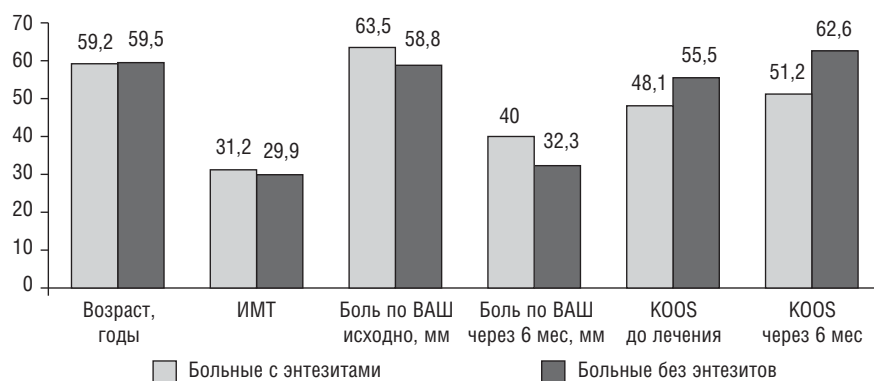


Рис. 10. Сравнительная характеристика больных с энтезитами и без них (средние значения)

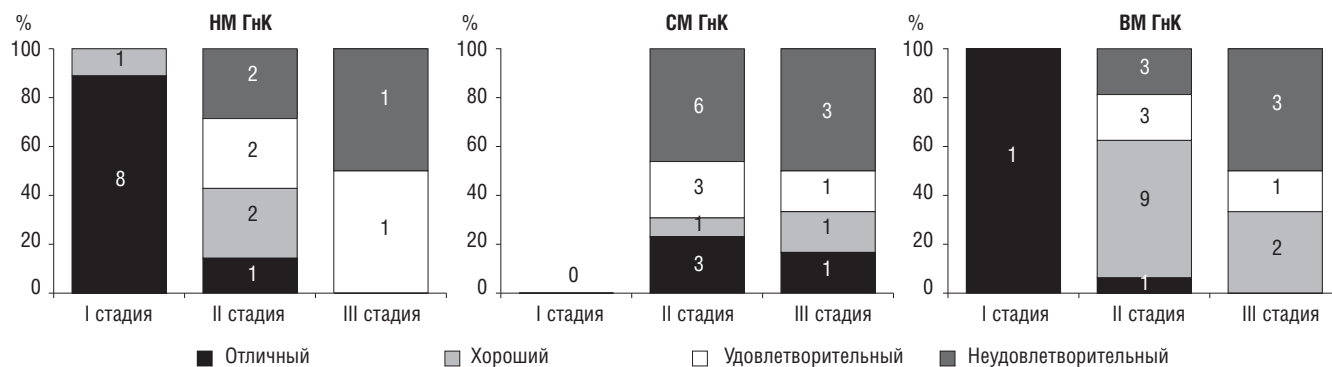


Рис. 11. Результаты лечения в зависимости от стадии ОА КС



Рис. 12. Характеристики КС у пациентов с отличным, хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным результатами

значимости [27]. В нашей работе максимальное улучшение у пациентов было достигнуто к 4-й неделе после введения ГнК, уменьшение боли по ВАШ к 6-му месяцу сохранялось у 51,7%, а ухудшения не было отмечено еще у 18,3% пациентов. При этом лучший эффект был достигнут у пациентов с I стадией ОА КС. У больных со II и III стадиями ОА КС большее число положительных результатов было отмечено после внутрисуставного введения ВМ ГнК.

Парадоксальное уменьшение болевого синдрома при ухудшении функции КС у пациентов с удовлетворительным результатом, вероятно, обусловлено уменьшением физической активности и поведенческими реакциями (избегание движений, способных вызвать или усилить боль). В начале исследования больные с удовлетворительным и неудовлетворительным результатами не имели достоверных различий ни по одному из исследованных параметров. Однако стоит отметить, что в группе неудовлетворительного результата число больных с распространенностью ОА на все отделы КС было выше по сравнению с группой удовлетворительного результата (14 из 16 против 7 из 11). У больных с неудовлетворительным результатом к 6-му месяцу происходило усиление боли и ухудшение функции.

В доступных источниках научной литературы мы не смогли найти информацию по изучению влияния энтезитов и деформаций суставов на эффект препаратов ГнК. В некоторых работах было показано, что с увеличением стадии ОА КС эффективность внутрисуставного введения препаратов ГнК снижается [27, 28]. Мы наблюда-

дали тенденцию к увеличению варусной деформации с повышением стадии ОА КС, что может свидетельствовать о важности механического фактора в прогрессировании ОА КС (уменьшение толщины хряща со стороны деформации приводит к ее увеличению, что, в свою очередь, потенцирует дальнейшее разрушение хряща). Следует отметить, что у больных с отличным и хорошим результатами величина варусной деформации находилась в пределах 10° , в то время как у больных с удовлетворительным и неудовлетворительным результатами она превышала 11° .

В нашем исследовании наличие энтезитов не оказывало существенного влияния на выраженность боли по ВАШ, однако можно предположить, что дополнительный источник боли все же способен влиять на результат. Таким больным показана локальная инъекционная терапия гормональными препаратами с анестетиком (например, дипроспаном с нарпином).

Заключение

Внутрисуставное введение ГнК крайне эффективно при I стадии ОА КС. Выраженность эффекта ГнК и его продолжительность уменьшаются при снижении толщины хряща и нарастании варусной деформации КС (т. е. при II и III стадиях ОА КС). Наличие варусной деформации как таковой не влияет на эффективность применения ГнК. Значение имеют три фактора: появление варусной деформации при исходно нейтральной оси нижней конечности; увеличение варусной деформации относительно ее исходной величины; величина варусной деформации $>10^\circ$.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Brandt KD, Doherty M, Stefan Lohmander LS. Osteoarthritis. Oxford: Oxford Medical Publications; 1998. 598 p.
- Freitag J, Bates D, Boyd R, et al. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy – a review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 May 26;17:230. doi: 10.1186/s12891-016-1085-9
- Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(11):1270-85. doi: 10.1016/j.joca.2011.08.009
- Соловьева ИВ, Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ, Мкртумян АМ. Влияние снижения массы тела на проявления остеоартроза коленных суставов. Ожирение и метаболизм. 2014;(4):41-7 [Solov'eva IV, Strebkova EA, Alekseeva LI, Mkrtyumyan AM. The effect of weight loss on the manifestations of osteoarthritis of the knee. *Ozhirenie i Metabolizm.* 2014;(4):41-7 (In Russ.)]. doi: 10.14341/OMET2014441-47
- Бадюкин ВВ. Остеоартроз коленного сустава: клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2013;7(3):70-5 [Badokin VV. Knee osteoarthritis: Clinical presentation, diagnosis, treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(3):70-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-277

6. Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Перспективные направления терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):247-50 [Alekseeva LI, Zaitseva EM. Perspective lines of therapy for osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):247-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-247-250
7. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ и др. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 136 [Karateev AE, Alekseeva LI, Filatova EG, et al. *Obezbolivayushchie preparaty v terapevticheskoi praktike* [Painkillers in therapeutic practice]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 136 (In Russ.)].
8. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. *Rheumatology*]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4261-6.
9. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Jun;43(6):701-12. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.11.012. Epub 2013 Dec 4.
10. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
11. Хабаров ВН, Бойков ПЯ, Колосов ВА, Иванов ПЛ; Хабаров ВН, редактор. Гиалуронат в артрологии. Комплексы гиалуроновой кислоты с низкомолекулярными биорегуляторами – новая страница в лечении суставных патологий. Москва: Адвансед солюшнз; 2014. 208 с. [Khabarov VN, Boikov PYa, Kolosov VA, Ivanov PL; Khabarov VN, editor. *Gialuronan v artrologii. Kompleksy gialuronovoi kisloty s nizkomolekulyarnymi bioregulyatorami – novaya stranitsa v lechenii sustavnykh patologii* [Hyaluronan in arthrology. Hyaluronic acid complexes with low molecular weight bioregulators – a new page in the treatment of articular pathologies]. Moscow: Advanced solyushnz; 2014. 208 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-906722-14-0
12. Knudson W, Loeser RF. CD44 and integrin matrix receptors participate in cartilage homeostasis. *Cel Mol Life Sci*. 2002;59:36-44. doi: 10.1007/s00018-002-8403-0
13. Smith MM, Cake MA, Ghosh P, et al. Significant synovial pathology in a meniscectomy model of osteoarthritis: modification by intra-articular hyaluronan therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1172-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken219
14. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Long-term effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006 May;33(5):946-50.
15. Waller KA, Zhang LX, Fleming BC, Jay GD. Preventing friction-induced chondrocyte apoptosis: comparison of human synovial fluid and hylan G-F 20. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1473-80. doi: 10.3899/jrheum.111427. Epub 2012 Jun 1.
16. Homandberg GA, Ummadi V, Kang H. The role of insulin-like growth factor-I in hyaluronan mediated repair of cultured cartilage explants. *Inflamm Res*. 2004 Aug;53(8):396-404. Epub 2004 Aug 10.
17. Campo GM, Avenoso A, Nastasi G, et al. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Sep;1812(9):1170-81. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.06.006. Epub 2011 Jun 21.
18. Петухов АИ, Корнилов НН, Куляба ТА. Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты для лечения гонартроза с позиций доказательной медицины. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):239-48 [Petukhov AI, Kornilov NN, Kulyaba TA. Injectable hyaluronic acid drugs for the treatment of knee osteoarthritis in the context of evidence-based medicine. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):239-48 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-239-248
19. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):593-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002. Epub 2013 Oct 14.
20. Colen S, van den Bekerom MP, Mulier M, Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *BioDrugs*. 2012 Aug 1;26(4):257-68. doi: 10.2165/11632580-000000000-00000
21. Bruyere O, Burlet N, Delmas PD, et al. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Dec 16;9:165. doi: 10.1186/1471-2474-9-165
22. Divine JG, Zazulak BT, Hewett TE. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Feb;455:113-22. doi: 10.1097/BLO.0b013e31802f5421
23. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, et al. Therapeutic trajectory following intraarticular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Jun;19(6):611-9. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014. Epub 2011 Apr 9.
24. Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Dec 16;97(24):2047-60. doi: 10.2106/JBJS.N.00743
25. Pai SK, Allgar V, Giannoudis PV. Are intra-articular injections of Hylan G-F 20 efficacious in painful osteoarthritis of the knee? A systematic review & meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2014 Aug;68(8):1041-7. doi: 10.1111/ijcp.12430. Epub 2014 May 5.
26. Altman RD, Schemitsch E, Bedi A. Assessment of clinical practice guideline methodology for the treatment of knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronic acid. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):132-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.04.013
27. Vannabouathong C, Bhandari M, Bedi A, et al. Nonoperative treatments for knee osteoarthritis: An evaluation of treatment characteristics and the intra-articular placebo effect. A systematic review. *JBJS Rev*. 2018;6(7):e5. doi: 10.2106/JBJS.RVW.17.00167
28. Bowman EN, Hallock JD, Throckmorton TW, Azar FM. Hyaluronic acid injections for osteoarthritis of the knee: predictors of successful treatment. *Int Orthopaed*. 2018;42(4):733-40. doi: 10.1007/s00264-017-3731-8