

Оценка эффективности гиалуроновой кислоты высокой молекулярной массы с хондроитина сульфатом при посттравматическом остеоартрите коленного сустава

Бялик Е.И., Макаров М.А., Нестеренко В.А., Бялик В.Е., Каратеев А.Е.,
Бялик А.А., Стадник В.И.

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

Цель исследования — оценить эффективность одно- или двукратного введения препарата гиалуроновой кислоты (ГЛК) высокой молекулярной массы с хондроитина сульфатом (ХС) при посттравматическом остеоартрите (ОА) коленного сустава (КС).

Материал и методы. В исследование включен 91 пациент с посттравматическим ОА КС III стадии. Всем больным проводилось внутрисуставное (в/с) введение ГЛК высокой молекулярной массы с ХС, 36 пациентов препарат получили однократно (1-я группа) и 55 — дважды (2-я группа) со средним интервалом в 7 ± 2 дня. До начала лечения, через 2 нед, 1, 3, 6 и 12 мес после курса в/с инъекций ГЛК оценивали интенсивность боли в покое и при движении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), функцию по опроснику KOOS.

Результаты и обсуждение. В целом у пациентов, получивших одно- и двукратные в/с инъекции ГЛК, исходно, через 2 нед, 1, 3, 6 и 12 мес боль при движении составила $6,7\pm 1,1$; $4,0\pm 0,7$; $4,3\pm 0,8$; $4,6\pm 1,0$; $4,5\pm 1,1$ и $5,3\pm 0,4$ см; боль в покое — $2,7\pm 0,6$; $1,5\pm 0,2$; $1,8\pm 0,2$; $2,1\pm 0,5$; $2,2\pm 0,3$ и $2,6\pm 0,2$ см, а счет по KOOS — $35,9\pm 13,6$; $43,5\pm 13,6$; $49,2\pm 17,6$; $57,0\pm 12,5$; $51,5\pm 11,7$ и $40,3\pm 10,2$ соответственно. В 1-й группе боль при движении в те же сроки достигала $6,7\pm 1,2$; $4,0\pm 0,7$; $4,3\pm 1,1$; $4,6\pm 0,8$; $4,5\pm 0,6$ и $5,3\pm 1,3$ см; боль в покое — $2,7\pm 0,5$; $1,5\pm 0,3$; $1,8\pm 0,4$; $2,1\pm 0,4$; $2,2\pm 0,6$ и $2,6\pm 0,6$ см; счет по KOOS — $37,2\pm 8,7$; $39,1\pm 10,1$; $43,0\pm 12,3$; $47,0\pm 13,6$; $49,5\pm 14,7$ и $35,7\pm 12,4$ соответственно. Во 2-й группе боль при движении составила $6,1\pm 1,5$; $3,3\pm 0,7$; $3,6\pm 0,6$; $3,4\pm 0,5$; $3,7\pm 0,4$ и $4,4\pm 0,3$ см; боль в покое — $2,6\pm 0,3$; $1,9\pm 0,2$; $1,1\pm 0,2$; $0,9\pm 0,1$; $0,7\pm 0,1$ и $1,7\pm 0,3$ см; счет по KOOS — $34,7\pm 9,4$; $47,1\pm 11,1$; $59,3\pm 11,5$; $61,4\pm 12,7$; $57,2\pm 14,3$ и $45,7\pm 12,4$ соответственно.

Заключение. У больных с III стадией ОА КС более эффективными оказались двукратные инъекции ГЛК с ХС. Максимальное уменьшение боли и улучшение функции отмечено в первые 3 мес после проведения локальной инъекционной терапии.

Ключевые слова: остеоартрит; гиалуроновая кислота; хроническая боль.

Контакты: Валерий Евгеньевич Бялик; DoctorBjalik@yandex.ru

Для ссылки: Бялик ЕИ, Макаров МА, Нестеренко ВА, Бялик ВЕ, Каратеев АЕ, Бялик АА, Стадник ВИ. Оценка эффективности гиалуроновой кислоты высокой молекулярной массы с хондроитина сульфатом при посттравматическом остеоартрите коленного сустава. Современная ревматология. 2024;18(4):59–65. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-59-65

Evaluation of the efficacy of high molecular weight hyaluronic acid with chondroitin sulfate in post-traumatic knee osteoarthritis

Bialik E.I., Makarov M.A., Nesterenko V.A., Bialik V.E., Karateev A.E.,
Bialik A.A., Stadnik V.I.

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

Objective: to evaluate the efficacy of a single or double administration of a preparation of high molecular weight hyaluronic acid (HLA) with chondroitin sulfate (CS) in post-traumatic knee osteoarthritis (OA).

Material and methods. The study included 91 patients with stage III post-traumatic knee OA. All patients received intra-articular (i/a) injection of high molecular weight HLA with CS; 36 patients received the drug once (group 1) and 55 twice (group 2) with an average interval of 7 ± 2 days. Before the start of treatment and 2 weeks, 1, 3, 6 and 12 months after i/a injection of HLA, pain intensity at rest and during movement was assessed using a visual analogue scale (VAS) and function was assessed using KOOS questionnaire (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score).

Results and discussion. In general, patients receiving single and double i/a injections of HLA, pain during movement at baseline, and after 2 weeks, 1, 3, 6 and 12 months was 6.7 ± 1.1 ; 4.0 ± 0.7 ; 4.3 ± 0.8 ; 4.6 ± 1.0 ; 4.5 ± 1.1 and 5.3 ± 0.4 cm; pain at rest — 2.7 ± 0.6 ; 1.5 ± 0.2 ; 1.8 ± 0.2 ; 2.1 ± 0.5 ; 2.2 ± 0.3 and 2.6 ± 0.2 cm, and KOOS score was 35.9 ± 13.6 ; 43.5 ± 13.6 ; 49.2 ± 17.6 ; 57.0 ± 12.5 ; 51.5 ± 11.7 and 40.3 ± 10.2 , respectively. In group 1, pain during movement at the same time line reached 6.7 ± 1.2 ; 4.0 ± 0.7 ; 4.3 ± 1.1 ; 4.6 ± 0.8 ; 4.5 ± 0.6 and 5.3 ± 1.3 cm; pain at rest — 2.7 ± 0.5 ; 1.5 ± 0.3 ; 1.8 ± 0.4 ; 2.1 ± 0.4 ; 2.2 ± 0.6 and 2.6 ± 0.6 cm; KOOS score — 37.2 ± 8.7 ; 39.1 ± 10.1 ; 43.0 ± 12.3 ; 47.0 ± 13.6 ; 49.5 ± 14.7 and

35.7±12.4, respectively. In the 2nd group, pain during movement was 6.1±1.5; 3.3±0.7; 3.6±0.6; 3.4±0.5; 3.7±0.4 and 4.4±0.3 cm; pain at rest was 2.6±0.3; 1.9±0.2; 1.1±0.2; 0.9±0.1; 0.7±0.1 and 1.7±0.3 cm; KOOS score was 34.7±9.4; 47.1±11.1; 59.3±11.5; 61.4±12.7; 57.2±14.3 and 45.7±12.4, respectively.

Conclusion. In patients with stage III knee OA, double injections of HLA with HS were more effective. The maximum pain reduction and functional improvement were observed in the first 3 months after local injection therapy.

Keywords: osteoarthritis; hyaluronic acid; chronic pain.

Contact: Valery Evgenievich Bialik; DoctorBjalik@yandex.ru

For reference: Bialik EI, Makarov MA, Nesterenko VA, Bialik VE, Karateev AE, Bialik AA, Stadnik VI. Evaluation of the efficacy of high molecular weight hyaluronic acid with chondroitin sulfate in post-traumatic knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4):59–65. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-59-65

Остеоартрит (ОА) представляет собой серьезное социальное и экономическое бремя. По статистике, в мире ОА страдает около 7% населения, или примерно 500 млн человек [1]. Распространенность ОА постоянно растет, что связано с увеличением продолжительности жизни и числа лиц с ожирением, а также с последствиями травм [2]. Среди всех локализаций ОА поражение коленного сустава (КС) занимает одну из лидирующих позиций. Это во многом связано с ростом частоты травмирующих факторов, которая варьируется в зависимости от пола, возраста и провоцирующего события [3]. Травмы КС встречаются в 720–1800 случаях на 100 тыс. ежегодно [4, 5].

Для терапии ОА КС в настоящее время применяется широкий спектр фармакологических и нефармакологических методов, включая локальную инъекционную терапию (ЛИТ). В современных рекомендациях по лечению ОА основное внимание уделено фармакологическим методам, включая симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики и антидепрессанты [6]. Не секрет, что использование НПВП сопровождается развитием неблагоприятных реакций (НР), поэтому их назначают с учетом факторов риска [7]. В комплексном лечении ОА КС для снижения потребности в НПВП широко применяется ЛИТ препаратами гиалуроновой кислоты (ГлК). Сегодня существует большое число таких лекарственных средств, они различаются концентрацией, молекулярной массой, длиной молекулы и наполнением. К примеру, при ОА III стадии наибольшую эффективность демонстрируют препараты ГлК с высокой молекулярной массой [8]. Особое место среди них занимают комбинированные составы. Один из них содержит ГлК в сочетании с хондроитина сульфатом (ХС). Как и другие средства данной группы, он обладает способностью облегчать скольжение суставных поверхностей, снижая трение между ними, стимулирует синтез протеогликанов, а также обеспечивает более выраженное уменьшение концентрации провоспалительных медиаторов за счет наличия молекул ХС [9–13]. Преимуществом препаратов ГлК с высокой молекулярной массой по сравнению с аналогами, имеющими низкую и среднюю молекулярную массу, является удобство применения, так как на курс лечения рекомендуется всего одно введение препарата.

Многочисленные научные исследования, систематические обзоры и метаанализы демонстрируют различные результаты применения препаратов ГлК при ОА. Так, на

ранних стадиях ОА КС практически все препараты ГлК эффективны, но данные об их действии на поздних стадиях весьма противоречивы и нет единого мнения о целесообразности такой терапии [14–20]. Самым эффективным способом лечения на поздних стадиях является тотальное эндопротезирование КС. Однако часть из этих больных имеет коморбидную патологию и даже абсолютные противопоказания к хирургическому лечению, другие психологически не готовы к операции из-за опасения различных послеоперационных осложнений.

Цель исследования — оценка эффективности однократного и двукратного внутрисуставного (в/с) введения препарата ГлК высокой молекулярной массы в комбинации с ХС (Гиалуром CS)¹ у пациентов с посттравматическим ОА КС III стадии, и показаниями к эндопротезированию КС. Эффективность терапии оценивалась по выраженности уменьшения боли и улучшения функции сустава.

Материал и методы. В исследование включены пациенты с посттравматическим ОА КС III стадии, которым проводилось амбулаторное лечение в клинике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с мая 2022 г. по октябрь 2023 г. Решение о проведении ЛИТ принималось лечащими врачами в соответствии с особенностями клинического случая. Исследуемую группу составил 91 пациент (64 женщины и 27 мужчин, средний возраст — 64,7±12,9 года). Из них 36 пациентам (1-я группа) выполнено однократное, а 55 (2-я группа) — двукратное введение ГлК высокой молекулярной массы (3%, 3 мл, 3000 кДа) с ХС (Гиалуром CS) со средним интервалом 7±2 дня.

Динамику боли в покое и при движении оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–10 см), где 0 — отсутствие боли, а 10 — максимально выраженная боль. Функциональные показатели КС определяли с помощью опросника для оценки повреждения КС и исхода ОА (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score, KOOS), позволяющего регистрировать боль, функцию КС в повседневной деятельности, во время отдыха, занятий спортом и изменение качества жизни. Данные о результатах лечения были получены при осмотре пациентов и заполнении опросников в клинике НИИР им. В.А. Насоновой через 2 нед, 1, 3, 6 и 12 мес после курса ЛИТ.

Критериями включения в исследование являлись: интенсивность боли в КС по ВАШ >4 см на фоне базисной терапии ОА (SYSADOA, НПВП); диагноз посттравматического ОА КС, рентгенологические признаки ОА КС III стадии по классификации Kellgren–Lawrence.

¹«Ромфарм Компании» (Румыния).

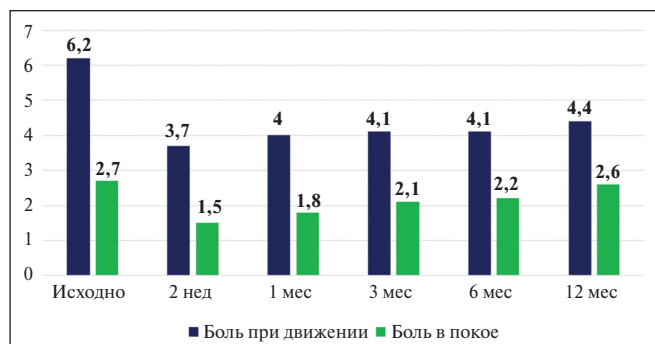


Рис. 1. Динамика боли при движении и в покое по ВАШ у пациентов с посттравматическим ОА КС, см

Fig. 1. Dynamics of pain during movement and at rest according to VAS in patients with post-traumatic knee OA, cm

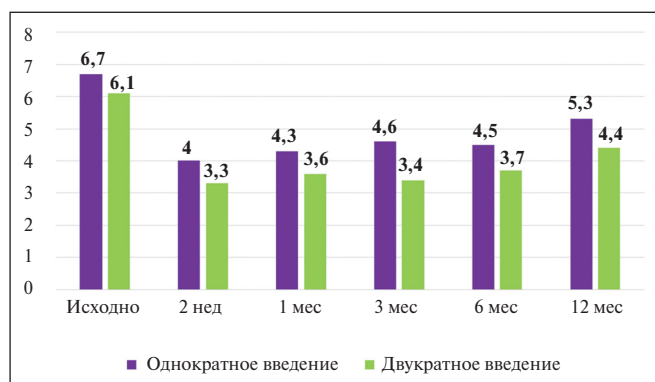


Рис. 3. Динамика боли при движении по ВАШ после однократного и двукратного введения высокомолекулярной ГЛК с ХС у пациентов с посттравматическим ОА КС, см

Fig. 3. Dynamics of pain during movement according to VAS after a single or double injection of high molecular weight HLA with CS in patients with post-traumatic knee OA, cm

Критерии исключения: клинические симптомы синовита КС; предшествующее введение в КС глюкокортикоидов и других препаратов менее чем за 6 мес до настоящего исследования; кожное заболевание в области предполагаемой инъекции; вторичный ОА на фоне инфекционного артрита, системных заболеваний соединительной ткани, генетических и метаболических заболеваний; боль в КС, вызванная другими причинами (синдром Зудека, внутрисуставная опухоль, виллонодулярный синовит).

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 12 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Исследование выполнено в рамках научной темы «Факторы, определяющие развитие хронической боли и ранней стадии посттравматического ОА после повреждения КС». Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им В.А. Насоновой (протокол заседания №23 от 23.11.2022). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. В целом у всех пациентов после ЛИТ высокомолекулярной ГЛК с ХС отмечено существенное и быстрое снижение боли при движении уже через 2 нед. Наиболее

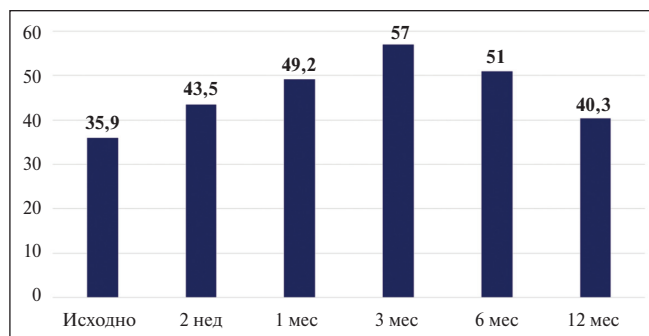


Рис. 2. Динамика счета по KOOS у пациентов с посттравматическим ОА КС

Fig. 2. Dynamics of KOOS score in patients with post-traumatic knee OA

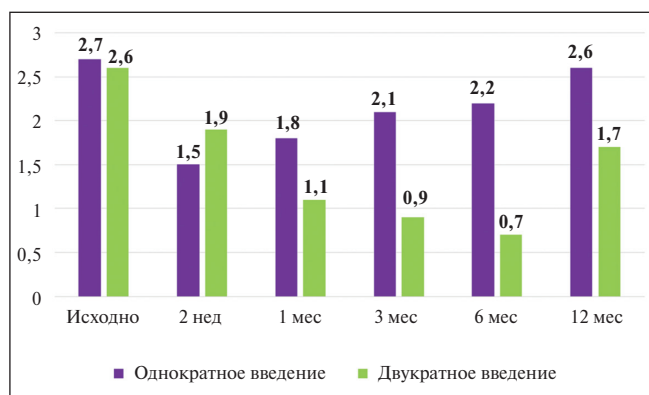


Рис. 4. Динамика боли в покое по ВАШ после однократного и двукратного введения высокомолекулярной ГЛК с ХС у пациентов с посттравматическим ОА КС, см

Fig. 4. Dynamics of pain at rest according to VAS after single or double injection of high molecular weight HLA with CS in patients with post-traumatic knee OA, cm

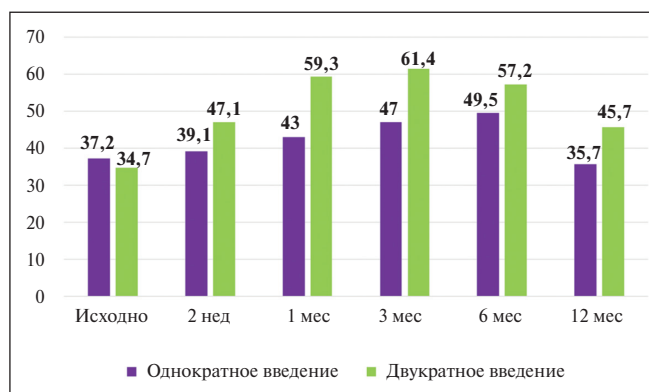


Рис. 5. Динамика счета по KOOS после однократного и двукратного введения высокомолекулярной ГЛК с ХС у пациентов с посттравматическим ОА КС

Fig. 5. Dynamics of KOOS score after single or double injection of high molecular weight HLA with CS in patients with post-traumatic knee OA

выраженное уменьшение боли при движении и в покое наблюдалось через 2 нед и через 1 мес после проведения курса

ЛИТ ГлК с ХС (рис. 1). Однако через 6 и 12 мес интенсивность боли увеличивалась. Функциональное состояние КС по KOOS начинало улучшаться также со 2-й недели наблюдения, и к 3 мес терапии выявлена максимальная положительная динамика (рис. 2). Через 6 мес функция КС постепенно ухудшалась, но оставалась приемлемой, а через 1 год она практически достигала исходного уровня.

Соответствующие показатели в разных группах несколько различались. Максимальное снижение интенсивности боли при движении отмечалось у больных обеих групп уже через 2 нед после курса ЛИТ. Так в 1-й группе в эти сроки боль при движении снизилась на 40,3%, а во 2-й — на 46%. В 1-й группе боль при движении начинала увеличиваться уже через 1 мес и через 12 мес была лишь на 20,9% меньше исходной. Во 2-й группе после максимального снижения боли при движении через 2 нед стойкий эффект наблюдался в течение 3 мес. Незначительное усиление боли отмечено через 6 мес, и через 1 год уровень боли был на 27,9% ниже исходного (рис. 3). При оценке боли в покое в 1-й группе максимальное ее снижение зарегистрировано через 2 нед после курса ЛИТ. Этот эффект сохранялся в течение 1 мес, а затем интенсивность боли постепенно нарастала и через 12 мес практически возвращалась к исходному уровню (в среднем $2,6 \pm 0,6$ см через 12 мес по сравнению $2,7 \pm 0,5$ см исходно). Во 2-й группе отмечалось стойкое снижение интенсивности боли в покое в течение 6 мес с незначительным ее усилением к 12-му месяцу наблюдения (рис. 4). При оценке функционального статуса КС в 1-й группе исходно счет по KOOS составлял $37,2 \pm 8,7$, а во 2-й — $34,7 \pm 10,4$. Максимальное улучшение функции КС в 1-й группе с увеличением счета по KOOS в среднем до $49,5 \pm 14,7$ (на 33%) наблюдалось через 6 мес после ЛИТ, однако через 12 мес функциональный статус оказался несколько хуже исходного (уменьшение на 4,1%). Во 2-й группе максимальный счет по KOOS зарегистрирован уже через 3 мес после ЛИТ ($61,4 \pm 12,7$), что соответствовало увеличению на 43,5% по сравнению с исходным значением. Хороший функциональный статус также зафиксирован через 6 мес после ЛИТ. Через 12 мес счет по KOOS был выше на 24,1% по отношению к исходному (рис. 5).

Положительный ответ на ЛИТ отмечался в обеих группах, однако во 2-й группе он был значительно более стойким.

Никто из пациентов не сообщал о серьезных НР после проведения ЛИТ высокомолекулярной ГлК с ХС. В 1-й группе в первые полгода после окончания исследования тотальное эндопротезирование КС выполнено 16 (44,4%) пациентам, во 2-й группе — 6 (10,9%).

Клиническое наблюдение

Больной Н., 54 лет, в 2001 г. обратился к травматологу после перенесенной спортивной травмы с жалобами на боль 3–4 см по ВАШ и скованность в обоих КС. После выполнения рентгенографии диагностирован двусторонний ОА КС I стадии. Назначена терапия SYSADOA, содержащими глюкозамин и ХС, в суммарной дозе 1000 мг/сут в течение 4 мес. Курс лечения обеспечил практически полное купирование боли и скованности в обоих КС. До 2011 г. пациент самостоятельно периодически

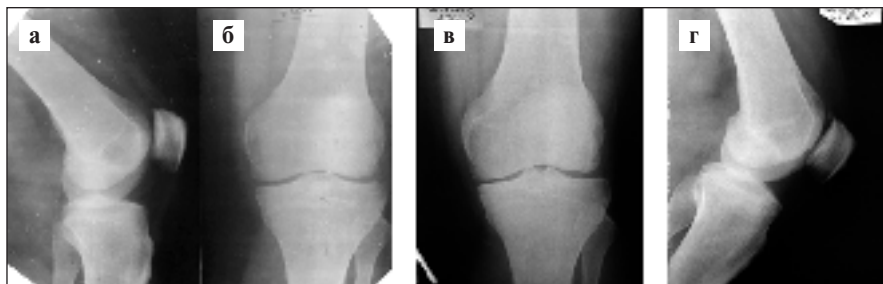


Рис. 6. Рентгенограммы левого (а, б) и правого (в, г) КС (2011 г.)
Fig. 6. X-ray images of the left (a) and right (b, c) knees (year 2011)



Рис. 7. Рентгенограммы правого (а, б) и левого (в, г) КС (2016 г.)
Fig. 7. X-ray images of the right (a, b) and left (c, d) knees (year 2016)

(1 раз в 2 года) использовал указанные препараты при возникновении боли и скованности в КС. Важно отметить, что в 2011 г. индекс массы тела (ИМТ) у пациента составлял $42,37 \text{ кг/м}^2$ при росте 185 см и массе тела 145 кг. В 2011 г. он повторно обратился к травматологу в связи с прогрессированием боли и скованности в обоих КС до 4–5 см по ВАШ. При рентгенографии КС выявлена II стадия ОА (рис. 6, а–г). Помимо препаратов, содержащих глюкозамин и ХС, пациенту была рекомендована ЛИТ с препаратами ГлК однократно в оба КС. После ЛИТ (однократная инъекция 1 раз в год) и перорального приема SYSADOA анальгетический эффект сохранялся до начала 2016 г., когда возникло обострение с увеличением интенсивности боли до 6–7 см по ВАШ, усилением скованности в КС. Проведена контрольная рентгенография КС (рис. 7, а–г). По данным динамического наблюдения отмечено прогрессирование ОА КС. При профилактическом обследовании, которое пациент проходил в этот период, выявлены повышение уровня глюкозы в крови и гликированного гемоглобина, а также артериальная гипертензия. Рекомендованы гипогликемические, гипотензивные препараты,



Рис. 8. Рентгенограммы правого (а, б) и левого (в, г) КС (2023 г.)
Fig. 8. X-rays of the right (a, b) and left (c, d) knees (year 2023)



Рис. 9. Рентгенограммы левого КС (а, б; февраль 2024 г.)
Fig. 9. X-ray images of the left knee (a, b; February 2024)

снижение веса, прием НПВП курсом и при боли, двукратное введение в оба КС ГлК высокой молекулярной массы с ХС (Гиалуром CS) с интервалом в 7 дней 1 раз в год.

После ЛИТ обоих КС пациент отмечал высокий терапевтический эффект со снижением боли по ВАШ до 1 см, при этом он продолжал придерживаться назначенного лечения.

К концу 2016 г. ИМТ составлял уже 29,51 кг/м² (потеря веса — 44 кг). Учитывая высокую эффективность ЛИТ, курсовое введение препарата ГлК с ХС проводили 1 раз в год. В периоды обострения, когда интенсивность боли по ВАШ достигала 4—5 см, больному назначали курсовой прием НПВП с хорошим результатом (уменьшение боли до 1—2 см).

С конца 2016 г. и по 2023 г. на фоне ЛИТ и поддерживающей терапии пациент имел возможность вести активный образ жизни. Однако в начале 2023 г. боль усилилась, периодически возникало заклинивание в правом и левом КС, прием НПВП снижал интенсивность боли лишь на 1—2 см по ВАШ по сравнению с исходным ее значением в 7—8 см. Проведенный курс ЛИТ с использованием ГлК высокой молекулярной массы с ХС не позволил уменьшить интенсивность боли до уровня 2022 г. (1—2 см по ВАШ). Была выполнена рентгенография обоих КС (рис. 8, а—г). Учитывая наличие боли высокой интенсивности, не купирующейся консервативной терапией, наличие сгибательно-разгибательной контрактуры правого и левого КС, рентгенологическую картину ОА КС III стадии с варусной деформацией, больному было предложено хирургическое лечение — тотальное эндопротезирование КС. В период ожидания операции и предоперационной подготовки был назначен курсовой прием НПВП и SYSADOA.

На момент госпитализации в НИИР им. В.А. Насоновой в феврале 2024 г. пациент отмечал низкую эффективность НПВП и SYSADOA. В стационаре сохранялась боль в КС на уровне 8 см по ВАШ в левом и 6 см в правом КС. Выполнено тотальное эндопротезирование левого КС (рис. 9, а, б). В период пребывания в стационаре в контралатеральный сустав введен препарат ГлК с ХС дважды с интервалом в 5 дней для профилактики прогрессирования боли. В раннем послеоперационном периоде проводилась антикоагулянтная, антибактериальная и анальгетическая терапия, реабилитационное лечение. После купирования острой послеоперационной боли и прекращения анальгетической терапии интенсивность боли в неоперированном правом КС составляла 2—3 см по ВАШ (исходно 6—7 см). Операция на правом КС планируется после прохождения курса реабилитации для оперированного левого КС при неэффективности консервативной терапии.

Данный клинический пример демонстрирует высокий потенциал комплексного консервативного лечения и ЛИТ, которые позволяли компенсировать негативные проявления ОА КС на протяжении 23 лет после начала заболевания.

Обсуждение. Полученные нами данные демонстрируют эффективное снижение боли в КС при движении и в покое, а также уменьшение функциональной недостаточности КС, причем на длительный срок, на фоне ЛИТ ГлК с ХС. Хотя максимальный эффект отмечается в первые 2 нед после ЛИТ, у большинства пациентов достигнутое улучшение сохранялось через 1 и 3 мес. Во 2-й группе оцениваемые показатели после достижения минимальных значений наблюдались на протяжении 3—6 мес. В нашем исследовании большое значение имела кратность введения ГлК с ХС (Гиалуром CS). Двукратное введение давало более значимый и пролонгированный положительный результат. Эффективность ГлК при различной кратности ее введения изучали также Т. Blaine и соавт. [21]. В этом исследовании 660 пациентов получили по 5 еженедельных инъекций ГлК (1-я группа), 3 инъекции ГлК и 2 плацебо (ПЛ; 2-я группа), 5 инъекций ПЛ (3-я группа). Изучаемая группа была неоднородна и включала больных с

ОА плечевого сустава, адгезивным капсулитом и синдромом сдавления ротатора плеча (ССРП). Согласно полученным данным, 3 и 5 инъекций ГЛК показали заметное (хотя и небольшое) отличие от ПЛ по уменьшению интенсивности боли после 6 мес наблюдения: она снизилась на 30,9; 27,8 и 23,6 мм ($p < 0,05$) соответственно. Однако отличие оказалось статистически значимым лишь у пациентов с ОА, а у лиц с патологией мягких тканей (ССРП и адгезивный капсулит) динамика этого показателя была незначимой. Интересные данные при сравнении ГЛК различной молекулярной массы и кратности введения были получены нами ранее в крупном исследовании, посвященном оценке эффективности ГЛК с ХС при ОА КС [22]. В этой работе наблюдались 160 пациентов с посттравматическим ОА КС I–III стадии. Все пациенты были разделены на четыре группы: в 1-й группе дважды вводилась низкомолекулярная ГЛК ($n=80$), во 2-й – трижды среднемолекулярная ГЛК ($n=20$), в 3-й – дважды высокомолекулярная ГЛК ($n=30$) и в 4-й – дважды ГЛК с ХС ($n=30$). Эффективность разных препаратов ГЛК у пациентов с I стадией ОА КС была сопоставима. При II стадии улучшение через 1 мес после курса ЛИТ ГЛК отмечено в 53,9% случаев. В группах низкомолекулярной, среднемолекулярной ГЛК и ГЛК с ХС эффект лечения сохранялся в течение 3 мес, а в группе высокомолекулярной ГЛК после 1 мес эффект существенно снижался. Через 3 мес после окончания курса ЛИТ лучшие показатели эффективности зарегистрированы после введения ГЛК с ХС ($p < 0,05$).

Высокий терапевтический потенциал ГЛК подтверждает работа Е.А. Таскиной и соавт. [23], в которой оценивалась

эффективности ГЛК с ХС у 79 пациентов с достоверным диагнозом ОА КС II–III стадии по Kellgren–Lawrence. Средний возраст больных составил $60,3 \pm 8,7$ года. Препарат ГЛК с ХС (Гиалуром CS) вводился в полость сустава однократно. Статистически значимое снижение интенсивности боли и улучшение функции по WOMAC отмечалось уже через 1 нед после введения, эффект сохранялся в течение 6 мес наблюдения. Ни у кого из больных этой группы не отмечалось НР.

Однако далеко не все работы демонстрируют высокую эффективность препаратов ГЛК при ОА КС [14, 20, 24, 25]. Это диктует необходимость проведения широкомасштабных исследований для определения роли ГЛК в лечении ОА КС.

Заключение

- ЛИТ препаратом ГЛК с ХС (Гиалуром CS) является эффективным и безопасным средством в комплексной терапии больных с посттравматическим ОА КС III стадии.
- Двукратное введение ГЛК с ХС с интервалом в 7 дней имеет более высокую эффективность по сравнению с однократным введением и обеспечивает достаточное уменьшение боли и улучшение функции КС на срок до 6 мес при поздних стадиях ОА КС.
- Больным ОА КС III стадии в составе комплексного консервативного лечения показана ЛИТ (2 курса в год с двукратным введением ГЛК с ХС).
- При выраженном снижении эффективности комплексного консервативного лечения необходимо хирургическое лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Загородний НВ и др. Разработка верифицированной шкалы риска остеоартрита на основе кросс-секционного исследования клинико-анамнестических параметров и фармакологического анамнеза пациентов. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2023;16(1):70–79. [Torshin IYu, Lila AM, Zagorodniy NV, et al. Development of a verified osteoarthritis risk scale based on a cross-sectional study of clinical and anamnestic parameters and pharmacological anamnesis of patients. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2023;16(1):70–79. (In Russ.)].
2. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 240 с. [Nasonov EL, editor. Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 240 p.].
3. Whittaker JL, Culvenor AG, Juhl CB, et al. OPTIKNEE 2022: consensus recommendations to optimise knee health after traumatic knee injury to prevent osteoarthritis. *Br J Sports Med*. 2022 Dec;56(24):1393–1405. doi: 10.1136/bjsports-2022-106299. Epub 2022 Nov 15.
4. Peat G, Bergknut C, Frobell R, et al. Population-wide incidence estimates for soft tissue knee injuries presenting to healthcare in southern Sweden: data from the Skene Healthcare Register. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jul 31;16(4):R162. doi: 10.1186/ar4678.
5. Alexandrescu R, O'Brien SJ, Lecky FE. A review of injury epidemiology in the UK and Europe: some methodological considerations in constructing rates. *BMC Public Health*. 2009 Jul 10;9:226. doi: 10.1186/1471-2458-9-226.
6. 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.
7. 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 non-steroidal 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
8. Wu YZ, Huang HT, Ho CJ, et al. Molecular Weight of Hyaluronic Acid Has Major Influence on Its Efficacy and Safety for Viscosupplementation in Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cartilage*. 2021 Dec;13(1_suppl):169S–184S. doi: 10.1177/19476035211021903. Epub 2021 Jun 10.
9. Knudson W, Loeser RF. CD44 and integrin matrix receptors participate in cartilage homeostasis. *Cell Mol Life Sci*. 2002 Jan;59(1):36–44. doi: 10.1007/s00018-002-8403-0.
10. 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 Aug;47(8):1172–8. doi: 10.1093/rheumatology/ken219. Epub 2008 Jun 19.
11. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006 May;33(5):946–50.
12. Хабаров ВН, Бойков ПЯ, Колосов ВА, Иванов ПЛ. 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. Hyaluronan in arthrology. Hyaluronic acid complexes with low molecular weight bioregulators — a new page in the treatment of articular pathologies. Moscow: Advansed so-lyushnz; 2014. 208 p.].
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Blaine T, Moskowitz R, Udell J, et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 May;90(5):970-9. doi: 10.2106/JBJS.F.01116.
22. Бялик ВЕ, Макаров МА, Бялик ЕИ и др. Сравнение эффективности препаратов гиалуроновой кислоты с различной молекулярной массой и в сочетании с хондроитин сульфатом в зависимости от стадии остеоартрита коленного сустава. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):560-569.
- [Bialik VE, Makarov MA, Bialik EI, et al. Comparison of the Effectiveness of Hyaluronic Acid Preparations with Different Molecular Weights and in Combination with Chondroitin Sulfate Depending on the Stage of Osteoarthritis of the Knee Joint. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(5):560-569. (In Russ.)].
23. Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Шаропова ЕП и др. Оценка эффективности и безопасности гиалурома CS у пациентов с остеоартритом коленных суставов (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2018;56(приложение 2):77.
- [Taskina EA, Kashevarova NG, Sharapova EP, et al. Evaluation of efficacy and safety of hyaluromer CS in patients with knee osteoarthritis (preliminary data). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(S2):77. (In Russ.)].
24. 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.
25. Vannabouathong C, Bhandari M, Bedi A, et al. Nonoperative Treatments for Knee Osteoarthritis. *JBJS Rev*. 2018 Jul;6(7):e5. doi: 10.2106/JBJS.RVW.17.00167.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.05.2024/10.07.2024/17.07.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме FURS-2022-0009 (государственное задание №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 was carried out with budget funds for the implementation of the state task, topic FURS-2022-0009 (state task №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.

Бялик Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>

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

Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Бялик В.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Бялик А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5256-7346>

Стадник В.И. <https://orcid.org/0000-0003-4406-0841>