



# Комбинированная терапия гиалуронатом натрия и хондроитина сульфатом при остеоартрите коленного сустава

Л.И. Алексеева<sup>1,2</sup>, Н.Г. Кашеварова<sup>1</sup>, Е.А. Таскина<sup>1</sup>, Е.А. Стребкова<sup>1</sup>, Е.П. Шарапова<sup>1</sup>, С.Г. Аникин<sup>1</sup>, А.М. Лиля<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность внутрисуставной комбинированной терапии гиалуронатом натрия и хондроитина сульфатом натрия (Гиалуром CS) у пациентов с остеоартритом (ОА) коленных суставов.

**Материалы и методы.** В шестимесячном исследовании приняли участие 79 пациентов с первичным ОА коленных суставов II–III стадии, по Келлгрену — Лоуренсу, с интенсивностью боли выше 40 мм по визуальной аналоговой шкале. Средний возраст пациентов составил 60,3 ± 8,7 года, средний индекс массы тела — 29,2 ± 4,7 кг/м<sup>2</sup>, продолжительность болезни — 6 (3–10) лет. Оценку эффективности и безопасности терапии проводили по динамике боли, скованности, функциональной способности суставов, состоянию здоровья пациента, качеству жизни, суточной потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах.

**Результаты.** Исходный показатель боли составил 62 (55–72) мм. После внутрисуставного введения препарата боль в коленных суставах при ходьбе статистически значимо снижалась, и через неделю ее показатель был равен 41 (32–51) мм, через месяц — 28 (20–42) мм, через 3 месяца — 22 (14–37) мм и через 6 месяцев наблюдения — 20 (14–42) мм ( $p < 0,0001$ ). Подобная закономерность была выявлена при определении суммарного функционального индекса оценки коленного сустава: 1125 (899–1540) мм — исходное значение, 821 (556–1119) мм — через неделю, 627 (401–874) мм — через месяц, 554 (310–750) мм — через 3 месяца и 552 (309–837) мм — через 6 месяцев наблюдения ( $p < 0,0001$ ). Эта же закономерность была отмечена и при оценке всех составляющих индекса. Боль: 268 (189–312) мм, 161 (91–206) мм, 121 (63–165) мм, 102 (48–163) мм, 91 (48–171) мм соответственно ( $p < 0,0001$ ); скованность: 101 (59–130) мм, 66 (30–92) мм, 51 (24–68) мм, 41 (18–60) мм и 40 (20–61) мм соответственно ( $p < 0,0001$ ); функциональная недостаточность: 802 (647–1095) мм, 587 (405–798) мм, 457 (277–683) мм, 396 (220–586) мм, 402 (191–638) мм соответственно ( $p < 0,0001$ ). Статистически значимое улучшение качества жизни и общего состояния здоровья тоже отмечали на протяжении всего периода наблюдения: 0,52 (-0,02–0,59) мм и 0,69 (0,59–0,80) мм,  $p < 0,0001$ ; 48 (30–60) мм и 72 (60–80) мм,  $p < 0,0001$ . На фоне терапии снизилась потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов: через неделю от них отказались 39,2% пациентов, через месяц — 72,2%, через 3 месяца — 73,4%, через 6 месяцев — 54,4% пациентов. При оценке эффективности лечения, проводимого пациентом и врачом, «значительное улучшение» и «улучшение» отмечены в большинстве случаев. Неблагоприятные явления, связанные с усилением боли и/или с появлением припухлости коленного сустава, выявлены у 8 (10,1%) пациентов.

**Заключение.** Результаты демонстрируют хороший, длительный симптоматический эффект препарата Гиалуром CS. Отмечено статистически значимое снижение боли, скованности, потребности в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, улучшение качества жизни и функции суставов. Препарат обладает хорошим профилем безопасности и может быть рекомендован для использования в широкой клинической практике.

**Ключевые слова:** остеоартрит коленных суставов, гиалуроновая кислота, хондроитина сульфат.

**Вклад авторов:** Алексеева Л.И. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Кашеварова Н.Г. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, написание текста рукописи; Таскина Е.А. — отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных; Стребкова Е.А., Шарапова Е.П., Аникин С.Г. — отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала; Лиля А.М. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. Исследование выполнено в рамках научной темы № НИОКТР АААА-А19-119021190150-6 «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы». Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Для цитирования:** Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Стребкова Е.А., Шарапова Е.П., Аникин С.Г., Лиля А.М. Комбинированная терапия гиалуронатом натрия и хондроитина сульфатом при остеоартрите коленного сустава. Доктор.Ру. 2021; 20(7): 51–57. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-51-57

Алексеева Людмила Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А; профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>. E-mail: dr.alexseeva@gmail.com

Кашеварова Наталья Гавриловна (автор для переписки) — к. м. н., научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>. E-mail: nat-kash@yandex.ru

Таскина Елена Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 8866-7146. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>. E-mail: braell@mail.ru

Стребкова Екатерина Александровна — к. м. н., научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 3917-1907. <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>. E-mail: ekaterinazlepko@gmail.com

(Окончание на с. 52.)



# Combination Therapy with Sodium Hyaluronate and Chondroitin Sulfate for Knee Osteoarthritis

L.I. Alekseeva<sup>1,2</sup>, N.G. Kashevarova<sup>1</sup>, E.A. Taskina<sup>1</sup>, E.A. Strebkova<sup>1</sup>, E.P. Sharapova<sup>1</sup>, S.G. Anikin<sup>1</sup>, A.M. Lila<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation 115522

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of the Russian Federation Moscow; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

## ABSTRACT

**Study Objective:** To assess the efficiency and safety of intraarticular combination therapy with sodium hyaluronate and chondroitin sulfate (Hyalurom CS) in patients with knee osteoarthritis (OS).

**Materials and Methods.** The 6-month study enrolled 79 patients with primary knee OA stage II–III (Kellgren и Lawrence), with pain intensity of at least 40 mm, using a visual analogue scale. Mean age was 60.3 ± 8.7 years; mean body mass index was 29.2 ± 4.7 kg/m<sup>2</sup>, and duration of disease of 6 (3–10) years. Therapy efficiency and safety were assessed on the basis of pain dynamics, constrained movements, joint functionality, patient health, quality of life, and daily need in non-steroidal anti-inflammatory drugs.

**Study Results.** Initial pain was 62 (55–72) mm. After intraarticular injection of the drug, knee pain was statistically less severe, and in a week, it was 41 (32–51) mm, in a month — 28 (20–42) mm, in 3 months — 22 (14–37) mm, and in 6 months — 20 (14–42) mm ( $p < 0.0001$ ). The same pattern was identified when the total knee functionality points were determined: 1,125 (899–1540) mm — initial value, 821 (556–1119) mm — in a week, 627 (401–874) mm — in a month, 554 (310–750) mm — in 3 months, and 552 (309–837) mm — in 6 months of follow-up ( $p < 0.0001$ ). The same pattern was true for the assessment of all components of the index. Pain: 268 (189–312) mm, 161 (91–206) mm, 121 (63–165) mm, 102 (48–163) mm, 91 (48–171) mm, respectively ( $p < 0.0001$ ); constrained movements: 101 (59–130) mm, 66 (30–92) mm, 51 (24–68) mm, 41 (18–60) mm, 40 (20–61) mm, respectively ( $p < 0.0001$ ); impaired functionality: 802 (647–1095) mm, 587 (405–798) mm, 457 (277–683) mm, 396 (220–586) mm, 402 (191–638) mm, respectively ( $p < 0.0001$ ). Statistically significant improvement in the quality of life and overall health condition was noted throughout the entire follow-up period: 0.52 (-0.02–0.59) mm and 0.69 (0.59–0.80) mm,  $p < 0.0001$ ; 48 (30–60) mm and 72 (60–80) mm,  $p < 0.0001$ . The therapy led to reduction in the need for non-steroidal anti-inflammatory drugs: in a week, they were discontinued by 39.2% of patients; in a month — by 72.2% of patients, in 3 months — 73.4%, and in 6 months — 54.4% of patients. When the therapy efficiency was assessed by the patient and physician, “significant improvement” and “improvement” were recorded in a majority of cases. Adverse events associated with increased pain and/or swollen knee were noted in 8 (10.1%) patients.

**Conclusion.** The results show good long-term effect from Hyalurom CS therapy. We recorded statistically significant reduction in pain, less constrained movements, rarer need in non-steroidal anti-inflammatory drugs, improved quality of life and joint functionality. The drug possesses a good safety profile and can be recommended for wide clinical application.

**Keywords:** knee osteoarthritis, hyaluronic acid, chondroitin sulfate.

**Contributions:** Alekseeva, L.I. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Kashevarova, N.G. — patient selection, examination and management, review of thematic publications, clinical material collection, text of the article; Taskina, E.A. — patient selection, examination and management, clinical material collection, data processing, analysis and interpretation, statistical data processing; Strebkova, E.A., Sharapova, E.P., Anikin, S.G. — patient selection, examination and management, clinical material collection; Lila, A.M. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The study was conducted as a part of scientific project No. R&D AAAA-A19-119021190150-6 “Development of methods for a combination therapy of musculoskeletal disorders”. The study was not supported by any sponsor. The authors are responsible for final manuscript for printing.

**For citation:** Alekseeva L.I., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Strebkova E.A., Sharapova E.P., Anikin S.G., Lila A.M. Combination Therapy with Sodium Hyaluronate and Chondroitin Sulfate for Knee Osteoarthritis. *Doctor.Ru.* 2021; 20(7): 51–57. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-51-57

## ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) является серьезным заболеванием, характеризующимся болевым синдромом в суставах, функциональной недостаточностью, ведущей к клинически значимым изменениям, включая затруднение движений, ухудшение качества жизни, а также более высоким риском летальных исходов [1]. Поражение коленного сустава является наиболее частой локализацией ОА и имеет выраженные клинические проявления. Лечение данной патологии связано с высокими финансовыми затратами [2, 3]. Целью лечения ОА

является уменьшение симптомов и, как следствие, замедление прогрессирования заболевания. К одному из основных медикаментозных методов терапии ОА коленного сустава (ОАКС) относятся внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты (ГиК), которые широко и успешно используются в реальной клинической практике [4, 5]. Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism, EULAR), Европейское общество по изучению клинических и экономических аспектов ОА и остеопороза (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis,

Шарапова Евгения Павловна — к. м. н., научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 9994-0234. <https://orcid.org/0000-0003-4242-8278>. E-mail: 2116i@mail.ru

Аникин Сергей Германович — к. м. н., старший научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 8436-5749. <https://orcid.org/0000-0001-5643-3196>. e-mail: artos2000@yandex.ru

Лила Александр Михайлович — д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А; заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7287-8555. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>. E-mail: amlila@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 51.)

Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO), а также Ассоциация ревматологов России рекомендуют использовать препараты, в состав которых входит ГиК, в качестве одного из основных методов лечения ОАКС.

При внутрисуставном введении экзогенная ГиК способна компенсировать уменьшение концентрации эндогенной ГиК, которое наблюдают во время развития ОА. ГиК восстанавливает упругие и вязкие свойства синовиальной жидкости [6]. Существует более 80 препаратов ГиК, которые различаются по многим характеристикам, в том числе по происхождению (животное или полученное путем биоферментации), средней молекулярной массе (500–6000 кДа) и молекулярной структуре (линейная, сшитая и сочетание обеих), методу сшивания, концентрации (0,8–30 мг/мл), объему инъекции (0,5–6,0 мл) и дозировке. Некоторые из препаратов включают различные концентрации добавок, такие как маннитол и сорбит. В состав других входит хондроитина сульфат (ХС) — один из природных гликозаминогликанов (ГАГ), важный компонент внеклеточного матрикса и наиболее часто встречающийся ГАГ в агрегановой молекуле хряща. ХС уменьшает боль и воспаление при ОА, а также способен замедлять прогрессирование заболевания [7–9]. Он выступает агентом сшивания молекул ГиК, что увеличивает массу молекулы до 3 млн Да, а повышение ее вязкости, в свою очередь, способствует более длительному лечебному эффекту и улучшению свойств синовиальной жидкости [10].

Комбинированное использование гиалуроната натрия и ХС в виде единой инъекционной формы при лечении остеохондральных дефектов может привести к синергическому эффекту, который способствует восстановлению хрящевой ткани и создает условия для образования новой [11, 12].

Помимо экспериментальных данных, в ряде работ продемонстрированы хорошая эффективность и безопасность терапии у пациентов с ОАКС [13–16].

Учитывая немногочисленность публикаций, а также подтвержденное успешное использование данной комбинированной терапии при ОАКС, мы провели собственное проспективное исследование, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности однократного внутрисуставного введения препарата Гиалуром CS производства Rompharm Company — комбинации гиалуроната натрия в дозе 60 мг/3 мл и ХС натрия в дозе 90 мг/3 мл у пациентов с ОАКС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 79 пациентов с ОАКС, находившихся на амбулаторном лечении. Среди них было 64 (81,0%) женщины и 15 (19,0%) мужчин, средний возраст которых составил  $60,3 \pm 8,7$  года (от 42 до 75 лет), ИМТ —  $29,2 \pm 4,7$  кг/м<sup>2</sup>, продолжительность болезни — 6 (3–10) лет (от 0,5 года до 26 лет).

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины, подписавшие информированное согласие, с первичным тибioфemorальным ОАКС, согласно критериям Американской коллегии ревматологов 1986 года, в возрасте 40–75 лет, с болью при ходьбе выше 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), II или III рентгенологической стадии, по Келлгрону — Лоуренсу, имевшие необходимость принимать НПВП не менее 30 дней в предшествовавшие исследованию 3 месяца.

Критерии исключения были общепринятые: боль при ходьбе в анализируемом суставе менее 40 мм по ВАШ; рентгенологическое поражение коленного сустава I или IV стадии, по Келлгрону — Лоуренсу; клинические призна-

ки синовита коленного сустава (наличие выпота в суставе и местной гипертермии); остеонекроз мыщелков бедренной/большеберцовой кости; оперативное вмешательство на анализируемом суставе; травма коленного сустава, произошедшая не менее чем за 3 месяца до начала исследования; аксиальная деформация (варусная или вальгусная) > 15° на R-снимках; клинические признаки боковой или переднезадней нестабильности коленного сустава; прием симптоматических препаратов замедленного действия в последние 3 месяца перед началом исследования; внутрисуставные инъекции (глюкокортикоиды, препараты ГиК, PRP-терапия и пр.) в последние 6 месяцев перед началом исследования; вторичный ОАКС; острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 6 месяцев, а также другие тяжелые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли бы повлиять на результаты испытания или безопасность пациента; наличие иных ревматических заболеваний (в том числе ревматоидного артрита, системной красной волчанки и т.д.); кожные заболевания в проекции предполагаемой точки внутрисуставной инъекции; участие в другом клиническом исследовании; ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup>; беременность и период лактации; известная гиперчувствительность к компонентам изучаемого препарата; отсутствие письменного согласия на участие пациента в исследовании.

Длительность исследования составила 6 месяцев, включая 5 визитов: В0 и В1 — визиты скрининга и начало терапии (могли совпадать по дате), В2 — через неделю, В3 — через месяц, В4 — через 3 месяца, В5 — через 6 месяцев. Всем пациентам вводили препарат Гиалуром CS 3,0 внутрисуставно однократно в тот коленный сустав, в котором боль была сильнее. Перед введением препарата пациентам проводили УЗИ коленного сустава для исключения синовита.

Чтобы определить эффективность терапии, оценивали: интенсивность боли в коленном суставе при ходьбе и общее состояние здоровья с помощью ВАШ; время наступления эффекта; боль, скованность и функциональную недостаточность с помощью индекса оценки остеоартрита Университетов Западного Онтарио и Макмастера — WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index); качество жизни с помощью стандартизированного теста EQ-5D, разработанного The EuroQol Group; потребность в приеме НПВП; безопасность. Эффект терапии также оценивали врач и пациент, используя такие характеристики, как «значительное улучшение», «улучшение», «отсутствие эффекта» и «ухудшение».

Статистическую обработку осуществляли с использованием общепринятых статистических методик. Статистический анализ проводили в популяции всех пациентов, подлежащих лечению (intention-to-treat, ИТТ-популяция), и в популяции пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом (per protocol, РР-популяция). В ИТТ-популяцию вошли 79 пациентов, в РР — 79. Выбывших из исследования пациентов не было. Поскольку результаты для ИТТ- и РР-популяций не различались, ниже приведены данные анализа ИТТ-популяции. Проведены анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова — Смирнова, Шапиро — Уилка, а также частотный анализ. Использованы методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы, интерквартильного размаха [25-й; 75-й перцентили], параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (T-критерий Вилкоксона,  $\chi^2$ ) критерии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У 54 (68,4%) больных выявили II стадию ОАКС, у 25 (31,6%) — III стадию, по Келлгрэну — Лоуренсу. У 76% пациентов с ОА были зарегистрированы от 1 до 4 сопутствующих заболеваний. Наиболее часто встречались следующие: гипертоническая болезнь — в 55,0% случаев, заболевания ЖКТ — в 18,3% случаев, ИБС — у 13,3% пациентов, заболевания щитовидной железы — у 10,0%, СД 2 типа — у 6,7% пациентов. Все пациенты до включения в исследование принимали НПВП, длительность приема составила от 1 до 3 месяцев.

После внутрисуставного введения комбинированного препарата гиалуроната натрия и ХС отмечалось статистически значимое снижение боли в коленных суставах при ходьбе: 62 (55–72) мм — исходный показатель, 41 (32–51) мм — через неделю, 28 (20–42) мм — через месяц, 22 (14–37) мм — через 3 месяца и 20 (14–42) мм — через 6 месяцев наблюдения ( $p < 0,0001$ ), что говорит о хорошем и длительном симптоматическом эффекте препарата (рис. 1).

Подобные результаты были выявлены и при оценке показателей индекса WOMAC. Боль: 268 (189–312) мм, 161 (91–

Рис. 1. Динамика интенсивности боли в коленных суставах, по визуальной аналоговой шкале.

Примечание:  $p < 0,05$

Fig. 1. Dynamics of knee pain intensity (visual analogue scale).

Note:  $p < 0.05$

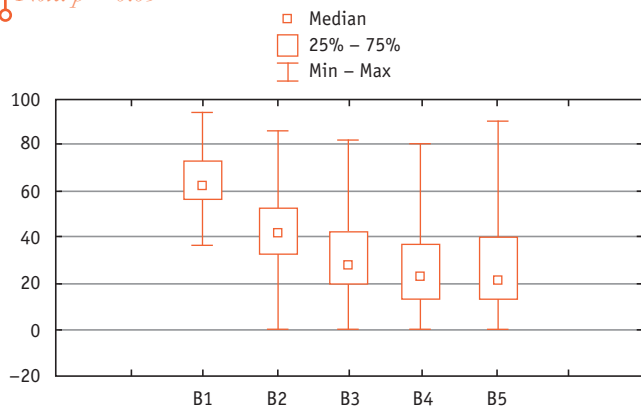
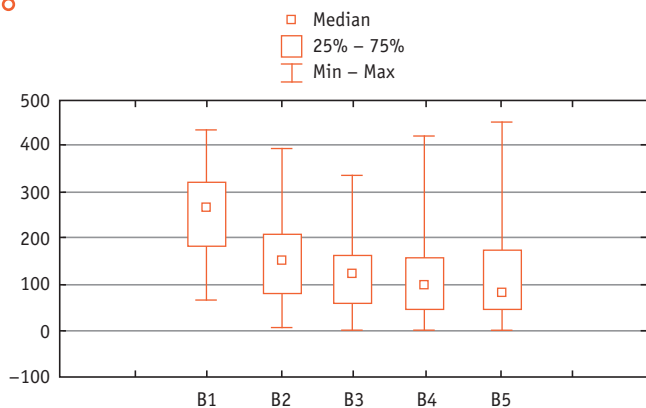


Рис. 2. Динамика боли по индексу оценки остеоартрита Университетов Западного Онтарио и Макмастера, WOMAC (мм).

Примечание:  $p < 0,05$

Fig. 2. Dynamics of pain intensity according to the Western Ontario and McMaster Universities Scale (WOMAC) (mm).

Note:  $p < 0.05$



206) мм, 121 (63–165) мм, 102 (48–163) мм, 91 (48–171) мм,  $p < 0,0001$ ; скованность: 101 (59–130) мм, 66 (30–92) мм, 51 (24–68) мм, 41 (18–60) мм и 40 (20–61) мм,  $p < 0,0001$ ; функциональная недостаточность: 802 (647–1095) мм, 587 (405–798) мм, 457 (277–683) мм, 396 (220–586) мм, 402 (191–638) мм,  $p < 0,0001$ ; сумма: 1125 (899–1540) мм, 821 (556–1119) мм, 627 (401–874) мм, 554 (310–750) мм и 552 (309–837) мм,  $p < 0,0001$ . Высокая эффективность терапии отмечена на рисунках 2–6.

Рис. 3. Динамика скованности по индексу оценки остеоартрита Университетов Западного Онтарио и Макмастера, WOMAC (мм).

Примечание:  $p < 0,05$

Fig. 3. Dynamics of constrained movements according to the Western Ontario and McMaster Universities Scale (WOMAC) (mm).

Note:  $p < 0.05$

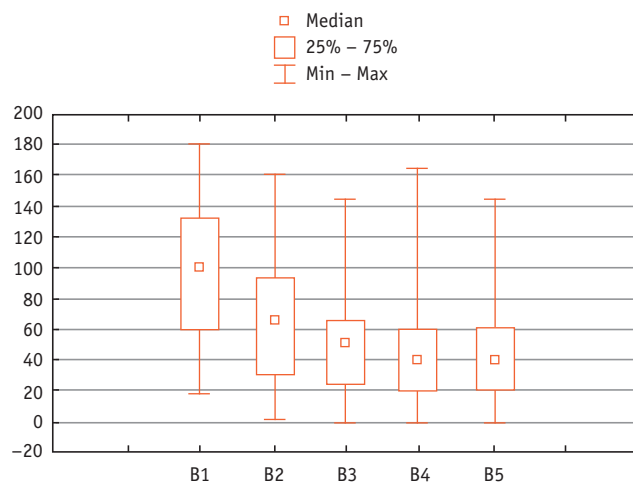
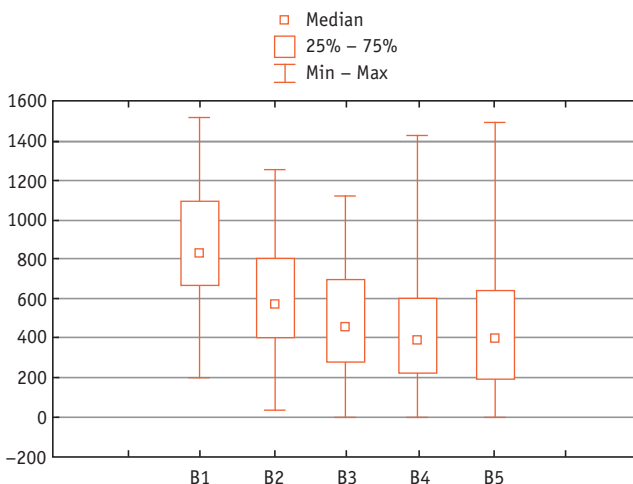


Рис. 4. Динамика функциональной недостаточности по индексу оценки остеоартрита Университетов Западного Онтарио и Макмастера, WOMAC (мм).

Примечание:  $p < 0,05$

Fig. 4. Dynamics of impaired functionality according to the Western Ontario and McMaster Universities Scale (WOMAC) (mm).

Note:  $p < 0.05$



Оценка качества жизни, по EQ-5D, выявила статистически значимое улучшение в течение первых 3 месяцев наблюдения, в дальнейшем была отмечена стабилизация показателей, сохранившаяся до конца исследования: B1 — 0,52 (-0,02–0,59), B2 — 0,59 (0,52–0,69), B3 — 0,66 (0,59–0,73), B4 — 0,73 (0,59–0,78), B5 — 0,69 (0,59–0,80) (рис. 6).

Подобные результаты были выявлены и при оценке общего состояния здоровья, по ВАШ: B1 — 48 (30–60), B2 — 60

Рис. 5 Динамика суммарного индекса оценки остеоартрита Университетов Западного Онтарио и Макмастера, WOMAC (мм).

Примечание:  $p < 0,05$

Fig. 5. Dynamics of the total osteoarthritis index according to the Western Ontario and McMaster Universities Scale (WOMAC) (mm).

Note:  $p < 0.05$

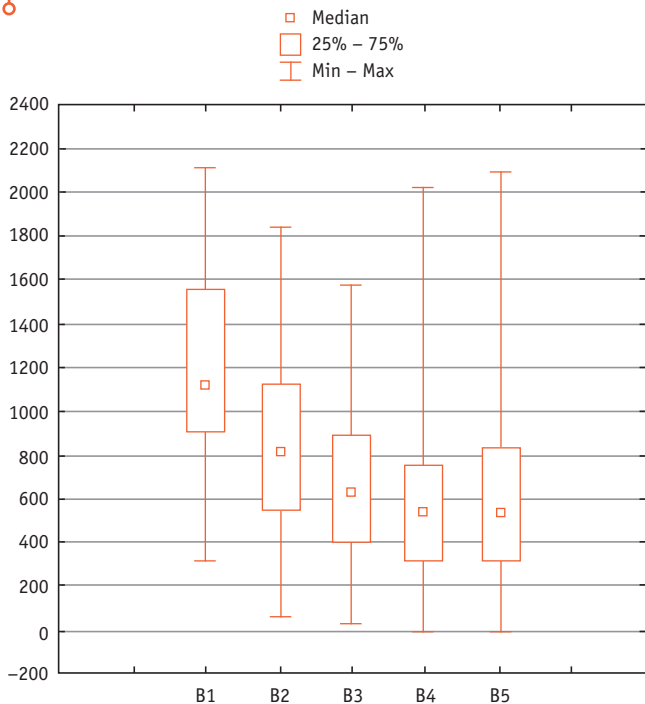
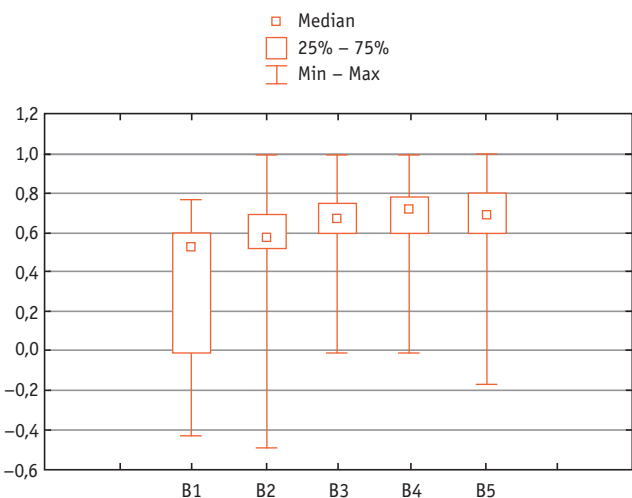


Рис. 6. Динамика качества жизни, по EQ-5D.

Примечание:  $p < 0,005$

Fig. 6. Dynamics of the quality of life (EQ-5D).

Note:  $p < 0.005$



(52–70), B3 — 70 (62–78), B4 — 73 (66–82), B5 — 72 (60–80) мм ( $p < 0,00001$ ) (рис. 7).

Самый быстрый эффект от лечения зафиксирован через день после инъекции, а максимальный период составил 38 дней. На фоне лечения у пациентов уменьшилась потребность в НПВП: в начале терапии почти все пациенты принимали данные препараты (96,2%), через неделю — 60,8%, через месяц — 27,8%, через 3 месяца — 26,6% больных. Через 6 месяцев некоторые пациенты, отменившие в ходе терапии прием НПВП, снова вернулись к их использованию, однако более чем у 50% наблюдали выраженную положительную динамику от терапии, и в обезболивании не было необходимости. На фоне терапии у пациентов сохранялись длительный симптоматический и противовоспалительный эффекты, а также длительный эффект после приема препарата (рис. 8).

Оценка эффективности терапии, по мнению врача и пациента, продемонстрировала следующие результаты: «значительное улучшение» и «улучшение» через неделю было у 65,8% пациентов, через месяц — у 92,3%, через 3 месяца — у 89,8%, через 6 месяцев — у 75,8%. Отсутствие эффекта и ухудшение отмечали в единичных случаях, преимущественно в конце периода наблюдения (рис. 9).

Неблагоприятные явления выявлены у 8 (10,1%) пациентов: у 5 были боль и припухлость в месте инъекции через

Рис. 7. Оценка состояния здоровья, по визуальной аналоговой шкале.

Примечание:  $p < 0,0001$  между визитами

Fig. 7. Health (visual analogue scale).

Note:  $p < 0.0001$  between visits

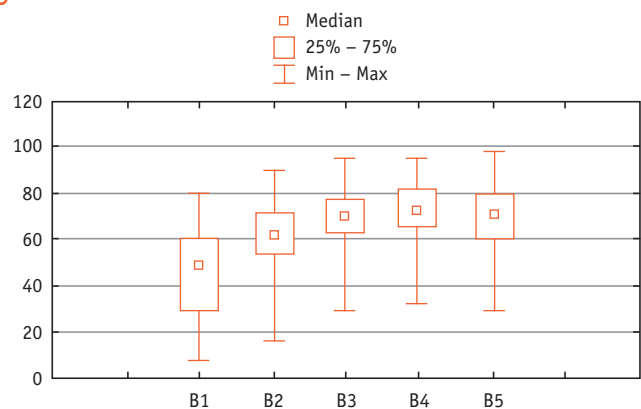


Рис. 8. Потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах

Fig. 8. Need in non-steroidal anti-inflammatory drugs

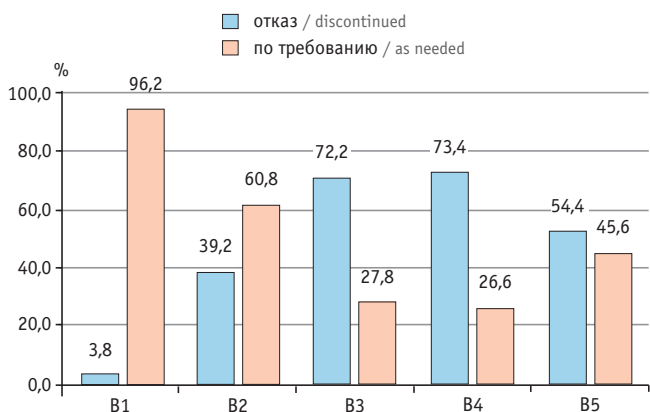
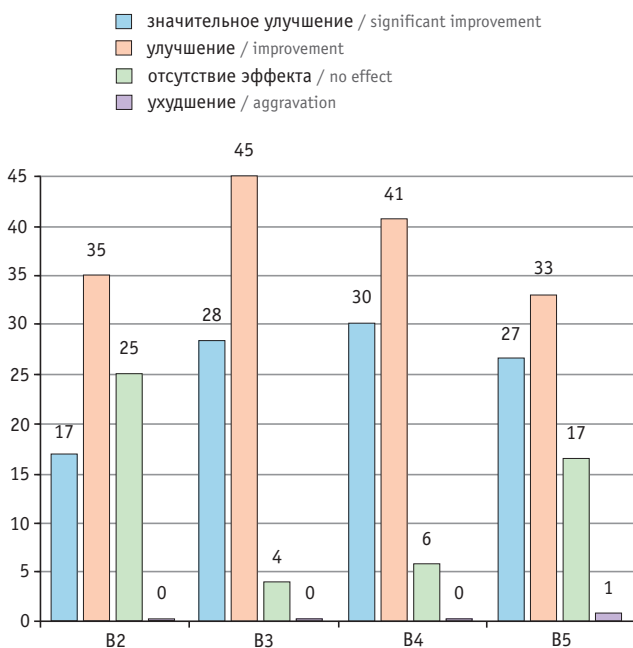


Рис. 9. Эффективность лечения, по мнению врача и пациента

Fig. 9. Therapy efficiency, according to patient and physician



6 часов после введения препарата, у 2 — боль и «распирание» в коленном суставе через 4 и 6 часов после введения препарата, у 1 наблюдали припухлость и сильную боль в суставе при движении через 9 часов после инъекции. Все неблагоприятные явления были несерьезными, прошли самостоятельно или после приема НПВП.

Таким образом, на фоне однократной инъекции комбинированного препарата гиалуроната натрия и ХС натрия у пациентов с ОАКС статистически значимо снижались боль, скованность, потребность в НПВП, улучшались качество жизни и функция суставов. Результаты свидетельствуют о хорошем профиле безопасности и стойком эффекте после приема препарата.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании продемонстрированы высокая эффективность и безопасность комбинированного препарата Гиалуром CS при лечении пациентов с ОАКС. Наши данные согласуются с результатами других исследований, изучавших подобную терапию. В работе E. Maheu и соавт. у больных с ОАКС после трех инъекций (раз в неделю) препарата, содержащего ГиК и ХС, выявлено выраженное уменьшение боли через 12 недель наблюдения, 60% больных отметили улучшение состояния более чем на 50% [13]. Y. Henrotin и соавт. при лечении 30 пациентов с ОАКС тремя внутрисуставными инъекциями препарата ГиК и ХС в той же дозе продемонстрировали значимое снижение интенсивности боли на протяжении всего периода наблюдения. При проведении линейной регрессии наиболее выражен-

ные изменения по сравнению с исходными ( $71,3 \pm 14,71$  мм) были выявлены через 6 ( $31,3 \pm 23,76$  мм,  $p = 0,0008$ ) и 12 ( $35,2 \pm 24,59$ ,  $p = 0,0042$ ) недель наблюдения. Похожие результаты были получены и при оценке индекса Лекена. Наиболее значимые изменения по сравнению с исходными были отмечены также на 6-й и 12-й неделях наблюдения:  $11,88 \pm 2,96$  против  $8,21 \pm 3,05$  ( $p = 0,0031$ ) и  $11,88 \pm 2,96$  против  $8,48 \pm 3,48$  ( $p = 0,0012$ ) соответственно. Клинический ответ, который оценивали по критериям OARSI/OMERACT (Osteoarthritis Research Society International/Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials), наблюдали у 23 пациентов (79,3%) через 6 недель и у 22 (73,3%) через 12 недель наблюдения. Подавляющее число пациентов (69%) были удовлетворены лечением [15]. В исследовании F. Rivera и соавт. при участии 112 пациентов с ОАКС после 3-х внутрисуставных инъекций ГиК и ХС отмечали значимое снижение боли по индексу WOMAC: с  $52,1$  (26–86) до  $20,5$  (0–80) через 6 месяцев наблюдения ( $p < 0,0001$ ). Около 80% исследователей заявили об удовлетворительном и хорошем результатах внутрисуставного введения комбинации гиалуроната натрия и ХС: боль снижалась на 77%, подвижность суставов улучшалась на 78%, потребление анальгетиков снижалось на 74% [16].

В нашем исследовании после внутрисуставного введения препарата тоже наблюдали выраженное статистически значимое улучшение показателей в течение 3 месяцев наблюдения, в дальнейшем отмечали стабилизацию эффекта в течение 6 месяцев. Результаты согласуются с выводами метаанализа, проведенного R. Vannigi и соавт., в котором продемонстрировано постепенное нарастание эффекта ГиК к 4-й неделе, достижение пика через 8 недель и сохранение действия на протяжении 6 месяцев [17].

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность комбинированного препарата ГиК и ХС в лечении пациентов с ОАКС. В работе отмечены значимые изменения всех оцениваемых показателей, кроме того, эффект от однократной инъекции препарата сохранялся в течение 6 месяцев наблюдения, что говорит о хорошем длительном эффекте, а низкий процент пациентов с нежелательными явлениями и отсутствие системных нежелательных явлений, наблюдаемых после применения как глюкокортикоидов, так и пероральных анальгетиков и НПВП, лишний раз подтверждает безопасность препарата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о хорошем и длительном симптоматическом эффекте комбинированного препарата Гиалуром CS, содержащего гиалуронат натрия в дозе 60 мг/3 мл и ХС в дозе 90 мг/3 мл. На фоне терапии у пациентов статистически значимо снижались боль, скованность, потребность в НПВП, улучшались качество жизни и функция суставов. Исследование показало, что препарат обладает хорошим профилем безопасности и может быть рекомендован для использования в широкой клинической практике.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2019; 30: 3–44. DOI: 10.1007/s00198-018-4704-5
2. Beaudart C., Biver E., Bruyère O. et al. Quality of life assessment in musculo-skeletal health. *Aging Clin. Exp. Res.* 2018; 30(5): 413–8. DOI: 10.1007/s40520-017-0794-8

3. Vos T., Allen C., Arora M. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016; 388(10053): 1545–602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6
4. Legré-Boyer V. Viscosupplementation: techniques, indications, results. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2015; 101(1 Suppl): S101–8. DOI: 10.1016/j.otsr.2014.07.027

5. Алексеева Л.И., Наумов А.В. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации) // Доктор.Ру. 2017. № 5 (134). С. 51–69. [Alekseyeva L.I., Naumov A.V. Management of Comorbid Osteoarthritis: Clinical Recommendations for General Practitioners. Doctor.Ru. 2017; 5(134): 51–69. (in Russian)]
6. Altman R.D., Manjoo A., Fierlinger A. et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015; 16: 321. DOI: 10.1186/s12891-015-0775-z
7. Berenbaum F., Grifka J., Cazzaniga S. et al. A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71(9): 1454–60. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200972
8. Michel B. A., Stucki G., Frey D. et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(3): 779–86. DOI: 10.1002/art.20867
9. Uebelhart D., Malaise M., Marcolongo R. et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004; 12(4): 269–76. DOI: 10.1016/j.joca.2004.01.004
10. Kosinska M.K., Ludwig T.E., Liebisch G. et al. Articular Joint Lubricants during Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis Display Altered Levels and Molecular Species. *PLoS ONE.* 2015; 10(5): e0125192. DOI: 10.1371/journal.pone.0125192
11. Gonçalves G., Melo E.G., Gomes M.G. et al. Effects of chondroitin sulfate and sodium hyaluronate on chondrocytes and extracellular matrix of articular cartilage in dogs with degenerative joint disease. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2008; 60(1): 93–102. DOI: 10.1590/S0102-09352008000100014
12. Tosun H.B., Gürger M., Gümüştas S.A. et al. The effect of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate combined solution on cartilage formation in osteochondral defects of the rabbit knee: an experimental study. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2017; 13: 523–32. DOI: 10.2147/TCRM.S133635
13. Maheu E., Zaim M., Appelboom T. et al. Evaluation of intra articular injections of hyaluronic acid and chondroitine sulfate for knee arthritis treatment: a multicentric pilot study with 3 monts follow-up. *National rheumatology meeting 2010 (Société Française de Rhumatologie).*
14. Tosun H.B., Gumustas S., Agir I. et al. Comparison of the effects of sodium hyaluronate-chondroitin sulphate and corticosteroid in the treatment of lateral epicondylitis: a prospective randomized trial. *J. Orthop. Sci.* 2015; 20 (5): 837–43. DOI: 10.1007/s00776-015-0747-z
15. Henrotin Y., Hauzeur J.-P., Bruel P. et al. Intra-articular use of a medical device composed of hyaluronic acid and chondroitin sulfate (Structovial CS): effects on clinical, ultrasonographic and biological parameters. *BMC Res. Notes.* 2012; 5: 407. DOI: 10.1186/1756-0500-5-407
16. Rivera F., Bertignone L., Grandi G. et al. Effectiveness of intra-articular injections of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study. *J. Orthop. Traumatol.* 2016; 17(1): 27–33. DOI: 10.1007/s10195-015-0388-1
17. Bannuru R.R., Natov N.S., Obadan I.E. et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(12): 1704–11. DOI: 10.1002/art.24925 ■

Поступила / Received: 12.04.2021

Принята к публикации / Accepted: 23.06.2021