

Применение препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленных суставов

С.Г. Аникин, Л.И. Алексеева

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Сергей Германович Аникин
artos2000@yandex.ru

Contact: Sergey Germanovich Anikin
artos2000@yandex.ru

Поступила 18.03.13

Остеоартроз (ОА) — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава [1]. Частота ОА коленных суставов составляет 10% среди лиц в возрасте старше 55 лет, причем у 1/4 из них заболевание характеризуется частыми обострениями и выраженной клинической симптоматикой [2].

Являясь хроническим заболеванием, ОА требует длительной, или, правильнее сказать, пожизненной терапии. Назначение анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК) уменьшает боль, улучшает показатели функциональной активности и качества жизни. Однако их применение нередко сопровождается неблагоприятными реакциями, частота которых нарастает при увеличении дозы и продолжительности лечения. Кроме того, при ОА они не обладают структурно-модифицирующими свойствами. Разработка и внедрение в клиническую практику препаратов медленного действия (ПМД, в английской номенклатуре — SYSADOA) были восприняты с большим энтузиазмом, поскольку казалось, что они способны решить если не все, то по крайней мере значительную часть проблем, свойственных «традиционным» лекарственным средствам. Дальнейшие исследования показали, что большинство ПМД обладают умеренным или незначительным симптоматическим эффектом и хорошей переносимостью. Частота возникновения неблагоприятных реакций при использовании ПМД крайне мала, а клиническая значимость их невелика, что в конечном итоге и определило широкое применение ПМД, особенно в старших возрастных группах и среди пациентов с высокой степенью коморбидности и возрастными изменениями функций внутренних органов.

Среди ПМД заметное место занимают препараты гиалуроновой кислоты (ГНК). Она представляет собой крупные полисахаридные молекулы, состоящие из остатков D-гиалуроновой кислоты и D-N-ацетилглюкозамина, соединенных поочередно β-1,4- и β-1,3-гликозидными связями. Обладая высокими вязкоэластическими свойствами, ГНК в суставе играет роль лубриканта и ве-

щества, поглощающего ударное воздействие при механической нагрузке. Известно, что развитие воспаления сопровождается снижением концентрации ГНК в синовиальной жидкости на 30–50%, что нарушает нормальную биомеханику сустава [3]. Внутрисуставное введение ГНК направлено на восстановление ее нормальной концентрации и стимуляцию ее эндогенного синтеза [4]. В литературе также имеются указания на анальгетический, противовоспалительный и, возможно, хондропротективный эффект ГНК. Покрывая поверхность хряща, молекулы ГНК проникают и в более глубокие слои хрящевого матрикса, оказывая протективное и регулирующее влияние на различные физиологические и патогенетические процессы в хрящевой ткани [5]. Помимо влияния на выработку эндогенной ГНК, введение экзогенной ГНК стимулирует синтез гликозаминогликана и хондроитин сульфата [6], а также предотвращает их потерю хрящевым матриксом [5]. Взаимодействуя с клеточным рецептором CD44 на поверхности хондроцитов, ГНК оказывает влияние на пролиферацию и функциональную активность последних [7–9]. В эксперименте ГНК оказывала протективное действие на хрящ, предотвращая потерю его матрикса и уменьшая площадь его повреждений. Ряд авторов отмечали стабилизацию числа хондроцитов и улучшение их морфологических показателей [10–15].

В некоторых исследованиях было выявлено иммуномодулирующее действие ГНК, направленное на подавление функциональной активности лимфоцитов и макрофагов. Так, введение ГНК снижало их подвижность, пролиферацию и фагоцитарную активность [16–19], а также предотвращало проникновение воспалительных клеток в полость сустава. В экспериментальных исследованиях было обнаружено, что применение ГНК снижает в суставе уровень ряда провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкина 1β, лейкотриенов, простагландинов и некоторых матриксных металлопротеиназ (ММП), играющих важную роль в процессах деградациии хрящевой ткани [20–22]. Отмечалось, что ГНК с большой молекулярной массой способна стимулировать синтез ингибиторов ММП [23].

В экспериментальных исследованиях был выявлен антиноцицептивный эффект

ГНК. Известно, что по мере прогрессирования ОА появляется повышенная возбудимость болевых рецепторов. Было показано, что ГНК снижала возбудимость нервных окончаний в тканях сустава более чем наполовину [24, 25]. Считается, что анальгетический эффект ГНК может быть связан с подавлением синтеза простагландина E₂, оксида азота, влиянием на систему брадикинина и косвенным воздействием на субстанцию Р [26, 27].

Следует отметить, что большинство описанных выше механизмов было выявлено в исследованиях *in vitro*, а также при моделировании патологических процессов у животных, что не всегда имеет прямую корреляцию с патологическим процессом в целостном организме (*in vivo*), в частности у человека. Это обусловлено влиянием дополнительных факторов, связанных с самыми разными аспектами функционирования организма человека, методикой внутрисуставного введения и особенностями применения препаратов ГНК.

Как и всей группе ПМД, ГНК свойственны медленное развитие эффекта и относительно длительное последствие после прекращения лечения.

Симптоматическое действие гиалуроновой кислоты

За последние годы было выполнено большое число оригинальных исследований и метаанализов, в которых активно изучалось влияние ГНК на боль и функциональный статус у пациентов с ОА. В одном из первых метаанализов, выполненном в 2003 г., G.H. Lo и соавт. [28] оценили размер эффекта ГНК при ОА коленных суставов. Согласно общепринятому подходу уровень эффекта 0,2 соответствует низкому значению, 0,5 — среднему, а 0,8 и выше говорит о выраженном эффекте. При анализе 22 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) размер эффекта достигал 0,32 (95% доверительный интервал — ДИ — 0,17–0,47). Однако, как и в большинстве других аналогичных работ, авторы отметили высокую гетерогенность результатов исследований, входящих в метаанализ ($p < 0,001$). При исключении выступающих крайних значений сила эффекта уменьшилась до небольшого уровня и составила 0,19 (95% ДИ 0,10–0,27).

Значимый симптоматический эффект ГНК при ОА коленных суставов был выявлен в метаанализе C.T. Wang и соавт. [29], хотя авторы тоже указывали на высокую гетерогенность результатов. При этом они подчеркнули важность использования исследований высокого уровня доказательности, поскольку, например, одинарные слепые исследования или работы, выполненные в одном центре, могут завышать реальные данные.

A. Modawal и соавт. [30] провели метаанализ 12 двойных слепых плацебоконтролируемых РКИ (РПКИ) эффективности внутрисуставного введения ГНК при ОА коленных суставов. Для оценки боли использовалась 100-миллиметровая визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Следует заметить, что при ОА клинически значимым обычно считается уменьшение боли по ВАШ не менее чем на 15 мм. В данном исследовании различие динамики боли между группой ГНК и плацебо (ПЛ) на 1-й неделе после введения ГНК было клинически не значимым — 4,4 (95% ДИ 1,1–7,2) мм, однако к 5–7-й неделе оно достигало 17,7 (7,5–28) мм и к 8–12-й неделе — 18,1 (95% ДИ 6,3–29,9) мм. С 15-й по 22-ю неделю наблюдения различие по этому показателю уменьшалось до 4,4 мм (95% ДИ от -15,3 до

24,1), при этом гетерогенность результатов в исследовании тоже была достаточно высокой.

В некоторых работах авторы не получили подтверждения симптоматического эффекта внутрисуставного введения ГНК. Так, в метаанализе, выполненном J. Attich и соавт. [31], отмечалось лишь незначительное снижение боли в исследуемом суставе, в том числе и во время ходьбы: -3,8 мм (95% ДИ от -9,1 до 1,4 мм) после 2–6-й недели, 4,3 мм (95% ДИ от -7,6 до -0,9 мм) после 10–14-й и 7,1 мм (95% ДИ от -11,8 до -2,4 мм) после 22–30-й недели наблюдения.

Интересная работа была выполнена V. Strand и соавт. [32], которые осуществили интегрированный анализ пяти двойных слепых РКИ эффективности внутрисуставного введения ГНК в коленные суставы. В общей сложности в них было включено 1155 больных ОА, 619 из которых получали ГНК, 536 — ПЛ. Средний возраст пациентов составил 61 год, а длительность наблюдения >3 мес. Несомненными достоинствами этого исследования было использование препарата одного производителя и доступ авторов к индивидуальным картам больных (CRF), что позволило существенно снизить гетерогенность данных и провести максимально полный анализ полученных результатов.

Интегрированный анализ в группе ГНК выявил значительно более выраженное снижение индекса Лекена, чем в группе ПЛ (соответственно на 2,68 и на 2,0; $p < 0,001$), при этом эффект ГНК достигал уровня 0,2.

R.R. Vannugi и соавт. [33] оценили динамику боли на протяжении 6 мес после введения ГНК в коленные суставы. Полученные результаты оказались близки к упомянутому ранее исследованию A. Modawal и соавт. [30]. Авторы рассчитали размер эффекта в различные временные интервалы: непосредственно после введения препарата, через 4, 8, 12, 16, 20 и 24 нед после проведения курса терапии. В метаанализ вошли 54 РПКИ, в которые было включено в общей сложности 7545 больных ОА. Согласно полученным данным размер эффекта к 4-й неделе составил 0,31 (95% ДИ 0,17–0,45), достигая пика на 8-й — 0,46 (95% ДИ 0,28–0,65), с последующим снижением до 0,21 (95% ДИ 0,10–0,31) на 24-й неделе. Интересно, что к 8-й неделе размер эффекта в этом метаанализе превышал таковой для НПВП — 0,29 (95% ДИ 0,22–0,35) и ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) — 0,44 (95% ДИ 0,33–0,55).

Интересные показатели динамики эффекта при длительном применении ГНК были получены при более длительном наблюдении пациентов с ОА F. Navago-Sarabia и соавт. [34], которые оценили эффективность и безопасность четырех циклов внутрисуставной терапии ГНК на протяжении 40 мес (исследование AMELIA). В этом многоцентровом РПКИ приняли участие 306 пациентов с ОА коленных суставов со II–III рентгенологическими стадиями по Kellgren–Lawrence и шириной суставной щели ≥ 2 мм. Временной интервал после первого и второго курсов ГНК составил 6 мес, а после третьего и четвертого — 1 год. В качестве критериев ответа на терапию авторы использовали показатели боли и функциональной активности и общую оценку состояния пациентом. Согласно рекомендациям Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI) 2004 г. [35] ответившими на терапию считались больные, у которых наблюдалось снижение показателей боли или функциональной

недостаточности на 50% или на 20 мм по ВАШ, либо при соблюдении двух из следующих трех критериев: 1) снижение боли на 20% или на 10 мм по ВАШ; 2) уменьшение функциональной недостаточности на 20% или на 10 мм по ВАШ; 3) повышение общей оценки состояния пациентом на 20% или на 10 мм по ВАШ. При анализе данных к 40-й неделе оказалось, что в группе лиц, получавших ГНК, ответивших было на 22% больше, чем в группе ПЛ ($p=0,004$), относительный риск (ОР) 1,22 (95% ДИ 1,07–1,41), причем число ответивших на терапию после каждого курса в группе ГНК прогрессивно повышалось, в то время как в группе ПЛ оставалось относительно стабильным. После первого курса в группе ГНК 54% пациентов не отметили улучшения. Однако в дальнейшем, после всех четырех циклов терапии, к 40-му месяцу, больше половины из них (54%) соответствовали критериям ответа. В группе ПЛ больные отвечали на терапию значительно реже ($p=0,026$). Следует также заметить, что при раздельном анализе боли, функциональной недостаточности и оценки общего состояния пациентом показатели в группе ГНК тоже были лучше по сравнению с ПЛ ($p=0,025$, $p=0,023$ и $p=0,002$ соответственно). Число лиц, выбывших из исследования из-за неэффективности, было значимо ($p=0,027$) выше в группе ПЛ (38,2%), чем в группе ГНК (26,8%).

Авторы также отметили высокую безопасность ГНК при такой длительной терапии. В этом исследовании, впрочем, как и в других, менее длительных работах, не было выявлено серьезных неблагоприятных реакций.

Полученные данные, к сожалению, не помогают до конца ответить на вопрос, было ли нарастание эффекта по мере увеличения числа курсов терапии связано с ГНК, либо это улучшение было самопроизвольным. Вместе с тем стабильная клиническая картина в группе ПЛ может свидетельствовать в пользу первого утверждения. В любом случае для ответа на данный вопрос необходимо проведение дальнейших крупных долговременных проспективных исследований.

Следует заметить, что при изучении симптоматического эффекта лекарственных препаратов у пациентов с ОА авторы сталкиваются с некоторыми трудностями. Так, выраженная гетерогенность результатов исследований при проведении метаанализов встречается почти во всех работах. J. Campbell и соавт. [36] исследовали причины такого разброса данных. Оказалось, что авторы использовали разные стратегии поиска и отбора исследований, способы оценки исходов, временные интервалы для оценки эффекта и статистические методы обработки данных. Все эти причины в конечном итоге и могли приводить к различным результатам метаанализов. J. Campbell и соавт. [36] используя принцип методологии GRADE, состоящий в последовательной оценке качества доказательств с учетом баланса между эффективностью и неблагоприятными реакциями с последующим определением силы рекомендаций, сделали вывод об умеренной силе доказательств симптоматического эффекта ГНК. При этом было подчеркнуто, что дальнейшие исследования, вероятно, не смогут повлиять на эти выводы.

Другая проблема, с которой сталкиваются специалисты при изучении симптоматического эффекта лекарственных препаратов при ОА, — это достаточно выраженный эффект ПЛ, что отчасти тоже может объяснять разброс результатов РПКИ. Известно, что на оценку клинического

эффекта в РПКИ влияют показатели эффекта ПЛ. В некоторых исследованиях ПМД отмечалась очень высокая эффективность ПЛ [37, 38], достигавшая 60% [39]. В целом эффект ПЛ у пациентов с ОА может существенно увеличиваться при повышенных ожиданиях успеха от предлагаемого лечения, высоком доверии к терапии и при использовании инвазивных методов [40].

Таким образом, в настоящее время имеются убедительные данные об умеренно выраженном симптоматическом эффекте ГНК у пациентов с ОА. Он развивается не сразу, а начинает проявляться примерно с 3–4-й недели после внутрисуставного введения препарата и может сохраняться до полугода. Однако низкая эффективность, и даже полное отсутствие таковой у ряда пациентов, позволяет говорить о необходимости выделения группы ответивших на терапию для оптимизации лечебных мероприятий. Не определена и оптимальная продолжительность терапии ГНК, а приведенные данные исследования AMELIA [34] могут свидетельствовать о возможном развитии эффекта в дальнейшем, даже при неудачной первой попытке применения препарата.

Структурно-модифицирующие свойства гиалуроновой кислоты

Для подтверждения структурно-модифицирующих свойств лекарственных средств, применяемых для лечения ОА, OARSi рекомендует отбирать те работы, где оценивались структурные и морфологические изменения с использованием рентгенографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и артроскопии [41]. При этом анализ желательно проводить среди лиц с высоким риском прогрессирования заболевания. Продолжительность клинических исследований должна быть не менее 1 года, поскольку средняя скорость сужения суставной щели составляет примерно 0,1 мм в год и далеко не всегда имеет линейный характер [42].

Опубликовано несколько небольших исследований длительностью от 6 мес до 1 года, в которых проводилась оценка влияния ГНК на прогрессирование ОА с помощью артроскопии. Авторы отмечали улучшение состояния поверхностного аморфного слоя хряща, плотности хондроцитов, показателей их метаболической активности, уменьшение степени воспаления синовиальной оболочки и активацию репаративных процессов. Применение ГНК также оказывало протективное влияние на различные показатели дегенерации хрящевой ткани [14, 43–45], определяемые артроскопически.

Использование рентгенографии и МРТ для оценки прогрессирования ОА не всегда демонстрирует однозначные результаты. Отчасти это может быть связано с коротким периодом наблюдения, при котором эти методы могли быть не достаточно чувствительными для выявления динамики уменьшения ширины суставной щели (ШСЩ). Определенное влияние на конечные результаты могло оказывать и малое число участников. Так, V. Listrat и соавт. [45], которые проводили лечение 39 больных ОА, через год терапии ГНК выявили только тенденцию к замедлению уменьшения ШСЩ по сравнению с группой ПЛ. В то же время в крупном двойном слепом РПКИ R.W. Jubb и соавт. [46], наблюдавшие 319 больных с ОА, получили более определенные результаты. В этом РПКИ каждый участник получал либо еженедельные внутрисуставные инъекции ГНК с молекулярной массой

500–730 кДа, либо ПЛ на протяжении 3 нед. Всего было выполнено три курса с интервалом 4 мес. Основным показателем эффективности было изменение ШСЩ по данным рентгенографии спустя год после начала терапии. Авторы использовали стандартную рентгенографию, при этом во время съемки пациент находился в вертикальном положении (весовая нагрузка). По окончании исследования для анализа были доступны данные 273 человек. Оценка рентгенограмм этих 273 пациентов не выявила значимых различий между группами сравнения. Однако в группе, получавшей лечение, отмечались значимые различия ШСЩ по сравнению с исходными показателями ($p=0,01$). Авторы посчитали, что на результаты работы могло оказать влияние изначальное состояние сустава. Поэтому все пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от ШСЩ на момент включения в исследование: с ШСЩ $>4,6$ мм и $<4,6$ мм. Дальнейший анализ показал, что в группе лиц с первоначально лучшими рентгенологическими показателями (ШСЩ $>4,6$ мм) введение ГНК значимо снижало скорость уменьшения ШСЩ по сравнению с ПЛ ($-0,13$ и $-0,55$ мм соответственно; $p=0,021$). При исходной ШСЩ $<4,6$ мм, введение ГНК было неэффективно.

При проведении исследований длительностью до полугода с использованием МРТ не всегда удается выявить изменения в суставном хряще [47, 48].

В другом, более длительном исследовании Y. Wang и соавт. [49] изучали влияние гилана на состояние суставного хряща на протяжении 2 лет у пациентов с ОА коленных суставов. В это проспективное пилотное исследование с параллельными группами вошли 78 пациентов с манифестным ОА и II–III рентгенологическими стадиями по Kellgren–Lawrence. Основную группу составили 39 человек, получивших 4 курса (по три внутрисуставных инъекции гилана) с полугодовым интервалом. Остальные участники исследования получали традиционное, «безыглекционное» лечение. Спустя 24 мес в основной группе отмечалось снижение скорости уменьшения объема хряща в медиальных и латеральных отделах большеберцовой кости (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение $-0,3 \pm 2,7$ и $-1,4 \pm 4,3\%$) по сравнению с контрольной группой ($2,3 \pm 2,6$ и $1,4 \pm 2,6\%$; $p=0,001$). Среди лиц, получавших гилан, отмечалось также снижение показателя «нарастание количества дефектов» хрящевой ткани в медиальных отделах тибеофemorального сустава ($0,1 \pm 1,3$) по сравнению с группой контроля ($0,8 \pm 1,5$; $p=0,05$).

Таким образом, в литературе имеются указания на структурно-модифицирующие свойства ГНК у пациентов с ОА коленных суставов. Этот эффект может быть обусловлен стимуляцией роста и обменных процессов хондроцитов, ингибированием их апоптоза, подавлением воспалительной реакции в тканях сустава и стимуляцией выработки эндогенной ГНК [50]. Однако для подтверждения клинической значимости этого эффекта требуются дальнейшие длительные проспективные исследования.

Молекулярная масса гиалуроновой кислоты и клиническая эффективность

Предполагается, что чем больше молекулярная масса и соответственно вязкоэластические свойства препарата, тем дольше он находится в суставе и тем выше должна быть его эффективность [51, 52]. Для повышения молекулярной

массы даже была разработана модифицированная форма ГНК — гилан, который представляет собой молекулы ГНК, соединенные между собой поперечными сшивками, что позволило значительно увеличить молекулярную массу и время нахождения препарата в суставе. Период полувыведения гилана из сустава составляет от 1,5 до 9 дней [53]. В настоящее время на рынке доступны низкомолекулярные препараты ГНК с молекулярной массой <6000 кДа и высокомолекулярные — от 6000 кДа и выше. В литературе имеется мало исследований, в которых проводилось бы прямое сравнение эффективности ГНК с разной молекулярной массой. В большинстве представленных работ авторы сравнивали препараты ГНК и гилан. На основании ранних метаанализов, с учетом косвенных данных G.H. Lo и соавт. [28] и C.T. Wang и соавт. [29], можно предположить, что применение гиланов, имеющих высокую молекулярную массу, было бы более эффективным по сравнению с низкомолекулярными препаратами ГНК. Однако, проведя метаанализ РКИ, в которых на 2085 больных ОА сравнивали гилан и низкомолекулярные соединения ГНК при лечении ОА коленных суставов, S. Reichenbach и соавт. [54] не выявили преимуществ гилана. Авторы отметили также высокую степень гетерогенности между исследованиями ($I^2=88\%$). На основании пяти метаанализов J.G. Divire и соавт. [55] сделали заключение о том, что низкомолекулярные и высокомолекулярные препараты ГНК демонстрируют одинаковые результаты. Все препараты эффективно уменьшали боль, припухлость и скованность коленных суставов при ОА. Однако степень этих изменений была не-большая.

Таким образом, в настоящее время нет убедительных данных, свидетельствующих о более высокой симптоматической эффективности препаратов ГНК с большой молекулярной массой. Остается открытым вопрос о наличии у препаратов ГНК структурно-модифицирующих свойств и о связи этих свойств с молекулярной массой ГНК, что требует проведения дальнейших исследований для более полного понимания механизмов действия ГНК и выработки правильной тактики лечения.

Гиалуроновая кислота и эндопротезирование суставов

Эндопротезирование суставов (ЭПС) является одним из современных хирургических методов лечения, который позволяет существенным образом повлиять на боль и функциональную недостаточность у пациентов с ОА. Основными показаниями для проведения ЭПС служат выраженная боль, существенно снижающая качество жизни больного, и отсутствие эффекта от проводимой консервативной терапии. ЭПС является «последним», радикальным методом в общем ряду лечебных мероприятий, и в обычной клинической практике терапевт или ревматолог, как правило, стараются максимально отдалить проведение ЭПС. Следует также заметить, что, несмотря на отработанную методику выполнения, ЭПС может сопровождаться развитием инфекции [56, 57], легочной эмболии [58, 59], тромбоза [60, 61], гемартроза [62], повреждением нервов [58], сосудов [58, 61, 63] и другими осложнениями. При этом смертность в период проведения и в пределах 90 дней после операции, по некоторым данным, составляет от 0,17 до 0,46% [64–66].

В настоящее время большой интерес вызывает вопрос о возможности эффективного воздействия на прогрес-

сирование ОА и снижения потребности в проведении ЭПС с помощью новых и традиционных методов лечения.

В 1999 г. на IV конгрессе OARSI были представлены результаты работы, выполненной М. Bell и соавт. [67] по оценке эффективности и безопасности применения повторных курсов гилана у пациентов, нуждающихся в эндопротезировании коленных суставов. Это было небольшое проспективное открытое многоцентровое клиническое исследование, включавшее 66 больных ОА, большая часть которых (75%) имели IV рентгенологическую стадию по Kellgren—Lawrence и выраженную болевую симптоматику. Средний возраст когорты составил 68 лет. Всем участникам программы было проведено до четырех курсов внутрисуставных инъекций в коленные суставы. Во время первой фазы, продолжавшейся 3 мес, была выделена группа ответивших на лечение — 36 человек (60%), у которых отмечался клинически значимый эффект и ЭПС было отложено. Эта группа лиц и продолжила дальнейшее участие в исследовании на протяжении 9 мес. После окончания активной фазы пациенты находились под наблюдением еще 18 мес. К 30-му месяцу, на момент окончания исследования, у 20 человек (56% ответивших) боли и функциональная недостаточность оставались на приемлемом уровне, что позволило и далее отложить проведение хирургического лечения.

D.D. Waddell и соавт. [68] провели ретроспективное трехгодичное исследование влияния ряда независимых факторов: возраста, пола, ИМТ и применения гилана — на прогрессирование ОА коленных суставов. Основным показателем эффективности являлась потребность в ЭПС. Для анализа было отобрано 1253 пациента преимущественно с IV рентгенологической стадией по Kellgren—Lawrence (83%), при этом 107 из них было проведено ЭПС, а 1146 оставались на консервативной терапии. Согласно полученным данным, применение гилана выступало в качестве независимого фактора, уменьшающего боль и соответственно снижающего вероятность эндопротезирования коленных суставов ($p < 0,0001$). Некоторые пациенты в этом исследовании после проведения анализа дополнительно получили два курса локальной внутрисуставной терапии гиланом. Для этой группы лиц также было показано снижение вероятности проведения ЭПС в будущем. Позднее D.D. Waddell и соавт. [69] представили результаты более крупного шестилетнего ретроспективного исследования, в котором также проводилось изучение влияния гилана на потребность в ЭПС у 683 больных ОА. Все участники имели IV рентгенологическую стадию по Kellgren—Lawrence и упорную, не купирующуюся НПВП или внутрисуставным введением ГК болевую симптоматику (>60 мм по ВАШ), что соответственно являлось показанием для проведения эндопротезирования коленного сустава. Авторы также исключили ряд факторов, снижающих эффективность терапии ГНК, которые могли бы оказать влияние на результаты дальнейшего анализа: наличие травматического повреждения суставного хряща, полное отсутствие суставной щели, варусная ($>10^\circ$) или вальгусная ($>15^\circ$) деформация и сгибательная контрактура ($>20^\circ$). После ретроспективного анализа базы данных лицам, включенным в исследование, до предполагаемого ЭПС назначался гилан по три еженедельных инъекции на курс. В случае снижения боли по ВАШ на 20 мм пациентам дополнительно назначалось лечение гиланом. Всего, включая данные анамнеза,

было выполнено от 1 до 6 курсов. Из 1187 анализируемых суставов, в которые вводился гилан, прооперированы были 19%. Ретроспективный анализ показал, что в среднем от начала лечения гиланом до ЭПС проходило 1,8 года.

Период наблюдения за теми больными, у которых применение гилана уменьшало боль и соответственно позволяло не прибегать к ЭПС, в среднем составил 2,2 года.

Следует также заметить, что, как правило, хирургическому лечению подвергались лица в возрасте от 50 до 80 лет, причем эта группа по численности превышала другие — моложе 50 и старше 80 лет — в два раза. Проведение логистического регрессионного анализа также показало, что среди причин, которые потенциально могут оказывать влияние на частоту выполнения ЭПС, возраст был единственным статистически значимым и независимым фактором, в отличие от пола, этнической принадлежности и индекса массы тела, значение которых в данном исследовании оказалось недоказанным.

T. Turajane и соавт. [70] провели проспективное исследование длительностью 54 мес среди пациентов, у которых эффект от консервативной терапии отсутствовал. Было показано, что введение ГНК в коленные суставы курсами на протяжении длительного времени оказывает клинически значимое симптоматическое действие, а у некоторых пациентов может и отсрочить проведение ЭПС. В этом исследовании приняли участие 183 человека, которые вошли в одну из трех групп в зависимости от рентгенологической стадии ОА по Ahlback: в первую группу включены 46 больных с I и II стадиями, во вторую — 70 с III и IV стадиями и в третью — 67 с V стадией. Пациентам, у которых отмечался положительный эффект от внутрисуставных инъекций ГНК, было рекомендовано продолжить лечение трехнедельными курсами каждые 6–12 мес в зависимости от клинической симптоматики. При этом частота ЭПС составила 28,4% со средним временем до проведения оперативного лечения 15,4 (95% ДИ 0,7–51,7) мес. У 80,4% больных в первой группе, 64,3% — во второй и 73,1% — в третьей применение ГНК снижало выраженность боли в суставе и позволяло обходиться без ЭПС на протяжении всего периода наблюдения.

Приведенные данные показывают, что применение ГНК у пациентов с IV стадией ОА может существенно уменьшать боль, повышать качество жизни и отдалять необходимость проведения ЭПС.

Таким образом, остается целый ряд нерешенных вопросов, связанных с использованием ГНК у пациентов с ОА: нет точных данных о динамике симптоматического эффекта при длительном, многолетнем лечении с повторными курсами ГНК, нет однозначного подтверждения структурно-модифицирующих свойств, а также не определено влияние ГНК на прогрессирование заболевания в целом и на потребность в ЭПС. Не решен вопрос о возможности отдаления проведения оперативного лечения при использовании ГНК у лиц с «терминальными» стадиями ОА, что очень важно для пациентов с тяжелыми функциональными нарушениями внутренних органов, с противопоказаниями к ЭПС и лиц, отказывающихся от оперативного лечения по личным мотивам.

В целом необходимы длительные, крупные проспективные исследования для ответа на поставленные вопросы. Их решение могло бы существенно расширить возможности оказания медицинской помощи больным ОА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Peat G., McCarney R., Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis* 2001;60:91–7.
3. Watterson J.R., Esdaile J.M. Viscosupplementation: therapeutic mechanisms and clinical potential in osteoarthritis of the knee. *J Am Acad Orthop Surg* 2000;8:277–84.
4. Bagga H., Burkhardt D., Sambrook P., March L. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2006;33:946–50.
5. Balazs E. The physical properties of synovial fluid and the specific role of hyaluronic acid. In: Helfet A.J., ed. *Disorders of the Knee*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1982;61–74.
6. Kawasaki K., Ochi M., Uchio Y. et al. Hyaluronic acid enhances proliferation and chondroitin sulfate synthesis in cultured chondrocytes embedded in collagen gels. *J Cell Physiol* 1999;179:142–8.
7. Salter D.M., Godolphin J.L., Gourlay M.S. et al. Analysis of human articular chondrocyte CD44 isoform expression and function in health and disease. *J Pathol* 1996;179:396–402.
8. Knudson W., Loeser R.F. CD44 and integrin matrix receptors participate in cartilage homeostasis. *Cell Mol Life Sci* 2002;59:36–44.
9. Ishida O., Tanaka Y., Morimoto I. et al. Chondrocytes are regulated by cellular adhesion through CD44 and hyaluronic acid pathway. *J Bone Miner Res* 1997;12:1657–63.
10. Schiavinato A., Lini E., Guidolin D. et al. Intraarticular sodium hyaluronate injections in the Pond-Nuki experimental model of osteoarthritis in dogs. II. Morphological findings. *Clin Orthop* 1989;241:286–99.
11. Shimizu C., Yoshioka M., Coutts R.D. et al. Long-term effects of hyaluronan on experimental osteoarthritis in the rabbit knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:1–9.
12. Wenz W., Breusch S.J., Graf J., Stratmann U. Ultrastructural findings after intraarticular application of hyaluronan in a canine model of arthropathy. *J Orthop Res* 2000;18:604–12.
13. Yoshimi T., Kikuchi T., Obara T. et al. Effects of high-molecular-weight sodium hyaluronate on experimental osteoarthritis induced by the resection of rabbit anterior cruciate ligament. *Clin Orthop* 1994;298:296–304.
14. Guidolin D.D., Ronchetti I.P., Lini E. et al. Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomized, clinical study comparing the effects of 500–730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:371–81.
15. Fu L.L., Maffulli N., Chan K.M. Intra-articular hyaluronic acid following knee immobilisation for 6 weeks in rabbits. *Clin Rheumatol* 2001;20:98–103.
16. Balazs E.A., Darzynkiewicz Z. The effect of hyaluronic acid on fibroblasts, mononuclear phagocytes and lymphocytes. *Biol Fibroblasts*. 1973;66:237–52.
17. Peluso G.F., Perbellini A., Tajana G.F. The effect of high and low molecular weight hyaluronic acid on mitogen-induced lymphocyte proliferation. *Curr Ther Res* 1990;47:437–43.
18. Forrester J.V., Balazs E.A. Inhibition of phagocytosis by high molecular weight hyaluronate. *Immunology* 1980;40:435–46.
19. Pisko E.J., Turner R.A., Soderstrom L.P. et al. Inhibition of neutrophil phagocytosis and enzyme release by hyaluronic acid. *Clin Exp Rheumatol* 1983;1:41–4.
20. Goto M., Hanyu T., Yoshio T. et al. Intra-articular injection of hyaluronate (SI-6601D) improves joint pain and synovial fluid prostaglandin E2 levels in rheumatoid arthritis: a multicenter clinical trial. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:377–83.
21. Takahashi K., Goormer R.S., Harwood F. et al. The effects of hyaluronan on matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), interleukin-1beta (IL-1beta), and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene expression during the development of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:182–90.
22. Comer J.S., Kincaid S.A., Baird A.N. et al. Immunolocalization of stromelysin, tumor necrosis factor (TNF) alpha, and TNF receptors in atrophied canine articular cartilage treated with hyaluronic acid and transforming growth factor beta. *Am J Vet Res* 1996;57:1488–96.
23. Yasui T., Akatsuka M., Tobetto K. et al. Effects of hyaluronan on the production of stromelysin and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in bovine articular chondrocytes. *Biomed Res* 1992;13:343–8.
24. Pozo M.A., Balazs E.A., Belmonte C. Reduction of sensory responses to passive movements of inflamed knee joints by hylan, a hyaluronan derivative. *Exp Brain Res* 1997;116:3–9.
25. Belmonte C., Pozo M.A., Balazs E.A. Modulation by hyaluronan and its derivatives (hylans) of sensory nerve activity signaling articular pain. In: Laurent T., ed. *Chemistry, Biology and Medical Applications of Hyaluronan and Its Derivatives Proceedings of the Wenner-Gren Foundation International Symposium*. London: Portland Press, 1998; 205–17.
26. Aihara S., Murakami N., Ishii R. et al. Effects of sodium hyaluronate on the nociceptive response of rats with experimentally induced arthritis. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1992;100:359–65.
27. Moore A.R., Willoughby D.A. Hyaluronan as a drug delivery system for diclofenac: a hypothesis for mode of action. *Int J Tissue React* 1995;17:153–6.
28. Lo G.H., LaValley M., McAlindon T., Felson D.T. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA* 2003;290:3115–21.
29. Wang C.T., Lin J., Chang C.J. et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86:538–45.
30. Modawal A., Ferrer M., Choi H.K., Castle J.A. Hyaluronic acid injections relieve knee pain. *J Fam Pract* 2005;54:758–67.
31. Arrich J., Piribauer F., Mad P. et al. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005;172:1039–43.
32. Strand V., Conaghan P.G., Lohmander L.S. et al. An integrated analysis of five double-blind, randomized controlled trials evaluating the safety and efficacy of a hyaluronan product for intra-articular injection in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:859–66.
33. Bannuru R.R., Natov N.S., Dasi U.R. et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:611–9.
34. Navarro-Sarabia F., Coronel P., Collantes E. et al. A 40-month multicentre, randomized placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1957–62.
35. Pham T., van der Heijde D., Altman R.D. et al. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:389–99.
36. Campbell J., Bellamy N., Gee T. Differences between systematic reviews/meta-analyses of hyaluronic acid/hyaluronan/hylan in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:1424–36.
37. Jorgensen A., Stengaard-Pedersen K., Simonsen O. et al. Intra-articular hyaluronan is without clinical effect in knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind study of 337 patients followed for 1 year. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1097–102.
38. Altman R.D., Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. *J Rheumatol* 1998;25:2203–12.
39. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee

- osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795–808.
40. Zhang W., Robertson J., Jones A.C. et al. The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1716–23.
 41. Altman R., Brandt K., Hochberg M. et al. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. Results from a workshop. *Osteoarthr Cartilage* 1996;4:217–43.
 42. Rovati L.C. Radiographic assessment. Introduction: existing methodology. *Osteoarthr Cartilage* 1999;7:427–9.
 43. Frizziero L., Govoni E., Bacchini P. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: clinical and morphological study. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:441–9.
 44. Pasquali R., Guerra D., Taparelli F. et al. Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:158–69.
 45. Listrat V., Ayral X., Patarnello F. et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthr Cartilage* 1997;5:153–60.
 46. Jubb R.W., Piva S., Beinat L. et al. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500–730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract* 2003;57:467–74.
 47. Cubukcu D., Ardic F., Karabulut N., Topuz O. Hylan G-F 20 efficacy on articular cartilage quality in patients with knee osteoarthritis: clinical and MRI assessment. *Clin Rheumatol* 2005;24:336–41.
 48. Anandacoomarasamy A., Bagga H., Ding C. et al. Predictors of clinical response to intraarticular Hylan injections – a prospective study using synovial fluid measures, clinical outcomes, and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 2008;35:685–90.
 49. Wang Y., Hall S., Hanna F. et al. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:195.
 50. Goldberg V.M., Buckwalter J.A. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthr Cartilage* 2005;13:216–24.
 51. Adams M.E., Atkinson M.H., Lussier A.J. et al. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthr Cartilage* 1995;3:213–25.
 52. Scale D., Wobig M., Wolpert W. Viscosupplementation of osteoarthritis knees with hylan: a treatment schedule study. *Curr Ther Res* 1994;56:220–32.
 53. Berkowitz D. Proceedings of the United States Food and Drug Administration Advisory Panel on Orthopaedic and Rehabilitation Devices. Fairfax (VA): CASET Associates; 1996.
 54. Reichenbach S., Blank S., Rutjes A. et al. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthr Rheum* 2007;57:1410–8.
 55. Divre J.G., Zazulak B.T., Hewett T.E. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 2007;455:113–22.
 56. Buechel F.F. The infected total knee arthroplasty: just when you thought it was over. *J Arthroplasty* 2004;19(Suppl 1):51–5.
 57. Segawa H., Tsukayama D.T., Kyle R.F. et al. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81-A:1434–45.
 58. Lombardi A.V., Mallory T.H., Fada R.A. et al. Simultaneous bilateral total knee arthroplasties: who decides? *Clin Orthop Rel Res* 2001;392:319–29.
 59. Weaver F., Hynes D., Hopkinson W. et al. Preoperative risks and outcomes of hip and knee arthroplasty in the Veterans Health Administration. *J Arthroplasty* 2003;18:693–708.
 60. Ginsberg J.S., Turkstra F., Buller H.R. et al. Postthrombotic syndrome after hip or knee arthroplasty: a cross-sectional study. *Arch Intern Med* 2000;160:669–72.
 61. Saleh K.J., Hoeffel D.P., Kassim R.A., Burstein G. Complications after revision total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A(Suppl 1):S71–S74.
 62. Ohdera T., Tokunaga M., Hiroshima S. Recurrent hemarthrosis after knee joint arthroplasty: etiology and treatment. *J Arthroplasty* 2004;19:157–61.
 63. Langkamer V.G. Local vascular complications after knee replacement: a review with illustrative case reports. *Knee* 2001;8:259–64.
 64. Bhattacharyya T., Iorio R., Healy W.L. Rate of and risk factors for acute inpatient mortality after orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg* 2002;84-A:562–72.
 65. Gill G.S., Mills D., Joshi A.B. Mortality following primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A:432–35.
 66. Parvizi J., Sullivan T.A., Trousdale R.T., Lewallen D.G. Thirty-day mortality after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A:1157–61.
 67. Bell M., Fallaha M., Lenczner E. et al. Viscosupplementation with hylan G-F 20 in total knee replacement candidates: an effective pain management therapy that may delay surgery. *Osteoarthr Cartilage* 1999;7(Suppl A):30.
 68. Waddell D.D., Bricker D. Hylan G-F 20 reduces the probability of progression to total knee replacement in knee osteoarthritis. *Arthr Rheum* 2001;44:49.
 69. Waddell D.D., Bricker C. Total knee replacement delayed with hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis. *JMPC* 2007;13:113–21.
 70. Turajane T., Amphansap T., Labpiboonpong V., Maungsiri S. Total knee replacement following repeated cycles of intra-articular sodium hyaluronate (500–730 Kda) in failed conservative treatment of knee osteoarthritis: a 54-month follow-up. *J Med Assoc Thai* 2009;92(Suppl 6):S63–S68.