

ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ В ТЕЧЕНИЕ ОДНОГО ГОДА, ДЕМОНИСТРИРУЮЩЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОДНОКРАТНОЙ ВНУТРИСУСТАВНОЙ ИНЪЕКЦИИ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ (1500-2000 КДА) ПРИ СИМПТОМАТИЧЕСКОМ ОСТЕОАРТРОЗЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА

А. МИГЛИОРЕ (A. MIGLIORE)¹, Б. ФРЕДИАНИ (B. FREDIANI)², Г. ГИГЛИУЧЧИ (G. GIGLIUCCI)¹, СЕ. АНИЧИНИ (SE. ANICHINI)¹, М. КАССОЛ (M. CASSOL)³, С. ГРИМАЛЬДИ (S. CRIMALDI)⁴, О. ДЕ ЛЮЧИЯ (O. DE LUCIA)⁵, Г. ИОЛАСКОН (G. IOLASCON)⁶ и К. ФОТИ (C. FOTI)⁷

¹Отделение ревматологии, больница С. Пьетро ФБФ (Rheumatology Unit, S. Pietro FBF Hospital), Рим, Италия; ²Кафедра медицины, хирургии и неврологии, ревматологическое отделение, Университет Сиены (²Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, Rheumatology Section, University of Siena); Остеосуставная диагностическая клиника (Osteo-Articular Diagnostic Procedures Hospital), Сиена, Италия; ³Кафедра терапии, больница С. Пьетро ФБФ (Internal Medicine Department, S. Pietro FBF Hospital), Рим, Италия; ⁴Ортопедия 2, Ортопедическая, миниинвазивная хирургия и новые технологии, Больница Хуманитас (Orthopaedics 2, Orthopaedic Minimally Invasive Surgery and New Technologies, Humanitas Hospital), Кастелланца, Италия; ⁵Кафедра ревматологии, Специализированный центр по ортопедии и травматологии «ASST Gaetano Pini-СТО» (Rheumatology Department, ASST Gaetano Pini-СТО Orthopedic and Traumatology Specialist Center), Милан, Италия; ⁶Кафедра медицинских и хирургических специальностей и стоматологии, Университет Кампани «Луиджи Ванвителли» (Department of Medical and Surgical Specialties and Dentistry, University of Campania "Luigi Vanvitelli"), Неаполь, Италия; ⁷Кафедра физической и восстановительной медицины, кафедра клинических наук и трансляционной медицины, Университет Тор Вергата (Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Clinical Sciences and Translational Medicine Department, Tor Vergata University), Рим, Италия

Получено 23 июля, 2018 г. – Принято для печати 25 сентября 2018 г.

Клинические данные относительно остеоартроза коленного сустава позволяют предположить, что внутрисуставная инъекция гиалуроновой кислоты может быть эффективной при лечении пациентов с постоянной болью. В настоящем исследовании проводится оценка продолжительности эффективности однократного внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты в большую популяцию пациентов с остеоартрозом коленного сустава. В данном ретроспективном постмаркетинговом когортном исследовании были собраны данные из реестра ANTIAGE (<http://www.antiagefbf.it/registro>), отобраны пациенты в возрасте > 40 лет с симптоматическим остеоартрозом коленного сустава (класс Келгрена-Лоуренса I-III степени) продолжительностью >12 месяцев и с наблюдением >12 месяцев. Пациенты получали однократную внутрисуставную (ВС) инъекцию высокомолекулярной гиалуроновой кислоты (1500-2000 кДа) в начале исследования. Общие показатели индекса выраженности остеоартроза WOMAC, измеренные с использованием шкалы LK 3.1 и визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) оценки боли длиной 10 см, оценивали до ВС инъекции и через 6, 9, 10, 11 и 12 месяцев. Содержание гемоглобина

Ключевые слова: остеоартроз коленного сустава, вискоэластичная терапия, внутрисуставная инъекция гиалуроновая кислота

Почтовый адрес:

Профессор Альберто Миглиоре (Prof. Alberto Migliore),
Отделение ревматологии (Rheumatology Unit),
Сан-Пьетро, больница Фатенебрателли
(San Pietro, Fatebenefratelli Hospital),
Виа Кассиа 600 (Via Cassia 600), 00189, Рим, Италия
Тел.: +06 3358 5802
Электронная почта: migliore.alberto60@gmail.com

0393-974X(2018)

Авторское право © BIOLIFE, s.a.s.

Настоящая публикация и / или статья предназначена только для индивидуального использования и не может быть воспроизведена без письменного разрешения правообладателя.

в крови, урикемия (содержание мочевой кислоты в крови), скорость оседания эритроцитов и уровни С-реактивного белка были измерены в начале исследования и через 12 месяцев. Время от начального лечения до второй инъекции вплоть до 12 месяцев контролировалось для оценки бессобытийной выживаемости. Среди пациентов, включенных в исследование, ($n = 187$) 53,5% составляли женщины, средний (\pm стандартное отклонение) возраст на исходном уровне был 62 ($\pm 16,6$) года, а средний (\pm стандартное отклонение) индекс массы тела составлял 26,2 ($\pm 2,5$) кг/м². Средний (\pm стандартное отклонение) общий показатель индекса WOMAC и оценка боли по ВАШ составили 60,9 ($\pm 7,1$) и 5,9 см ($\pm 1,8$), соответственно. Статистически значимые снижения по сравнению с исходным значением среднего общего показателя индекса WOMAC и оценки боли по ВАШ наблюдались во всех временных точках ($p < 0,01$ через 6 и 9 месяцев; $p < 0,05$ через 10,11 и 12 месяцев для обоих параметров). Эти результаты подтверждают клиническую эффективность и безопасность гиалуроновой кислоты в течение срока до 12 месяцев в отношении купирования боли и улучшения функции у пациентов с остеоартрозом коленного сустава, подтверждая предыдущие данные о внутрисуставном введении гиалуроновой кислоты в качестве терапии при лечении хронического остеоартроза коленного сустава.

Остеоартроз (ОА) является частой причиной боли в суставах у взрослых, и частота его возникновения, по прогнозам, будет увеличиваться с увеличением продолжительности жизни и распространенности ожирения (1). ОА часто вызывает физические нарушения и социальную изоляцию, особенно когда задействовано бедро или колено. Синовиальная жидкость пациентов с ОА коленного сустава содержит пониженную концентрацию и молекулярную массу гиалуроновой кислоты (ГК) гликозаминогликана (2, 3). Некоторые исследования показывают, что внутрисуставное (ВС) введение ГК может быть полезным при лечении пациентов с постоянной болью в колене, связанной с ОА (4).

Такое лечение в целом принято в рекомендациях по лечению ОА; однако существуют расхождения между рекомендациями и клинической практикой (5). Оно не было рекомендовано ни в рекомендациях Национального центра сотрудничества по хроническим заболеваниям (NCC-CC) 2014 года (6), ни в рекомендациях Американской Академии хирургов-ортопедов (AAOS) 2013 года (7), а в отчете Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI) 2014 года (8) получило оценку «неопределенно/сомнительно». Было высказано предположение, что противоречивые результаты некоторых мета-анализов, на которых основывались эти решения, могли быть результатом методологических различий или недостатков (9, 10). В частности, некоторые рекомендации не проводят различий между продуктами на основе ГК, но рассматривают их как один класс соединений. Однако препараты на основе ГК для внутрисуставного введения различаются по концентрации, молекулярной массе и протоколу инъекции. Их молекулярная структура также может варьироваться, включая нативную (природную) ГК и производные ГК, разработанные для увеличения упруговязкостных свойств и времени нахождения внутри сустава.

Клинический опыт с высокомолекулярной фракцией ГК (1500-2000 кДа) описан в мета-анализе, проведенном Гуидолином и др. (Guidolin et al.) (11). Авторы рассматривают лечение различных суставов с упором на колено и бедро и делают вывод, что ВС инъекция ГК (1500-2000 кДа) уменьшает симптомы и улучшает как функцию, так и качество жизни. Приано и др. (Priano et al.) (12) провели многоцентровое рандомизированное открытое контролируемое исследование на 100 пациентах, перенесших артроскопическую менискэктомию, и продемонстрировали, что введение ГА с высокой молекулярной массой (1500-2000 кДа) после операции было связано со значительно лучшими клиническими результатами, как с точки зрения функции, так и болевых симптомов, по сравнению с одной только хирургической процедурой. Недавнее проспективное исследование 168 пациентов, получивших одну ВС инъекцию с той же фракцией линейной высокомолекулярной (1500-2000 кДа) ГК, продемонстрировало значительное улучшение показателей исхода симптомов и функции коленного сустава в течение периода до 6 месяцев (13).

В настоящем исследовании мы провели оценку долгосрочной эффективности и безопасности ВС инъекций данной фракции высокомолекулярной (1500-2000 кДа) ГК у пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава, используя общие показатели индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и

МакМастера (WOMAC) и показатели по ВАШ в качестве клинических исходов. Наша гипотеза заключалась в том, что эффективность однократной ВС инъекции с высокой молекулярной массой (1500-2000 кДа) может превышать 6 месяцев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Настоящее исследование представляет собой ретроспективный анализ данных из многоцентрового реестра остеоартроза ANTIAGE (<http://www.antiagefbf.it/registro>). Мы определили пациентов с легкой и средней степенью ОА коленного сустава, которые получали ВС инъекции высокоочищенного раствора гиалуроната натрия с молекулярной массой (ММ) 1500-2000 кДа в пораженное колено, и первая инъекция была проведена в период с января 2015 года по ноябрь 2016 года.

Исследуемая популяция

Пациенты, включенные в исследование, были старше 40 лет с рентгенологически подтвержденным диагнозом ОА коленного сустава 1-3 степени по Келгрону-Лоуренсу (КЛ) в колене, подлежащем лечению, и болями при ходьбе от умеренной до тяжелой с показателями на визуально-аналоговой шкале (ВАШ) длиной 10 см от 4 до 8 см в отношении болевых ощущений в колене, подлежащем лечению, которые получили ВС инъекции ГК с высокой молекулярной массой (1500-2000 кДа), и по которым имелись полные данные наблюдения в реестре остеоартроза ANTIAGE. Все данные были получены с предварительного одобрения комитета по этике и представлены после контрольного списка STROBE (Повышения качества отчетности обсервационных исследований в эпидемиологии) для когортных исследований. Пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжелый ОА (4 степень по КЛ); сочетанное применение пероральной антикоагулянтной терапии, тяжелые сопутствующие заболевания (например, ревматологические заболевания, боли в пояснице, остеонекроз головки бедренной кости), значительная деформация сосудов или вальгус, требующие хирургической коррекции, воспалительные заболевания, которые могут повлиять на суставы, позитивный анамнез сепсиса или подострой инфекции в любом суставе, соответствующий лимфатический застой в колене, подлежащем лечению, повышенная чувствительность к любому компоненту препарата на основе ГК, лечение ГК или производными ГК в течение предыдущих 6 месяцев или ВС стероидами в течение предыдущих 3 месяцев.

Мы зарегистрировали 187 пациентов, отвечающих всем критериям. Средний возраст составлял 62 (\pm 16,6) года, и наблюдалась тенденция к избыточному весу. У большинства пациентов с умеренным ОА коленного сустава (93,6% 2 или 3 степени по КЛ) поражено было только одно колено (одностороннее 89,6%). Характеристики исследуемой когорты в начале исследования представлены в таблице.

Процедуры

Рентгенологические исследования с использованием шкалы ОА по КЛ проводились на основе рентгенограммы, сделанной не позднее, чем за 6 месяцев до лечения. Боль оценивалась по 10-сантиметровой ВАШ. Общий показатель по индексу выраженности остеоартроза WOMAC (WOMAC) оценивали по шкале WOMAC LK 3.1, которая обеспечивала комплексную оценку боли, функции и ригидности суставов. Изменения по сравнению с исходным уровнем более 16 баллов были признаны клинически значимыми (14). Данные из историй пациентов, соответствующих вышеупомянутым критериям включения и исключения, были извлечены из реестра ANTIAGE. Клинический анамнез и демографическая информация были зарегистрированы в начале исследования, когда все пациенты получали в пораженное колено одну ВС инъекцию 4 мл (60 мг) препарата HyalOne®, вязкоупругого раствора, содержащего натриевую соль ГК с диапазоном молекулярной массы 1500-2000 кДа, полученного путем бактериальной ферментации. Дополнительные инъекции вводились по клиническим показателям во время наблюдения. Были собраны данные о последующих посещениях через 6, 9,

10, 11 и 12 месяцев после введения инъекции, во время которых была проведена оценка боли по ВАШ и индекса выраженности ОА WOMAC.

Для оценки содержания гемоглобина в крови, урикемии (содержания мочевой кислоты в крови), скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка использовали образец крови, взятый на исходном уровне и через год; пациентам с клинически значимыми отклонениями препарат не вводился, и их обследование и / или лечение осуществлялось на предмет сопутствующих заболеваний. Время до второго введения учитывалось для выполнения анализа бессобытийной выживаемости и было определено как время от первоначального лечения до повторного лечения.

Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой было изменение общего показателя WOMAC от исходного уровня. Вторичные конечные точки включали продолжительность ослабления симптомов после однократной ВС препарата HyalOne®, которую измеряли с помощью оценки боли по ВАШ, времени до второй инъекции, безопасности однократных или повторных ВС инъекций и изменений в гематохимических тестах

Таблица I. Характеристика группы исследования на исходном уровне.

| Пациенты (кол-во) | 187 |
|---|--------------------|
| Мужчины | 87 (46,5%) |
| Женщины | 100 (53,5%) |
| Возраст, в годах, средний (\pm стандартное отклонение) | 62 (\pm 16,6) |
| ИМТ, средний (\pm стандартное отклонение) | 26,2 (\pm 2,5) |
| Вес, в кг, средний (\pm стандартное отклонение) | 74,7 (\pm 10,9) |
| Рост, в см, средний (\pm стандартное отклонение) | 168,3 (\pm 7,8) |
| Курильщики, кол-во (%) | 48 (26%) |
| Общий показатель индекса WOMAC, средний (\pm стандартное отклонение) | 60,9 (\pm 7,1) |
| Оценка боли по ВАШ длиной 10 см, средняя (\pm стандартное отклонение) | 5,9 (\pm 1,8) |
| Прием НПВП (нестероидных противовоспалительных препаратов), среднее кол-во дней / месяц (\pm стандартное отклонение) | 6,4 (\pm 6,2) |
| Сахарный диабет, кол-во (%) | 12 (6,4%) |
| Больное колено, кол-во (%) | |
| Правое | 80 (42,7%) |
| Левое | 86 (45,9%) |
| Двустороннее | 21 (11,4%) |
| Рентгенологический индекс Келлгрена-Лоуренса, кол-во (%) | |
| Степень I | 12 (6,4%) |
| Степень II | 79 (42,2%) |
| Степень III | 96(51,4%) |

Статистический анализ

После первой ВС инъекции ГК в начале исследования были собраны данные о последующих посещениях через 6, 9, 10, 11 и 12 месяцев. Все включенные пациенты выполнили базовое посещение и все 5 последующих посещений. Данные для непрерывных переменных выражены как среднее \pm стандартное отклонение (СО), тогда как данные для дискретных переменных представлены в виде количеств и процентов. Общий показатель индекса WOMAC и оценка боли по ВАШ регистрировались при каждом посещении, а изменения по сравнению с исходным уровнем оценивались с использованием критерия Уилкоксона для парных данных. Значимость определяли как $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Stata версии 13 (StataCorp, Колледж Стейшн, Техас, США). Данные по содержанию гемоглобина в крови и показатели сыворотки крови сравнивались в начале исследования и в конце исследования с использованием тестов Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение 12 месяцев наблюдения оценка боли и общие показатели WOMAC были самыми низкими в 6-месячный период времени, а затем постепенно увеличивались в течение последующих 6 месяцев у пациентов, которым еще не требовалась повторная внутрисуставная инъекция ГК (рис. 1).

Мы оценили время до потери эффективности лечения, когда вводили вторую ВС инъекцию препарата HyalOne®. Продолжительность действия составляла приблизительно 9 или 10 месяцев у 62% пациентов, тогда как продолжительность действия у оставшихся 38% составляла 11-12 месяцев. Через 9, 10, 11 и 12 месяцев вторую инъекцию вводили 60 (32%), 56 (30%), 39 (21%) и 32 (17%) пациентам. Бессобытийную выживаемость после первой инъекции оценивали с использованием анализа Каплана-Мейера времени до второй инъекции вплоть до 12 месяцев (рис. 2).

Клиническое течение пациентов, получивших инъекции ГК, сопровождалось оценкой боли, ригидности и физической функции при каждом посещении, вплоть до потери эффективности лечения. В Таблице II представлены оценки по 10-сантиметровой ВАШ и общие показатели WOMAC при потере эффективности лечения, когда пациентам с ОА коленного сустава требуется вторая ВС инъекция ГК.

Значения крови для маркеров воспаления были в пределах нормы как на исходном уровне, так и после 12 месяцев наблюдения, без статистически значимой разницы (Таблица III). Тем не менее, через 12 месяцев наблюдалась незначительная тенденция к снижению уровня СРБ (С-реактивного белка).

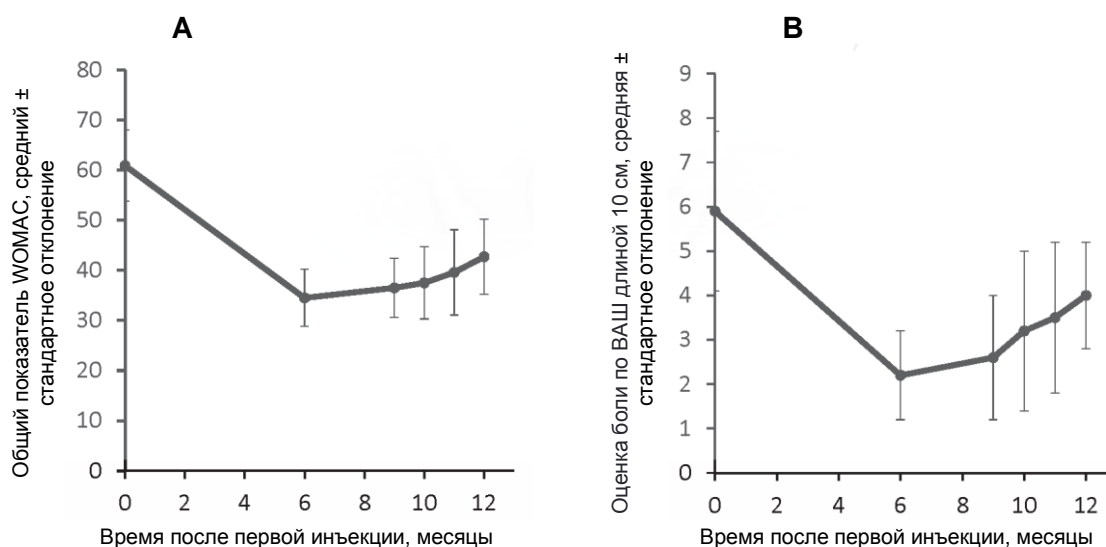


Рис. 1. Изменения общего показателя WOMAC (A) и оценки боли (B) в течение 12 месяцев наблюдения у пациентов, которым еще не требуется повторное внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты. В начале исследования, в

период 6 и 9 месяцев было 187 пациентов, через 10 месяцев было 127 пациентов, через 11 месяцев – 72 пациента и через 12 месяцев – 32 пациента.

Безопасность

Никаких системных или серьезных местных побочных эффектов после первой или второй инъекции зарегистрировано не было. В 8 случаях наблюдалось ощущение боли, которое длилось от нескольких часов до нескольких дней, прошло спонтанно без необходимости медицинского вмешательства.

ОБСУЖДЕНИЕ

ВС инъекции ГК и производных ГК получили одобрение среди врачей-практиков, которые признают этот подход безопасным и эффективным методом лечения ОА (15, 16). Мета-анализ 54 приемлемых исследований, включающих 7 545 пациентов, продемонстрировал эффективность такого лечения ОА коленного сустава с улучшением показателей боли, функции и общей оценки пациентов (17).

Молекулярный вес ГК является важной характеристикой, которая влияет на ее физические и биологические свойства. Фракции молекулярной массы ГК между 500 и 2000 кДа связаны с улучшенной смазкой и устойчивостью к поверхностному износу в испытаниях в лабораторных условиях (*in vitro*). Помимо улучшения реологических свойств синовиальной жидкости, высокомолекулярная ГК оказывает длительное противовоспалительное действие, которое не наблюдается при фракциях ГК с низким молекулярным весом (<40 кДа) (18, 19). ГК с более высокой молекулярной массой имеет более длительное время пребывания в синовиальной жидкости. Молекулярная масса ГК может быть увеличена путем поперечной сшивки для обеспечения более высокой вязкости, улучшения реологических свойств и увеличения времени пребывания в суставе; однако сшитые препараты связаны с более высокой частотой возникновения побочных эффектов (20).

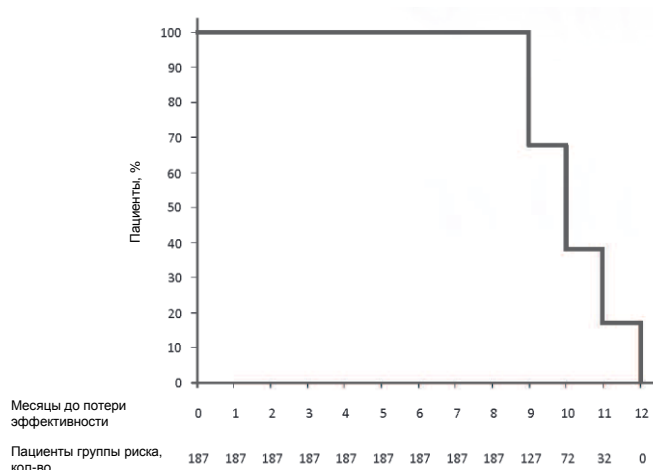


Рис. 2. Анализ выживаемости Каплана-Мейера времени до второй ВС инъекции высокомолекулярной гиалуроновой кислоты (HyalOne®) у 187 пациентов, которые получали более одной инъекции.

Исследователи стремились улучшить и продлить терапевтическую эффективность внутрисуставной гиалуроновой кислоты (ВС ГК), комбинируя ГК с другими агентами, включая полиолы, кортикостероиды и тромбоцитарно обогащенную плазму (ТОП). Считается, что добавление полиола, такого как маннитол или сорбитол, увеличивает вязкость и продлевает время пребывания, уменьшая окислительное разложение ГК, которое происходит после ВС инъекции (21). Эффективность и безопасность ВС ГК в сочетании с маннитолом была проверена в двойном слепом контролируемом клиническом испытании и оказалась аналогичной одной только ВС ГК (22). Для лечения ОА, ГК была объединена с кортикостероидами. Высокие дозы ВС

кортикостероидов показаны при тяжелых острых воспалительных вспышках, не поддающихся лечению НПВП (нестероидными противовоспалительными препаратами) (23); однако они не подходят для долгосрочной терапии. Мета-анализ 7 исследований, сравнивающих ВС кортикостероиды с ВС ГК, показал, что кортикостероиды более эффективны в течение первых 4 недель, но после этого именно ВС ГК обеспечивает превосходную эффективность, которая продолжается в течение месяцев (24). Предварительное контролируемое исследование, сравнивающее ВС ГК с или без гораздо более низкой дозы кортикостероида (10 мг триамцинолона ацетонида), выявило более раннее купирование боли с помощью комбинации (25), однако эти предварительные результаты требуют подтверждения в более широком исследовании. Тромбоцитарно обогащенную плазму (ТОП), источник факторов роста, которые влияют на пролиферацию хондроцитов и продукцию внеклеточного матрикса, также комбинировали с ВС ГК для лечения ОА коленного сустава. Клинические исследования дали смешанные результаты: одно исследование показало отсутствие аддитивного эффекта (26), а другое исследование показало синергетическое действие ТОП и ГК (27).

Было высказано предположение, что данные контролируемых исследований по лечению с помощью ВС ГК должны быть интегрированы с данными в реальных условиях и данными исследований с более длительным периодом наблюдения (5). Мы предоставляем данные о влиянии одной ВС инъекции 1,5%-ного препарата природной ГК с ММ в диапазоне 1500-2000 кДа в реальных условиях, подтверждающие уменьшение симптомов и функциональное улучшение в большой группе пациентов, наблюдаемых ретроспективно в течение одного года.

Ранее Ветро и др. (Vetro et al.) (13) провели 6-месячное открытое исследование проспективной когорты из 168 пациентов, получивших одну ВС инъекцию той же фракции высокомолекулярной (1500-2000 кДа) линейной ГК и продемонстрировали значительное улучшение по сравнению с исходным уровнем во всех показателях результата лечения симптомов и улучшения функции колена, подтвержденное результатами как по индексу WOMAC, так и по шкале оценки исходов повреждений и остеоартроза коленного сустава (KOOS), которое сохранялось в течение 6 месяцев. Исследуемая популяция в этой группе была моложе нашей (средний возраст 54, а не 62 года), имела более тяжелый ОА коленного сустава (боль по ВАШ составляла 77, а не 59 мм) и более короткий срок наблюдения (6 месяцев, а не 12 месяцев). Наши результаты показывают, что данные относительно выраженной постоянной реакции после однократной ВС инъекции высокой молекулярной массы (1500-2000 кДа) в 6-месячном исследовании, проведенном Ветро и др. (Vetro et al.) (13), могут быть расширены на несколько месяцев после шестимесячного срока. Это имеет важные последствия для сроков последующих инъекций и может означать, что возможна отсрочка повторного лечения с соответствующей экономией затрат в рамках длительного лечения.

Таблица II Оценка боли по ВАШ и общий показатель WOMAC от исходного уровня до времени второго внутрисуставной инъекции высокомолекулярной гиалуроновой кислоты (HyalOne®) для лечения остеоартроза коленного сустава.

| Время второй инъекции (пациенты, кол-во) | Посещение в рамках исследования | | | | | |
|--|---------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | Исходный уровень | 6 месяцев | 9 месяцев | 10 месяцев | 11 месяцев | 12 месяцев |
| 9 месяцев (60) | | | | | | |
| Оценка боли по ВАШ | 6,5 ±2,1 | 1,8 ±1,3* | 2,4 ±1,4* | | | |
| WOMAC | 63,4 ±6,3 | 38,2 ±4,3* | 39,1 ±5,2* | | | |
| 10 месяцев (56) | | | | | | |
| Оценка боли по ВАШ | 7,3 ±1,8 | 2,6±1,5* | 2,8 ±1,7* | 3,2 ±2,4** | | |
| WOMAC | 58,7 ±7,2 | 34,3 ±6,3* | 35,3 ±5,5* | 38,1±6,1** | | |
| 11 месяцев (39) | | | | | | |

| | | | | | | |
|--------------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Оценка боли по ВАШ | 5,9 ±1,4 | 2,1 ±0,9* | 2,8 ±1,6* | 3,1 ±1,8** | 3,3 ±1,7** | |
| WOMAC | 61,3 ±8,1 | 31,1 ±6,2* | 34,2 ±5,9* | 35,3±7,1** | 38,1±8,1** | |
| 12 месяцев (32) | | | | | | |
| Оценка боли по ВАШ | 6,8 ±1,2 | 2,4 ±0,4* | 2,7 ±0,7* | 3,4 ±1,3* | 3,8 ±1,6** | 4,0 ±1,2** |
| WOMAC | 59,5 ±6,8 | 33,7 ±5,9* | 36,4 ±7,2* | 39,3 ±8,4* | 41,4±8,8** | 42,7±7,5** |

Показатели выражаются как средние ± стандартное отклонение: до лечения, а затем через 6, 9, 10, 11 и 12 месяцев.

* Значительная разница по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,01$).

** Значительная разница по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

Таблица III. Биохимические показатели сывороточных маркеров воспаления на исходном уровне и после 12 месяцев наблюдения.

| | Исходный уровень | Последующее наблюдение | p-значение | Норма |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|-------------------------------|
| Гематокрит, % | 47±6 | 45±7 | 0,631 | 38-54 |
| Красные кровяные клетки / мкл | 5,20±2,1x10 ⁶ | 5,32±2,2x10 ⁶ | 0,761 | 4,0-5,6 x10 ⁶ /мкл |
| Белые кровяные клетки / мкл | 5,600±3,700 | 6,100±3,900 | 0,568 | 4,000-11,000/мкл |
| СРБ, мг/дл | 1,8 ±1,3 | 1,1 ±0,7 | 0,074 | < 3 мг/дл |
| СОЭ, мм/ч | 18,4 ±11,8 | 18,1 ±13,4 | 0,713 | < 25 мм/ч |
| Мочевая кислота, мг/дл | 4,3±1,7 | 4,1±1,5 | 0,589 | < 6 мг/дл |

СРБ: С-реактивный белок; СОЭ: скорость оседания эритроцитов.

В нашей исследуемой популяции продолжительность терапевтического действия, определяемая сроками необходимости в повторной инъекции, составила от 9 до 10 месяцев у 62% наших пациентов. Остальные 38% пациентов нуждались в повторном лечении более чем через 11 месяцев после первой инъекции. Если рассматривать эти данные в перспективе, это означает, что лечение с помощью ВС ГК пациентов с рентгенологическим ОА коленного сустава 1-3 степени по КЛ приводит к тому, что 2 из 3 пациентов нуждаются в повторном лечении в период от 9 до 10 месяцев, и 1 из 3 пациентов нуждается в повторном лечении по прошествии 10 месяцев.

В будущем было бы полезно выявить факторы, которые прогнозируют сроки необходимости повторного лечения с помощью ГК. У всех пациентов наблюдался быстрый эффект в течение 6 месяцев, что соответствовало клинически значимому улучшению общего показателя WOMAC, после чего последовало умеренное прогрессирующее ухудшение показателей исходов, которые не возвращались к данным исходного уровня в течение периода наблюдения, и, что более важно, улучшение оставалось клинически значимым в течение всего периода наблюдения. Незначительная тенденция к снижению уровня СРБ спустя 12 месяцев (Таблица III) может быть сопоставима с уменьшением локального уровня воспаления, что также будет сопровождаться снижением приема НПВП (нестероидных противовоспалительных препаратов) и отсутствием всплеск во время наблюдения. Противовоспалительное действие инъекции ВС ГК при ОА коленного сустава связывают с опосредованными взаимодействиями рецепторов клеточной поверхности CD-44, толл-подобными рецепторами 2 и 4, молекулой межклеточной адгезии-1 и лайлином (19).

Ограничения настоящего исследования включают ретроспективный дизайн и отсутствие контрольной группы с плацебо или активным компаратором (препаратом сравнения). Более того, мы не оценивали эффективность последующих инъекций по результатам. Однако длительное наблюдение пациентов с симптоматическим ОА бедра, получавших инъекцию ВС ГК не реже одного раза в шесть месяцев, подтвердило

сохраняющуюся эффективность после 7 лет наблюдения. В данном исследовании оценка пациентов осуществлялась с помощью индекса Лекена, шкалы ВАШ оценки боли, по приему НПВП, общей медицинской оценке и оценке состояния пациента каждые шесть месяцев от исходного уровня. Пациенты были классифицированы по возрасту, полу и индексу массы тела (ИМТ), и во всех группах наблюдалось статистически значимое снижение ($p < 0,05$) во всех временных точках по сравнению с исходным уровнем в отношении индекса Лекена, шкалы ВАШ оценки боли, приема НПВП и глобальных медицинских оценок и оценок пациентов, что подтверждает долгосрочную эффективность и безопасность ГК в лечении остеоартроза (28). Это также отражено в результатах ретроспективной когорты из 182 000 пациентов с диагнозом ОА коленного сустава, идентифицированных в административной базе данных страхового обслуживания (29). Пациенты, которые получали ВС инъекции ГК, показали значительно более длительное время до полной замены коленного сустава ($p < 0,0001$). Более того, наблюдалось дозозависимое увеличение среднего времени до замены колена: без ГК – 0,7 года; один цикл – 1,4 года ($p < 0,0001$); > 5 циклов 3,6 года ($p < 0,0001$). Эти результаты были подтверждены в аналогичном исследовании 267 345 пациентов с инцидентным ОА коленного сустава из базы данных Medicare. Прием ВС ГК ассоциировался со средней задержкой полной замены коленного сустава на 8,7 месяца по сравнению с пациентами, не получавшими ГК (95%, доверительный интервал 8,3-9,1 месяцев; $P < 0,001$) (30).

Наши результаты подтверждают клиническую эффективность и безопасность ВС инъекций высокомолекулярной (1500-2000 кДа) ГК у пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава. После 9 месяцев наблюдения повторная инъекция потребовалась 60 пациентам (32%), через 10 месяцев – 56 (30%), через 11 месяцев – 39 (21%) и через 12 месяцев – 32 (17%) пациентов, что подтверждает долгосрочную эффективность внутрисуставной инъекционной терапии с помощью препарата HyalOne®, которая была связана с клинически значимым улучшением общих показателей WOMAC.

Заявление о конфликте интересов. А. Миглиоре получал гранты или вознаграждения от компаний Pfizer, MSD, Fidia, Sanofi, IBSA.