

Общий коэффициент замещения тазобедренного сустава в группе пациентов, страдающих симптоматическим остеоартрозом тазобедренного сустава после внутрисуставного введения гиалуроната натрия (МВ 1500–2000 кДа) Исследование ORTOBRIX

Альберто Мильоре • Антонино Белла
• Массимариано Бизиньяни • Мишель Калдераро
• Даниэль Де Амицис • Джандоменико Логроцино
• Фабио Мариоттини • Оресте Морескини •
Умберто Массифра и Эмануэль Бицци • Бруно Лагана
• Приско Пиццетелли и Сандро Тормента

Поступило в редакцию: 10 августа 2011 / Пересмотрено: 12 марта 2012 / Утверждено: 21 апреля 2012 /
Опубликовано на сайте: 8 июня 2012
Клиническая ревматология 2012

Резюме Остеоартроз бедра – очень распространенное заболевание с дорогостоящим лечением. Повестка дня Комитета Европейской лиги по ревматологии требует проведения исследований по изучению способов лечения, способных замедлить прогрессирование остеоартроза тазобедренного сустава (ОА), отсрочить замену сустава и определить сравнительную эффективность и экономическую эффективность нехирургических и хирургических методов лечения, а также критерии, относящиеся к показаниям и срокам полной замены тазобедренного сустава. После публикации результатов рандомизированного контролируемого исследования и когортного исследования эффективности гиалуроната натрия для внутрисуставного введения (1500–2000 кДа) при симптоматическом ОА тазобедренного сустава мы провели это ретроспективное исследование у пациентов, страдающих ОА тазобедренного сустава, прошедших лечение с помощью ультразвуковых внутрисуставных инъекций препарата «Гиалон» (итальянская торговая марка «Хиалубрик 60») с участием группы экспертов ортопедов-хирургов, чтобы оценить, нуждаются ли эти пациенты в полной замене тазобедренного сустава, а также сроки и частоту проведения данной

А. Мильоре (*): Ю. Массифра: Э. Бицци
Оперативное отделение ревматологии, Сан-Пьетро-
Фатенефрателли
Больница-исследовательский центр, ул. Виа Кассия
600, 00189 Рим, Италия
e-mail: albertomigliore@terra.es

А. Белла
Национальный Институт Здоровья, Рим, Италия

М. Бизиньяни
Первое отделение ортопедии, Больница ЦОТ, Рим,
Италия

М. Калдераро
Оперативное отделение ортопедии, больница Сан-
Пьетро-Фатенефрателли, Рим, Италия
Д. Де Амицис

Ф. Мариоттини
Оперативное отделение ортопедии и травматологии,
Поликлиника Казилино, Рим, Италия

О. Морескини
Отделение наук о костно-мышечной системе,
Римский Университет Ла Сапиенца, Рим, Италия
Б. Лагана
Оперативное отделение по аутоиммунным
заболеваниям, Римский Университет Ла Сапиенца,
Рим, Италия
П. Пиццетелли
Исследовательский центр ISBEM, Бриндизи, Италия

С. Тормента

Оперативное отделение ортопедии и травматологии,
больница Сан-Сальваторе, Пезаро, Италия
Г. Логроцино
Кафедра ортопедии, Католический Университет
Святого Сердца, Рим, Италия

Отделение радиологии, больница Сан-Пьетро-
Фатенебрательли, Рим, Италия

операции. Шесть ортопедов, не проводящих плановые внутрисуставные инъекции в тазобедренный сустав, независимо оценивали является ли каждый из 176 пациентов, страдающих ОА тазобедренного сустава и прошедших лечение с помощью внутрисуставных инъекций гиалуроната натрия (МВ 1500–2000 кДа) под контролем УЗИ, кандидатом на полную замену тазобедренного сустава в соответствии клиническими данными (возраст, индекс массы тела, визуально-аналоговая шкала боли, альго-функциональный индекс Лекена, общая оценка пациента, общая оценка врачей, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и рентгенография бедра), собранных в виде анонимных электронных данных во время первого посещения для внутрисуставных инъекций гиалуроната натрия. Через 24 месяца 159 из 176 (90%) пациентов не нуждались в полной замене тазобедренного сустава. Через 48 месяцев 82 % (N=144) исследуемой популяции, получившей внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты, избежали полной замены тазобедренного сустава. В группе из 93 пациентов, рассматриваемых в качестве кандидатов на полную замену тазобедренного сустава (то есть тех, для которых 4, 5 или 6 хирургов-ортопедов согласились, что пациент является кандидатом на полную замену тазобедренного сустава), только 17 прошли данную процедуру с положительным результатом 82% через 24 месяца. Через 48 месяцев этот процент снизился до 66% в этой группе. В других группах пациентов (в которых соответственно 3, 2, 1 или ни один из хирургов не были согласны с тем, что пациент является кандидатом на полную замену тазобедренного сустава) артропластика не проводилась. Внутрисуставная инъекция гиалуроната натрия (МВ 1500–2000 кДа) под ультразвуковым наведением, по-видимому, позволяет отсрочить полную замену тазобедренного сустава в реальном контексте фактического общего ведения пациентов с симптоматическим ОА бедра. Хотя для подтверждения этих данных и определения предикторов исхода необходимы дальнейшие исследования, вискоасплементация бедра должна рассматриваться как консервативное лечение, которое необходимо провести, прежде чем предлагать пациентам полную замену тазобедренного сустава.

Ключевые слова Тазобедренный сустав. Гиалуроновая кислота. Внутрисуставная инъекция. Остеоартроз. Ультразвуковое наведение

Аббревиатуры

АКР	Американский колледж ревматологии
ИМТ	Индекс массы тела
ДИ	Доверительный интервал
НПВП	Нестероидный противовоспалительный препарат
ОА	Остеоартроз
РКИ	Рандомизированное контролируемое исследование
РХП	Рабочая характеристика приемника
ВАШ	Визуальная аналоговая шкала

Вступление

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенным типом артрита в западных странах. Это заболевание наиболее часто встречается среди взрослых людей старше 65 лет, но страдать данным заболеванием могут люди любого возраста [1]. Согласно критериям Американского колледжа ревматологии (АКР), 70% людей в возрасте старше 70 лет имеют рентгенологические признаки остеоартроза. Наиболее часто остеоартроз поражает бедра и колени, и практически всегда имеет симптомы. Остеоартроз тазобедренного сустава вызывает значительные проблемы, так как тазобедренный сустав является основным «несущим» суставом. ОА тазобедренного сустава вызывает боль и затрудняет выполнение пациентом ежедневных нагрузок. Рекомендации Комитета АКР и Комитета Европейской лиги против ревматологии (EULAR) по лечению остеоартроза включают как нефармакологические, так и фармакологические опции [2]. Операция считается последним вариантом лечения пациентов с остеоартрозом тазобедренного сустава, которые не смогли воспользоваться другими более консервативными вариантами лечения. Тем не менее, замена суставов становится все более распространенным явлением: около 435 000 американцев ежегодно проходят процедуру по замене тазобедренного или коленного сустава. Около 90% операций по замене сустава имеют положительный исход; тем не менее, любая операция несет риски и может вызвать дальнейшие затруднения. К возможным проблемам относятся инфекция, тромбоз, расшатывание, вывих, повреждение нервов и кровеносных сосудов, и, что немаловажно, уровень смертности при полной замене тазобедренного сустава составляет от 2,2% в Италии [3,4] до 0,29% в Соединенных Штатах [5].

Затраты, связанные с полной заменой тазобедренного сустава, включают прямые затраты, связанные как с госпитализацией [6], так и с реабилитацией, послеоперационной смертностью, послеоперационными осложнениями (тромбоз легких, тромбоз глубоких вен, инфекция и повторная операция) и потерями рабочих дней [7,8].

Комитет EULAR, следуя руководящим принципам, внес предложения по будущей программе исследований, разработанные в ходе трех раундов «Делфи». Среди десяти, определенных в конечном итоге как наиболее важные темы для будущих исследований в соответствии с имеющимися в настоящее время научными данными и клинической практикой, мы выделили следующие темы для изучения: может ли длительное применение симптоматических препаратов при остеоартрите замедлить прогрессирование ОА тазобедренного сустава и отсрочить замену сустава; есть ли необходимость в проведении рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) действия внутрисуставных инъекций препарата «Нуалгон» при ОА тазобедренного сустава; а также необходимость в исследованиях с соответствующим дизайном для определения сравнительной эффективности и эффективности нехирургических и хирургических методов лечения, а также критериев, касающихся показаний и сроков полной замены тазобедренного сустава [9].

Некоторые исследования остеоартроза коленного сустава позволяют предположить, что внутрисуставное использование препаратов с гиалуроновой кислотой (ГК) может быть подходящим вариантом лечения пациентов, страдающих ОА коленного сустава с постоянной болью, которые не реагируют или не способны переносить консервативное лечение, или которые не являются кандидатами на замену сустава [10–14].

Поскольку следующие профессиональные сообщества, такие как Американский колледж ревматологии, Американское общество боли, Американская академия хирургов-ортопедов, Европейская лига против ревматологии и Международное общество исследований остеоартрита, считают внутрисуставную гиалуроновую терапию подходящей для пациентов с остеоартритом, которые не ответили на традиционные анальгетические или фармакологические варианты лечения, в последние годы наблюдается расширение использования внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты при ОА тазобедренного сустава [15–19]. В частности, использование ультразвукового наведения способствует улучшенной и точной доставке инъекций, а также повторяемости инъекций, что очень важно при длительном лечении ОА тазобедренного сустава [20–22].

Мы опубликовали предварительные данные по применению гиалуроновой кислоты при симптоматическом ОА тазобедренного сустава в короткие и длительные сроки. В частности, наши предварительные результаты показали статистически значимое снижение альго-функционального индекса во все последующие моменты времени по сравнению с нулевой точкой, позволяя предположить, что непрерывное внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты в тазобедренный сустав также может быть эффективным в течение 18 месяцев, поддерживая положительный эффект, полученный после самой первой инъекции [23,24].

Совсем недавно мы сообщили о 6-месячном проспективном рандомизированном двойном слепом контролируемом клиническом исследовании эффективности и безопасности внутрисуставного введения препарата «Хиалубрикс» 60 мг/4 мл под ультразвуковым контролем по сравнению с внутрисуставной инъекцией мепивакаина при лечении ОА тазобедренного сустава, которое обнаружило значительное снижение показателей индекса Лекена и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли после лечения в группе с гиалуроновой кислотой по сравнению с группой с местной анестезией [25].

Впоследствии мы провели когортное исследование, которое показало, что в реальной практике лечение гиалуроновой кислотой, по-видимому, приводит к статистически значимому снижению альго-функциональных показателей через 3 месяца после первой инъекции; через 12 месяцев 80% пациентов отмечают уменьшение симптомов минимум на 30%, что подтверждает данные предыдущих РКИ. Более того, в том же исследовании низкий процент пациентов, прошедших лечение (9%), перенес эндопротезирование тазобедренного сустава в течение 18 месяцев наблюдения, что предполагает дальнейшее развитие этой темы [26].

Учитывая результаты предыдущего когортного исследования эффективности гиалуроновой кислоты при симптоматическом ОА тазобедренного сустава, мы провели это ретроспективное исследование с участием экспертной группы хирургов-ортопедов, которые оценили всех пациентов, участвующих в когортном исследовании, на их пригодность для полной замены тазобедренного сустава. Затем мы сравнили рекомендации ортопедов с фактическим уровнем полной замены тазобедренного сустава среди пациентов во время когортного наблюдения.

Методы

Цели исследования

Основная цель этого исследования состоит в том, чтобы оценить частоту и сроки полной замены тазобедренного сустава у пациентов, страдающих ОА тазобедренного сустава, получавших

внутрисуставные инъекции под ультразвуковым контролем препарата «Гиалон» (итальянский бренд «Хиалубрикс 60»), стерильного апиrogenного вязкоупругого раствора, изготовленного из натриевой соли гиалуроновой кислоты, полученной при помощи бактериальной ферментации из фракции с высокой молекулярной массой в диапазоне 1500–2000 кДа, а также чтобы оценить, считались ли эти пациенты кандидатами для полной замены тазобедренного сустава.

Вторичная цель исследования состояла в том, чтобы определить возможные показатели исхода операции по полной замене тазобедренного сустава, связанные с полом, возрастом, рентгенологической оценкой в соответствии с классификацией Келлгрена-Лоуренса (КЛ) и клиническими параметрами.

Отбор пациентов

Были проанализированы истории амбулаторных больных, страдающих симптоматическим ОА тазобедренного сустава и получавших гиалуроновую кислоту в период с 2005 по 2007 год. Все пациенты, включенные в исследование, сопровождалась командой ревматологов с последующими клиническими визитами каждые 3 месяца. Данные исходного и контрольных посещений были внесены в компьютерный график. Критериями включения были возраст ≥ 18 лет, симптоматический ОА тазобедренного сустава в соответствии с критериями АКР [27] продолжительностью не менее 1 года и 18 месяцев наблюдения. Критериями исключения были: одновременное применение пероральной антикоагулянтной терапии (для снижения вероятности кровоизлияния после инъекции); значительные сопутствующие заболевания (например, ревматологические заболевания, боль в пояснице и остеонекроз головки бедренной кости); и постоянное применение системных стероидов (рис. 1). Отбор пациентов проводился в декабре 2007 года группой исследователей, состоящей из трех ревматологов, которые получали данные с помощью компьютерного анализа историй болезни и, таким образом, применяли критерии включения и исключения.

В таблицах 1 и 2 приведены показатели, зарегистрированные в начале исследования, касающиеся истории болезни и демографической информации, рентгенологической оценки с использованием шкалы Келлгрена-Лоуренса [28] к рентгенограмме без нагрузки, сделанной не более чем за 2 месяца до лечения, показатели боли по 100-мм шкале ВАШ и шкале Лекена [29].

Каждый пациент получал по 4 мл (60 мг) внутрисуставной инъекции препарата Гиалон® в пораженное бедро каждые 6 месяцев; при наличии клинического запроса пациент мог получить до двух дополнительных инъекций, максимум одну инъекцию в течение 3-месячного периода, в течение 1 года, как это принято в стандартной клинической практике в нашем учреждении. Инъекции проводились каждые 6 месяцев даже тем пациентам, которые сообщали об улучшении клинических показателей. Все внутрисуставные инъекции выполнялись с использованием ультразвукового наведения для обеспечения точного размещения [21].

Пациенты приходили на посещение каждые 3 месяца, оценивая боль по 100-мм шкале ВАШ и шкале Лекена, в течение всего периода исследования (48 месяцев), как это принято в обычной клинической и терапевтической практике в нашем учреждении. Исключения, состоящие из пациентов, не явившихся на контрольные визиты или сеансы инъекций, либо обратившихся в другие клинические учреждения, рассматриваются как пациенты, прошедшие полную замену тазобедренного сустава. Иными словами, данные пациентов, которые в конечном итоге умерли до исключения, не вошли в статистический анализ.

Рис. 1 Критерии отбора и анализа пациентов



Таблица 1 Демографическая информация о зачисленных пациентах

Пациенты	Всего: 176
Мужчины	83 (47,2 %)
Женщины	93 (52,8 %)
Возраст (годы, среднее (мин–макс))	61,7 (33–89)
Классы (годы)	
±50	35 (19,8 %)
>50	141 (80,1 %)
ИМТ (среднее)	26,1 (СО 5,1)
Вес (кг, среднее)	73,1 (СО13,5)
Рост (см, среднее)	167,4 (СО±9,7)
Курение	23 (13,1 %)
Пораженный тазобедренный сустав	
Правый	81 (46 %)
Левый	81 (46 %)
Оба	14 (7,9 %)
Радиологический индекс Келлгрена – Лоуренса	
1 степень	11 (9,4 %)
2 степень	51 (43,5 %)
3 степень	40 (34,1 %)
4 степень	25 (21,3 %)
Сопутствующий ОА коленного сустава	54 (30,6 %)
Диабет	
Нет	171 (97,2 %)
Да	5 (2,8 %)

Дизайн исследования

Мы провели ретроспективное открытое исследование в одной когорте с историческим наблюдением, спонсируемое шестью ортопедами компании «Fidia Farmaceutici SpA.», которые обычно не выполняют внутрисуставных инъекций в тазобедренный сустав; ортопеды независимо друг от друга оценивали, являются ли пациенты кандидатами на полную замену тазобедренного сустава в соответствии со следующими клиническими данными, полученными ретроспективно из историй болезни отобранных пациентов и предоставленными анонимно в начале 2008 года:

1. Возраст

2. Индекс массы тела (ИМТ)
3. Боль по шкале ВАШ
4. Индекс Лекена [29]
5. Общая оценка пациента
6. Общая оценка врача
7. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (количество дней за последний месяц, в который пациент принимал НПВП, от 0 до 30)
8. Рентгенография бедра

Общая оценка пациентами и врачами выполнялась по визуальной аналоговой шкале от 0 до 10, где как пациентов, так и врачей просили определить по этой шкале фактическое клиническое влияние заболевания на качество жизни пациента. Демографические и клинические параметры, такие как возраст, ИМТ, индекс Лекена и индекс боли ВАШ в нулевой точке, рассматривались как возможные варианты, которые могут представлять собой предикторы для полной замены тазобедренного сустава.

Таблица 2 Средние значения клинических параметров в группах пациентов (\pm стандартное отклонение) в нулевой точке и во время последующего наблюдения (каждые 12 месяцев)

	Индекс Лекена, среднее	Шкала ВАШ боли, среднее	Общая оценка врачами	Общая оценка пациентом	Прием НПВП
ГРУППА А					
нулевая точка	4,9 (СО 3,4)	4,5 (СО 2,3)	3,6 (СО 1,7)	4,3 (СО 1,9)	1,9 (СО 0,8)
12 месяцев	3,1 (2,7)*	2,9 (2,8)*	2,5 (2,2)*	2,9 (2,8)*	0,8 (0,5)*
24 месяцев	3,0 (2,4)*	2,5 (2,4)*	2,5 (2,2)*	2,6 (2,4)*	0,8 (0,5)*
36 месяцев	3,2 (2,7)*	2,9 (2,7)*	2,7 (2,4)*	2,9 (2,7)*	0,6 (0,4)*
48 месяцев	3,1 (3,0)*	2,9 (2,7)*	2,5 (2,3)*	2,9 (2,7)*	0,6 (0,4)*
ГРУППА В					
нулевая точка	7,5 (СО 4,1)	5,0 (СО 2,2)	5,1 (СО 3,3)	5,8 (СО 1,8)	5,8 (СО 1,8)
12 месяцев	4,4 (3,5)*	3,8 (3,1)*	3,5 (3,3)*	3,8 (3,1)*	3,0 (2,6)*
24 месяцев	3,9 (3,3)*	3,8 (2,8)*	3,8 (3,1)*	3,5 (3,2)*	3,0 (2,7)*
36 месяцев	4,0 (3,4)*	3,5 (3,1)*	3,5 (3,0)*	3,6 (3,0)*	4,1 (3,8)*
48 месяцев	4,1 (3,5)*	3,5 (3,1)*	3,5 (3,1)*	3,5 (3,1)*	3,6 (3,3)*
ГРУППА С					
нулевая точка	8,3 (СО 3,2)	6,2 (СО 1,8)	5,6 (СО 1,4)	6,5 (СО 1,9)	8,9 (СО 1,9)
12 месяцев	5,5 (3,6)*	4,8 (4,0)*	4,2 (3,8)*	4,9 (4,1)*	5,3 (4,7)*
24 месяцев	4,9 (3,8)*	4,4 (3,7)*	4,1 (3,7)*	4,2 (4,0)*	5,3 (4,7)*
36 месяцев	4,3 (3,8)*	4,2 (3,8)*	4,0 (3,8)*	4,2 (4,0)*	5,5 (4,8)*
48 месяцев	4,5 (4,0)*	4,4 (3,8)*	4,2 (3,8)*	4,4 (3,8)*	5,6 (4,7)*

* $p < 0,05$ по сравнению с нулевой точкой

Индекс КЛ оценивали два опытных рентгенолога, в то время как ортопеды исследовали рентгеновские снимки без указания радиологического индекса.

Статистическая оценка

Для включения пациентов в исследование шесть ортопедов выставили оценку соответствия с точки зрения пригодности пациентов для полной замены тазобедренного сустава, на основе определенных клинических параметров и наблюдения, а также рентгенологического исследования бедра, зарегистрированных в начале исследования (Таблица 3). Оценка соответствия варьировалась от 0, если ни один ортопед не считал пациента подходящим для полной замены тазобедренного сустава, до 6, если все ортопеды согласились с целесообразностью полной замены бедра. Оценка соответствия была разделена на 3 группы:

1. Группа А: оценка соответствия 0–2
2. Группа В: оценка соответствия 3
3. Группа С: оценка соответствия 4–6

Непрерывные переменные описаны в терминах средней и стандартной ошибки, а категориальные переменные – в абсолютных частотах и процентах. Все непрерывные переменные сравнивались с использованием параметрического подхода (t-критерия), а в случае нарушения предположения о параметрической статистике, с непараметрическим подходом (U-критерий Манна-Уитни). Все категориальные переменные сравнивались с помощью критерия хи-квадрат или, при необходимости, с

точным критерием Фишера.

Кроме того, был проведен анализ выживаемости с использованием метода Каплана – Мейера для оценки среднего времени выживания после полной замены тазобедренного сустава с учетом всей популяции пациентов и стратификации на основе определенных демографических и клинических ковариат.

Таблица 3 Оценка соответствия, по мнению шести ортопедов

Кол-во согласных врачей	Частота пациентов	Процент пациентов	Группа	Пациентов в группе	% пациентов в группу	Пациенты, прошедшие на полную замену тазобедренного сустава через 48 месяцев; n (%)
0	16	9,09	А	62	35,23	0
1	23	13,07				0
2	23	13,07				0
3	21	11,93	В	21	11,93	0
4	23	13,97				9 (28,12)
5	28	15,91	С	93	52,84	11 (34,37)
6	42	23,86				12 (37,51)
Всего	176	100				Всего

Был также проведен анализ множественной регрессии по Коксу для корреляции времени выживания и некоторых демографических и клинических параметров.

Результаты

Двести тридцать два пациента прошли лечение гиалуроновой кислотой с 2005 по 2007 год. Сорок два пациента были исключены по причине неявки на последующие визиты, в то время как 14 пациентов были исключены, потому что они наблюдались менее 18 месяцев. Сто семьдесят шесть пациентов, удовлетворяющих всем критериям включения / исключения, оставались в исследовании. За период наблюдения ИТТ-популяция получила 849 ультразвуковых внутрисуставных инъекций. Общее количество выполненных инъекций было распределено по трем группам: Группа А, 240 инъекций (в среднем 3,87 инъекций на пациента во время последующего исследования); Группа В, 87 инъекций (в среднем 4,14 инъекций на пациента); Группа С – 522 инъекции (в среднем 5,61 инъекции на пациента).

Группа В, в которой были сомнения по поводу полной замены тазобедренного сустава (оценка соответствия 3/6), состояла из 21 пациента (11,9%), тогда как группа А, в которой пациенты получили несогласие врачей на полную замену тазобедренного сустава (оценка соответствия 0/6, 1/6 и 2/6), состояла из 62 пациентов, из которых 16 (9%), 23 (13%) и 23 (13%) считались подходящими кандидатами на полную замену тазобедренного сустава от 0, 1 или 2 хирургов-ортопедов соответственно. В группе С было 93 (52,84%) пациента, которые получили согласие на полную замену тазобедренного сустава (оценка соответствия 4/6, 5/6 и 6/6): 23 пациента (13,9%), 28 пациентов (15,9%) и 42 пациента (23, %) соответственно. Мы можем наблюдать, что через 24 месяца 90% из 176 пациентов, включенных в исследование, избежали полной замены тазобедренного сустава, в то время как через 48 месяцев 82% из 176 пациентов в исследовании избежали полной замены тазобедренного сустава (рис. 2).

Из 93 пациентов в Группе С (в которой 4, 5 или 6 хирургов-ортопедов согласились с тем, что пациент является подходящим кандидатом для полной замены бедра), только 17 пациентов действительно подверглись полной замене тазобедренного сустава через 24 месяца, в то время как через 48 месяцев это число возросло до 32, с результатами выживания 66% через 48 месяцев (рис. 2). В двух других группах соответствия, группа А (62 пациента) и группа В (21 пациент), в которых соответственно 3, 2, 1 или никто из врачей не были согласны с тем, что пациент является кандидатом на полную замену тазобедренного сустава, артропластика не регистрируется, и, следовательно, 100% пациентов сохранили свое естественное бедро в течение всего периода наблюдения. Три кривые выживаемости, сравнивающие три группы соответствия, являются статистически значимыми ($p=0,0002$) (рис. 2). Два эксперта-рентгенолога независимо оценивали степень КЛ у пациентов, которые являются объектом исследования; в группе С были два пациента с индексом КЛ = 1, а в группе А – три пациента с индексом КЛ = 4.

Если мы рассмотрим только анализ пациентов, которые находились под наблюдением, и тех, кто прошел артропластику, то можно заметить, что кривая выживания, рассчитанная для 139 пациентов, которые остались в поле наблюдения, не изменяется по сравнению с первым анализом; фактически, через 48 месяцев выживаемость составляет 80,68% (по сравнению с 82% с учетом отсева). Таким же образом, выживаемость остается статистически различной ($p=0,0004$) в трех группах, и полная замена тазобедренного сустава не регистрируется в группах соответствия А и В, в то время как в группе соответствия С выживаемость до 48 месяцев составляет 63,46%. (против 66,52% с учетом всех пациентов).

Все клинические параметры, наблюдаемые в течение 48 месяцев наблюдения, продемонстрировали статистически значимое улучшение после повторного введения ГК в трех группах. Статистически значимые различия наблюдались во все моменты времени для всех параметров ($p < 0,05$).

Исходные клинические параметры 176 зарегистрированных пациентов сравнили в таблице 4; пациентов разделили на три группы в соответствии с оценкой хирургов-ортопедов на пригодность для полной замены тазобедренного сустава (согласие 0, 1 и 2 врачей; согласие 3 врачей; согласие 4, 5 и 6 врачей); существует только статистически значимое различие между группами А и С в отношении возраста, индекса Лекена, болевого синдрома по шкале ВАШ, общей оценки врача и пациента, приема НПВП и радиологической степени.

На основе всей популяции пациентов (176 пациентов), разделенной на группы соответствия шестью хирургами-ортопедами, мы построили кривые выживания и разделили в соответствии со следующими ковариатами клинического интереса: (а)

Рис. 2 Кривые представляют выживаемость для всех пациентов в исследовании (176) и выживаемость для пациентов из групп А, В и С. В группе соответствия 3 (в которой 4, 5 или 6 ортопедов согласились на необходимость операции) выживаемость составляет 66,5% через 48 месяцев

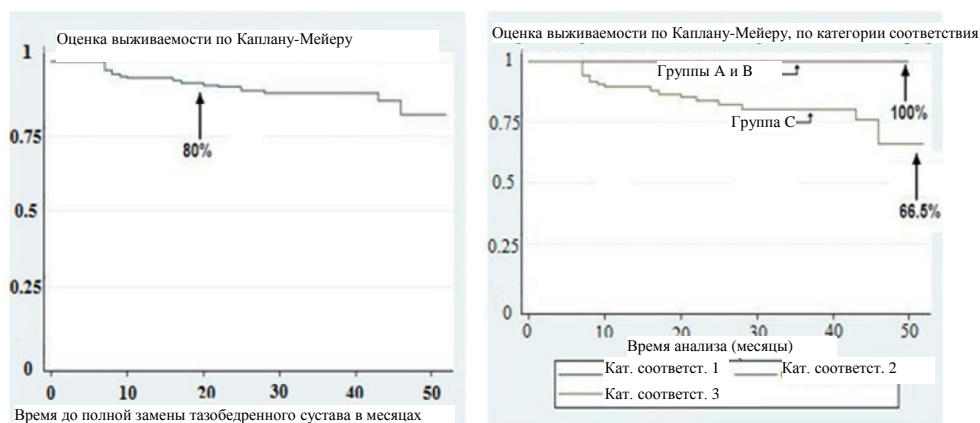


Таблица 4 сравнение значения p в группах

Сравнение групп (значение p)			
	Группа А с группой В	Группа А с группой С	Группа В с группой С
Возраст	0.073	<0.001	0.822
Индекс Лекена	0.0071	<0.001	0.328
ВАШ	0.4573	<0.001	0.016
Оценка врача	<0.001	<0.001	0.160
Оценка пациента	0.003	<0.001	0.1461
НПВП	0.007	<0.001	0.204
Вес	0.903	0.564	0.827
Рост	0.963	0.302	0.525
ИМТ	0.591	0.803	0.671
КЛ	0.651	0.001	0.027

Индекс Лекена подразделяется на низкий (0–5), средний (6–10) и высокий (>11); (b) возраст делится на больше или менее 50 лет; (c) уровень боли по шкале ВАШ подразделяется на низкий (0–4), средний (5–8) и высокий (9–10) (рис. 3). Ковариаты, представляющие клинический интерес, такие как индекс Лекена, возраст и ВАШ, не показывают статистически значимой разницы при анализе с помощью метода Кокса. Следовательно, мы можем рассматривать эти клинические параметры как плохие предикторы полной замены тазобедренного сустава.

В течение 48 месяцев наблюдения побочные явления регистрировались при каждом последующем контрольном посещении. Не было зарегистрировано никаких системных, инфекционных или других серьезных побочных эффектов. Легкая преходящая боль, регрессировавшая без необходимости лечения, была зарегистрирована 34 пациентами в 72 различных случаях. Не наблюдалось различий в возникновении таких событий в трех группах.

Обсуждение

Насколько нам известно, это первое исследование, направленное на оценку влияния вискоасплементации гиалуроновой кислоты на уровень операций по полной замене тазобедренного сустава в большой группе пациентов. В 2008 году Ван ден Бекером сравнил три различных состава гиалуроновой кислоты у 120

пациентов и оценил функциональность, симптомы и задержку выполнения эндопротезирования суставов у пациентов, классифицированных как кандидаты на полную замену тазобедренного сустава [29]. В этом

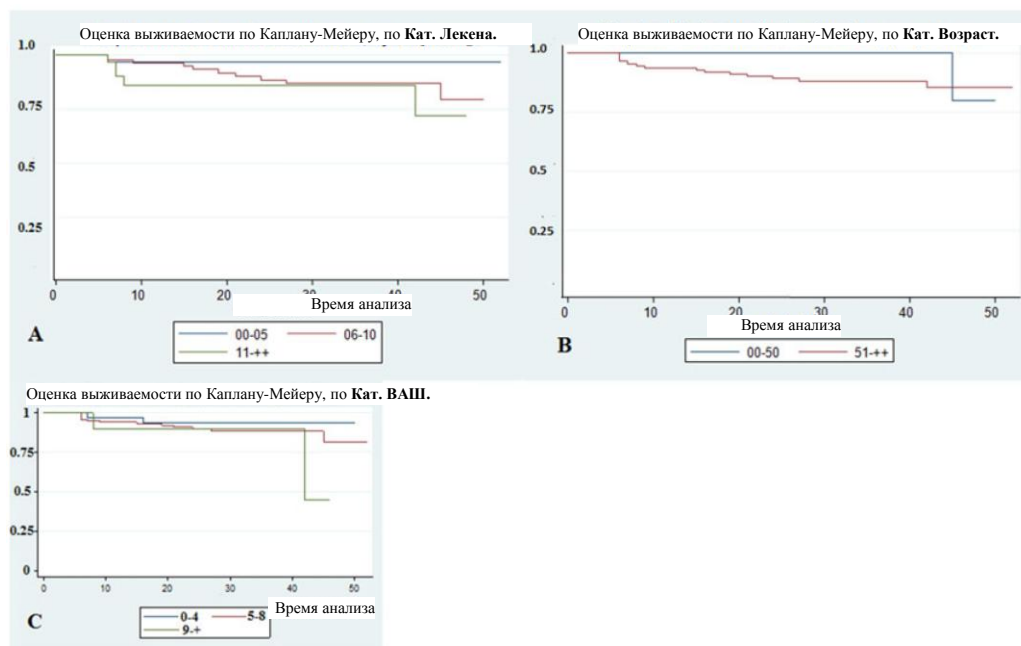


Рис. 3 График кривых выживания в соответствии с индексом Лекена (А); возрастом (В); и шкале боли ВАШ (С)

исследовании, 51% пациентов не понадобилась полная замена тазобедренного сустава в течение 3 лет после лечения гиалуроновой кислотой, без статистически значимой разницы в результатах между различными используемыми составами. Авторы также предполагают, что внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты могут обеспечить долговременное облегчение боли даже у пациентов, классифицированных как кандидаты на полную замену тазобедренного сустава.

В этом исследовании мы обнаружили, что 82% пациентов не подвергались полной замене тазобедренного сустава во время лечения гиалуроновой кислотой во всей когорте через 48 месяцев; в то время как в группе, рассматриваемой ортопедами как кандидаты на полную замену тазобедренного сустава, только 34% прошли эту операцию за весь период наблюдения (48 месяцев) и около 20% пациентов через 2 года наблюдения. Для объяснения этих выводов мы выдвинули несколько гипотез. Гиалуроновая кислота может быть эффективна в уменьшении боли, улучшении функции и, следовательно, в отсрочке клинической потребности в полной замене тазобедренного сустава. Ввиду недостаточности публикуемых данных об эффективности вискоасплементации тазобедренного сустава, и отсутствия согласия относительно наилучшего метода для выполнения внутрисуставной инъекции бедра [30], ортопеды, которые обычно не выполняют внутрисуставные инъекции, могут не знать о степени эффективности вискоасплементации тазобедренного сустава.

Ультразвуковое наведение – это метод для инъекций, выбранный в этом исследовании и в нашей клинической практике, обеспечивающий доставку гиалуроновой кислоты внутрь сустава. Напротив, метод внутрисуставной инъекции тазобедренного сустава без помощи рук не гарантирует введения гиалуроновой кислоты в суставное пространство [31]; кроме того, рентгенологическое наведение подвергает облучению, как пациентов, так и врачей, оно более дорогостоящее и отнимает много времени, и, наконец, его нельзя повторить несколько раз во время одной процедуры [32]. К сожалению, ультразвуковое наведение не используется широко; однако его использование расширяется [33]. Необходимо уточнить, что, если мы не доставим гиалуроновую кислоту в тазобедренный сустав, мы не сможем достичь ожидаемых результатов.

С одной стороны, в настоящее время необходимо более широкое распространение этих данных среди врачей, регулярно проводящих лечение ОА тазобедренного сустава (ортопеды, ревматологи и реабилитационные врачи). С другой стороны, необходимы дополнительные исследования, чтобы понять реальную степень эффективности и определить предикторы исхода.

Необходима совместная работа большего числа экспертов для разработки руководящих принципов, устанавливающих метод и время проведения полной замены тазобедренного сустава, а также предлагающих предшествующее лечение. На самом деле, наши данные свидетельствуют о том, что вискоасплементация гиалуроновой кислоты в тазобедренный сустав может быть эффективной для отсрочки полной замены сустава из-за ее симптоматического действия, и, следовательно, этот метод может рассматриваться как консервативное лечение, которое должно проводиться до рассмотрения полной замены сустава, как

предписывают рекомендации OARSI [34–36]. Следует решить еще одну проблему, связанную с ролью вискоасплементации в лечении ОА тазобедренного сустава, а именно, определить следует ли рассматривать ее только в качестве альтернативы только для молодых кандидатов на полную замену тазобедренного сустава, для пациентов с хирургическими противопоказаниями и для пациентов, которым противопоказаны НПВП [37].

В таблицах 2 и 4 приведены базовые клинические параметры трех групп пациентов в соответствии с их пригодностью для полной замены тазобедренного сустава, по мнению хирургов-ортопедов; статистически значимое различие между группами А и С наблюдается в следующих параметрах: возраст, индекс Лекена, ВАШ, общая оценка врачом и пациентом, использование НПВП и рентгенологическая степень, но не ИМТ. Это означает, что ортопеды рассматривали эти клинические характеристики как показания для полной замены тазобедренного сустава; однако они могут лишь частично отражать реальную потребность в операции, поскольку частота артропластики в группе С низкая (34% за 48 месяцев), даже при условии статистически значимого различия с группой А. Что касается кривых выживаемости, разделенных на ковариаты, представляющие клинический интерес (индекс Лекена, возраст и ВАШ), они не показывают статистически значимой разницы. Следовательно, мы можем рассматривать эти клинические параметры как плохие предикторы полной замены тазобедренного сустава.

Мы отметили высокую оценку соответствия между ортопедами. Интересно отметить, что в группе С, даже в подгруппе из 6/6 ортопедов, предлагающих полную замену тазобедренного сустава (42 случая), фактически было проведено только девять (21,4%) артропластик. Точно так же в подгруппе из 5/6 и 4/6 врачей, предлагающих полную замену тазобедренного сустава, фактически выполненные артропластики составили, соответственно, 14 и 17%. Оценка соответствия, связанная с радиологической степенью также интересна. Степень КЛ оценивали два опытных рентгенолога, в то время как ортопеды исследовали рентгеновские снимки без указания радиологической степени. Удивительно, но существует два пациента с 1 степенью КЛ в группе С и три пациента с 4 степенью КЛ в группе А; что свидетельствует либо о разнице между оценками рентгенолога и ортопеда, либо ортопеды не считают рентгенологическую степень важным фактором при рассмотрении вопроса о том, следует ли рекомендовать пациентам с ОА тазобедренного сустава полную замену сустава. Возможно, боль и нарушение функции являются более сильными показаниями для полной замены сустава в реальной клинической практике.

Ограничения

Результаты нашего исследования следует рассматривать в свете ограничений дизайнера этого исследования; настоящее исследование не является проспективным испытанием в сравнительной группе. Мы не оценивали прием и нагрузку каких-либо обезболивающих и / или хондропротекторных препаратов, используемых пациентами. Мы также не оценивали, проводились ли реабилитационные мероприятия в сочетании с внутрисуставной инъекцией, хотя это очень часто встречается в реальной клинической практике. Ортопеды не напрямую оценивали функцию и клиническое состояние пациента, а косвенно из клинических записей, и их выбирали среди врачей, не проводящих плановые инъекции в бедро в клинической практике. Эта последняя проблема может объяснить более высокий результат отсрочки полной замены тазобедренного сустава по сравнению с другими исследованиями в литературе; альтернативно, это может более точно отражать общую позицию ортопедов не выполнять терапевтические внутрисуставные инъекции в бедро. Тем не менее, настоящее исследование отражает эффект инъекций гиалуроновой кислоты в реальном контексте фактического общего лечения ОА тазобедренного сустава.

Заключение

В заключение следует отметить, что инъекции гиалуроновой кислоты, проводимые под ультразвуковым наведением, по-видимому, помогают отсрочить полную замену тазобедренного сустава у пациентов с симптоматическим ОА тазобедренного сустава в реальной клинической практике, хотя необходимы дальнейшие исследования для определения предикторов и целесообразности затрат на лечение ОА тазобедренного сустава; более того, вискоасплементацию тазобедренного сустава следует рассматривать как консервативное лечение, которое необходимо выполнить до того, как назначить пациенту полную замену сустава.

Благодарность Авторы выражают благодарность Никола Джордан за помощь в подготовке этой статьи и Иларию Панни за ее ценную помощь. Сбор и анализ данных, отчетность и написание этого исследования были поддержаны грантом компании «Fidia Farmaceutici S.p.A». Компания «Fidia Farmaceutici S.p.A» не предоставляла никакого оборудования или других материалов.

Раскрытие информации Нет.

Приложение

Что уже известно

- Артроз является основной причиной инвалидности во всем мире. В последние годы возрос интерес научных кругов, фармацевтических компаний и регулирующих органов к разработке лекарств, которые могут влиять на естественную историю структурных изменений при ОА путем предотвращения, замедления или устранения разрушения хряща и часто связанных операций по полной замене суставов.
- Полная замена тазобедренного сустава все еще несет потенциальные – даже важные – последствия: инфекции, тромбозы, вывих имплантата и повреждение нервов и сосудов.
- Кроме того, полная замена тазобедренного сустава дополнительно осложняется определенным уровнем смертности: зарегистрированный показатель в Италии составляет > 2% через 3 месяца после операции. В дополнение к прямым последствиям хирургической процедуры, другим важным фактором является время и мероприятия, необходимые для полного восстановления функциональности.
- Опубликованные данные свидетельствуют о том, что вискозаплементация может быть эффективной при симптоматическом лечении тазобедренного сустава.

Что нового

- Благодаря этому исследованию среди пациентов с болью в тазобедренном суставе вследствие ОА, которые прошли лечение внутрисуставными инъекциями ГК и оценку хирургов-ортопедов, мы можем подтвердить, что вискозаплементация гиалуроновой кислоты, по-видимому, является ценным методом лечения ОА бедра с болевым синдромом, который может отсрочить необходимость хирургического вмешательства.
- Результаты демонстрируют, что лечение гиалуроновой кислотой (МВ 1500–2000 кДа) является наиболее благоприятным вариантом с клинической и экономической точки зрения, а также с учетом социального воздействия, поскольку оно помогает сохранить выживаемость до полной замены тазобедренного сустава и помогает значительно экономить средства.

Список литературы

1. Лоуренс РК, Хелмик КГ, Арнетт ФС и др. (1998) Оценки распространенности артрита и отдельных нарушений опорно-двигательного аппарата в Соединенных Штатах. *Аррит Ревмат* 41(5):778–799 (Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC et al (1998) Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 41(5):778–799)
2. Жанг В, Догерти М, Арден Н и др. (2005) EULAR Постоянный комитет по международным клиническим исследованиям, включая терапию (ESCISIT). EULAR научно обоснованные рекомендации по лечению остеоартрита тазобедренного сустава: отчет рабочей группы Постоянного комитета EULAR по международным клиническим исследованиям, включая терапию (ESCISIT). *Анн Ревмат Заб* 64(5):669–681. Доступно на сайте: <http://ard.bmj.com/content/64/5/669.full.pdf>. Доступно 7 октября 2004 (Zhang W, Doherty M, Arden N, et al (2005) EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). EULAR evidence-based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 64(5):669–681. Available at: <http://ard.bmj.com/content/64/5/669.full.pdf>. Accessed Oct 7 2004)
3. Сперати А, Пиккони О, Танчиони В, Гуастикки Г, Агабити Н (2008) Результаты замены тазобедренного сустава: стационарное продольное исследование в регионе Лацио. *Анн Ig* 20(2):141–157 (Sperati A, Picconi O, Tancioni V, Guasticchi G, Agabiti N (2008) Outcomes of hip replacement: a hospital-based longitudinal study in Lazio region. *Ann Ig* 20(2):141–157)
4. Багге Э, Бьелле А, Валкенбург Х и др. (1992) Распространенность рентгенографического остеоартроза в двух пожилых европейских популяциях. *Ревматол Инт* 12:33–38 (Bagge E, Bjelle A, Valkenburg H et al (1992) Prevalence of radiographic osteoarthritis in two elderly European populations. *Rheumatol Int* 12:33–38)
5. Голдберг ВМ, Кеттелкамп ДБ, Кольер РА (1992) Артроз коленного сустава. Москович РВ, Ховелл ДС, Голдберг ВМ, ГДж Манкин Остеоартроз: диагностика и медико-хирургическое лечение. ВБ Саундерс, Филадельфия, стр 599–620 (Goldberg VM, Kettelkamp DB, Colyer RA (1992) Osteoarthritis of the knee. In: Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, HJ Mankin HJ (eds) Osteoarthritis: diagnosis and medical/surgical management. WB Saunders, Philadelphia, pp 599–620)
6. Пуле АР (1995) Дисбаланс анаболизма и катаболизма компонентов хрящевого матрикса при остеоартрозе. Куттнер К, Голдберг В. Остеоартроз. Американская академия хирургов-ортопедов, Роузмонт, стр 247–260 (Poole AR (1995) Imbalances of anabolism and catabolism of cartilage matrix components in osteoarthritis. In: Kuettner K, Goldberg V (eds) Osteoarthritic disorders. American Academy of Orthopedic Surgeons, Rosemont, pp 247–260)

7. Подкомитет Американского колледжа ревматологии по руководствам по остеоартриту (2000 г.) Рекомендация по медицинскому лечению остеоартрита бедра и колена: обновление 2000 г. Артроид Ревмат 43:1905–1915 (*American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines (2000) Recommendation for the medical management of osteoarthritis of hip and knee: 2000 update. Arthritis Rheum 43:1905–1915*)
8. Московиц РВ (2001) Остеоартрит: простые анальгетики против нестероидных противовоспалительных препаратов. Ж Ревматол 28:932–934 (*Moskowitz RW (2001) Osteoarthritis: simple analgesics versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Rheumatol 28:932–934*)
9. Балазс ЭА, Денлингер ДжЛ (1993) Вискозаплементация: новая концепция в лечении остеоартроза. Ж Ревматол 20(39):2–9 (*Balazs EA, Denlinger JL (1993) Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. J Rheumatol 20(39):2–9*)
10. Адамс МЕ, Аткинсон МХ, Люссьер АДЖ и др. (1995) Роль вискозаплементации Hylan G-F 20 (Synvisc) в лечении остеоартрита коленного сустава: канадское многоцентровое исследование, сравнивающее препарат Hylan G-F 20, с Hylan G-F 20 совместно с нестероидными противовоспалительными препаратами (NSAIDs) и только НПВП. Остеоартр Хрящ 3:213–226 (*Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ et al (1995) 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 Cartil 3:213–226*)
11. Маршалл КВ (1997) Современное состояние гиалуроновой терапии для лечения остеоартроза. Сегодня Терап Тенд 15:99–108 (*Marshall KW (1997) The current status of hylan therapy for the treatment of osteoarthritis. Today's Ther Trends 15:99–108*)
12. Габриэль СЭ (1996) Обновленная информация по эпидемиологии ревматических заболеваний. Тек Мнение Ревмат 8:96–100 (*Gabriel SE (1996) Update on the epidemiology of the rheumatic diseases. Curr Opinion Rheum 8:96–100*)
13. Винсигуэра К, Гюеген А, Ревел М и др. (1995) Предикторы необходимости полной замены тазобедренного сустава у пациентов с остеоартрозом тазобедренного сустава. Ред Ревмат (Англ изд) 62:563–570 (*Vinciguera C, Gueguen A, Revel M et al (1995) Predictors of the need for total hip replacement in patients with osteoarthritis of the hip. Rev Rhum (Engl Ed) 62:563–570*)
14. Квистгаард Э, Кристофферсен Х, Терслев Л и др. (2001) Наведение ультразвуком внутрисуставных инъекций в коленные и тазобедренные суставы. Остеоартр Хрящ 9:512–517 (*Qvistgaard E, Kristoffersen H, Terslev L et al (2001) Guidance by ultrasound of intraarticular injections in the knee and hip joints. Osteoarthr Cartil 9:512–517*)
15. Мильоре А, Мартин Мартин ЛС, Алимонти А и др. (2003) Эффективность и безопасность вискозаплементации при внутрисуставном введении под ультразвуковым контролем при остеоартрозе бедра. Остеоартр Хрящ 11:305–306 (*Migliore A, Martin Martin LS, Alimonti A et al (2003) Efficacy and safety of viscosupplementation by ultrasound-guided intraarticular injection in osteoarthritis of the hip. Osteoarthr Cartil 11:305–306*)
16. Брок О, Тран Г, Бреуил Ю и др. (2002) Остеоартроз тазобедренного сустава: краткосрочная эффективность и безопасность вискозаплементации с помощью hylan G-F 20. Открытое исследование на 22 пациентах. Сустав позвоночника 69(4):388–391 (*Brocq O, Tran G, Breuil U et al (2002) Hip osteoarthritis: short term efficacy and safety of viscosupplementation by hylan G-F 20. An open-label study in 22 patients. Joint Bone Spine 69(4):388–391*)
17. Конрозир Т, Бертин П, Матие П и др. (2003) Внутрисуставные инъекции hylan G-F 20 у пациентов с симптоматическим остеоартрозом тазобедренного сустава: открытое, многоцентровое, пилотное исследование. Клин Эксп Ревматол 21:605–610 (*Conrozier T, Bertin P, Mathieu P et al (2003) Intra-articular injections of hylan G-F 20 in patients with symptomatic hip osteoarthritis: an open label, multicentre, pilot study. Clin Exp Rheumatol 21:605–610*)
18. Джеймс-Хернандез Дж, Суарец-Отеро Р, Розас-Рамос Р и др. Изменения в интервалах тазобедренного сустава после применения hylan GF-20 у пациентов с коксартрозом М., АВ0454 АСР 2002 (*Jaimes-Hernandez J, Suarez-Otero R, Rosas-Ramos R, et al Change in coxofemoral joint interlines after the application of hylan gf-20 in patients with coxarthrosis M., AV0454 ACR 2002*)
19. Келлгрэн ДжК, Лоуренс ДжС (1957) Рентгенологическая оценка остеоартроза. Анн Ревм Откр 15:494–501 (*Kellgren JK, Lawrence JS (1957) Radiological assessment of osteoarthritis. Ann Rheum Dis 15:494–501*)
20. Алтман РД, Хохберг МК, Московиц РВ и др. (2000) Рекомендации по медицинскому лечению остеоартрита бедра и колена. Артрит Рев 43:1905–1915 (*Altman RD, Hochberg MC, Moskowitz RW et al (2000) Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. Arthritis Rheum 43:1905–1915*)
21. Лекен МГ (1997) Альго-функциональные показатели остеоартрита тазобедренного и коленного суставов. Ж Ревматология 24:779–781 (*Lequesne MG (1997) The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. J Rheumatology 24:779–781*)
22. Мильоре А, Массифра Ю, Яннесси Ф и др. (2006) Эффективность и безопасность применения Хиалубрикс® при остеоартрозе тазобедренного сустава: проспективное когортное исследование. Анн Ревм Откр: 65 (*Migliore A, Massafra U, Iannessi F, et al (2006) Efficacy and safety of Хиалубрикс®*)

- administration in hip osteoarthritis: prospective cohort study. Ann Rheum Dis: 65)*
23. Мильоре А, Бицци Э, Массифра и др. (2008) 18-месячное наблюдение после внутрисуставного введения Хиалубрикс® у 344 пациентов с симптоматическим остеоартрозом бедра. Остеарт Хрящ 16: S118–S119 (*Migliore A, Bizzi E, Massafra U et al (2008) 18 months follow-up after intra-articular administration of Хиалубрикс® in 344 patients with symptomatic osteoarthritis of the hip. Osteoarthr Cartil 16: S118–S119*)
 24. Мильоре А, Массифра Ю, Бицци Э и др. (2009) Сравнительное двойное слепое контролируемое исследование внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты (Хиалубрикс) в сравнении с местным анестетиком при остеоартрозе бедра. Артрит Рев Тер 11(6):R183. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20003205>. Доступно 9 декабря 2009. PMID: 20003205 (*Migliore A, Massafra U, Bizzi E, et al (2009) Comparative, double-blind, controlled study of intra-articular hyaluronic acid (Хиалубрикс) injections versus local anesthetic in osteoarthritis of the hip. Arthritis Res Ther 11(6):R183. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20003205. Accessed Dec 9 2009. PMID: 20003205*)
 25. Мильоре А, Массифра Ю, Бицци Э и др. Внутрисуставная инъекция гиалуроновой кислоты (BC 1500 – 2000 кДа; Гиалон®) при симптоматическом остеоартрозе бедра: проспективное когортное исследование. Арх Ортоп Травма Хирург 131(12):1677–1685 (*Migliore A, Massafra U, Bizzi E et al. Intra-articular injection of hyaluronic acid (MW 1,500–2,000 kDa; Hyalon®) in symptomatic osteoarthritis of the hip: a prospective cohort study. Arch Orthop Trauma Surg 131(12):1677–1685*)
 26. Алтман Р, Аларкон Г, Аппелрут Д и др. (1991) Критерии Американского колледжа ревматологии для классификации и регистрации остеоартрита бедра. Артрит Ревмат 34(5):505–514 (*Altman R, Alarcon G, Appelrout D et al (1991) The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum 34(5):505–514*)
 27. Келлгрэн ДжХ, Лоуренс ДжС (1957) Рентгенологическая оценка остеоартроза. Анн Ревм Откр 16(4):494–502 (*Kellgren JH, Lawrence JS (1957) Radiological assessment of osteoarthrosis. Ann Rheum Dis 16(4):494–502*)
 28. Лекен МГ (1997) Альго-функциональные показатели остеоартрита тазобедренного и коленного суставов. Ж Ревматол 24(4):779–781 (*Lequesne MG (1997) The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. J Rheumatol 24(4):779–781*)
 29. Ван Ден Бекером МП, Ламме Б, Сермон А и др. (2008) Каковы доказательства вискуплементации при лечении пациентов с остеоартрозом тазобедренного сустава? Систематический обзор литературы. Арх Ортоп Травм Хир 128(8):815–823. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17874246>. Accessed Sep 15 2007. PMID: 17874246 (*Van den Bekerom MP, Lamme B, Sermon A, et al (2008) What is the evidence for viscosupplementation in the treatment of patients with hip osteoarthritis? Systematic review of the literature. Arch Orthop Trauma Surg 128(8):815–823. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17874246. Accessed Sep 15 2007. PMID: 17874246*)
 30. Жанг В, Москович РВ, Нуки Г и др. (2008) Рекомендации OARSI по лечению остеоартрита тазобедренного и коленного суставов, часть II: основанные на фактических данных рекомендации экспертов OARSI. Остеарт Хрящ 16:137–162 (*Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G et al (2008) OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthr Cartil 16:137–162*)
 31. Леопольд СС, Баттиста В, Оливейро ДжА (2001) Безопасность и эффективность внутрисуставной инъекции бедра с использованием анатомических ориентиров. Клин Ортоп (391):192–197 (*Leopold SS, Battista V, Oliverio JA (2001) Safety and efficacy of intra-articular hip injection using anatomic landmarks. Clin Orthop (391):192–197*)
 32. Диракоглу Д, Алптекин К, Дикиси Ф, Балци ХИ, Озцакар Л, Алксой К (2009) Оценка позиционирования иглы при слепых внутрисуставных инъекциях бедра при остеоартрозе: рентгеноскопия и артрография. Арх Физ Мед Реабил 90(12):2112–2115 (*Diraçoğlu D, Alptekin K, Dikici F, Balci HI, Özçakar L, Aksoy C (2009) Evaluation of needle positioning during blind intraarticular hip injections for osteoarthritis: fluoroscopy versus arthrography. Arch Phys Med Rehabil 90(12):2112–2115*)
 33. Гонкалвес Б, Амбросио К, Серра С, Алвес Ф, Гил-Агостино А, Касейро-Алвес Ф (2011) Оперативные вмешательства в сустав с УЗ-наведением у пациентов с ревматическими заболеваниями – когда и как мы это делаем? Евр Ж Радиол 79(3):407–414 (*Gonçalves B, Ambrosio C, Serra S, Alves F, Gil-Agostinho A, Caseiro-Alves F (2011) US-guided interventional joint procedures in patients with rheumatic diseases—When and how we do it? Eur J Radiol 79(3):407–414*)
 34. Чевальер Кс, Хенротин Ю (2009) Комитет по остеоартриту Французского общества ревматологов. Рекомендации OARSI по остеоартриту коленного и тазобедренного суставов: используйте с осторожностью. Сустав позвоночника 76(5):455–457 (*Chevalier X, Henrotin Y (2009) Osteoarthritis Committee of the French Society for Rheumatology. OARSI recommendations on knee and hip osteoarthritis: use with discernment. Joint Bone Spine 76(5):455–457*)
 35. Жанг В, Нуки Г, Москович РВ и др. (2010) Рекомендации OARSI по лечению остеоартрита тазобедренного и коленного сустава, часть III: изменения в фактических данных после систематического кумулятивного обновления исследований, опубликованных до января 2009 года. Остеарт Хрящ 18:476–499 (*Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW et al (2010) OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative*

- update of research published through January 2009. Osteoarthr Cartil 18:476–499)*
36. Штраубе С, Трамер МР, Мур РА и др. (2009) Смертность при верхних желудочно-кишечных кровотечениях и перфорации: влияние времени и использование НПВП. ВМС Гстроэнтерол 9:41 (*Straube S, Tramèr MR, Moore RA et al (2009) Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. BMC Gastroenterol 9:41*)
 37. Оливейра СА, Фелсон ДТ, Рид ДжИ и др. (1995) Заболеваемость симптоматическим остеоартритом кисти, бедра и колена у пациентов в организации здравоохранения. Артроз Ревмат 38:1134–1141 (*Oliveria SA, Felson DT, Reed JI et al (1995) Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. Arthritis Rheum 38:1134–1141*)