



ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИЛАНА G-F 20 (СИНВИСК-1®) У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Г.В. Куропаткин ¹, И.Ф. Ахтямов ², М.Л. Станислав ³, В.А. Кушнир ⁴, И.Г. Беленький ^{5, 6},
С.С. Копенкин ⁷, В.О. Тамазян ⁸, Н.Н. Везикова ⁹, В.В. Ключевский ¹⁰

¹ Клинический госпиталь «Мать и дитя – ИДК», Самара, Россия;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Казань;

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский
институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва;

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение Поликлиника № 3
Управления делами Президента Российской Федерации, Москва;

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

⁶ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Александровская больница», Санкт-Петербург;

⁷ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;

⁸ Государственное автономное учреждение здравоохранения Московской области
«Центральная городская клиническая больница, г. Реутов», Реутов;

⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск;

¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Ярославль

Комбинированная терапия остеоартрита (ОА) включает внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты. Для оценки долгосрочной (в течение 1 года) безопасности и эффективности гилана G-F 20 (Синвиск-1, 1 инъекция 6 мл) было проведено проспективное наблюдательное многоцентровое сравнительное исследование в условиях рутинной клинической практики у пациентов с ОА коленного сустава I–III стадии. После внутрисуставной инъекции гилана G-F 20 визиты наблюдения проводились через 3, 6 и 12 мес. Основная цель исследования заключалась в оценке тяжести боли при ходьбе и отдыхе с использованием WOMAC VA3.1 (Индекс остеоартрита Университета Онтарио и Макмастера) через 6 и 12 мес. по сравнению с исходным уровнем. Качество жизни измерялось EQ-5D (EuroQuality Life), общее состояние пациента с помощью PTGA (Global Assessment) и COGA (Global Assessment Global Clinical Assessment). Результаты исследования основаны на данных 121 пациента (79,51 % — женщины, 21,49 % — мужчины), средний возраст 62,97 ± 12,47 года. Через 12 мес. (52 нед.) после введения гилана G-F 20 наблюдался положительный клинический ответ: выраженность болевого синдрома по сравнению с исходным уровнем была снижена на 48,92 % ($p < 0,001$) согласно WOMAC A, скованность в суставах по сравнению с исходным уровнем на 49,72 % ($p < 0,001$) согласно WOMAC B, улучшение функционального состояния опорно-двигательного аппарата по сравнению с исходным уровнем на 41,54 % ($p < 0,001$) согласно WOMAC C. За время исследования наблюдалось 7 нежелательных явлений у 5 пациентов (4 %) и 1 серьезное нежелательное явление (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия), которые не были связаны с исследуемым препаратом. Выраженность клинического ответа не коррелировала со стадией ОА. Согласно вопроснику EQ-5D, качество жизни улучшилось на 35,28 % ($p < 0,001$). Общее состояние пациентов по COGA улучшилось на 37,50 % ($p < 0,001$), в соответствии с PTGA — на 42,86 % ($p < 0,001$). Ни один пациент не прекратил исследование из-за возникших нежелательных явлений. Внутрисуставные инъекции гилана G-F 20 6 мл доказали свою безопасностью и эффективностью, терапевтический эффект наблюдался до 12 мес.

Ключевые слова: гонартроз; остеоартрит; гиалуронат; гилан G-F 20.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: не заявлен.

КАК ЦИТИРОВАТЬ: Куропаткин Г.В., Ахтямов И.Ф., Станислав М.Л., Кушнир В.А., Беленький И.Г., Копенкин С.С., Тамазян В.О., Везикова Н.Н., Ключевский В.В. Оценка безопасности и эффективности гилана G-F 20 (Синвиск-1®) у пациентов с остеоартритом коленного сустава в реальной клинической практике. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2020;27(2):36-44. doi: https://doi.org/10.17816/vto202027236-44

EVALUATION OF SAFETY AND EFFICACY OF Hylan G-F 20 (SYNVIsc-ONE®)
IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS IN CLINICAL PRACTICE

G.V. Kuropatkin¹, I.F. Ahtyamov², M.L. Stanislav³, V.A. Kushnir⁴, I.G. Belenkiy^{5, 6},
S.S. Kopenkin⁷, V.O. Tamazyan⁸, N.N. Vezikova⁹, V.V. Klyuchevskiy¹⁰

¹ Samara Hospital "Mother and Child – IDK", Samara, Russia;

² Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³ V.A. Nasonov Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

⁴ Polyclinics No.3 of General Management Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁵ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia;

⁶ Alexander Hospital, Saint Petersburg, Russia;

⁷ Pirogov Medical University, Moscow, Russia;

⁸ Central City Clinical Hospital, Reutov, Russia;

⁹ Petrozavodsk State Medical University, Petrozavodsk, Russia;

¹⁰ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Combined therapy of osteoarthritis (OA) includes intra-articular injections of hyaluronic acid. A prospective observational multicenter noncomparative study was conducted in compliance with routine clinical practice in patients with knee OA I–III stages in order to assess 1-year long-term safety and efficacy of Hylan G-F 20 (Synvisc-One®, one injection of 6 mL). Patients came for observation at 3, 6, and 12 months after intra-articular injection of Hylan G-F 20. The primary objective of the study was evaluation of pain severity while walking and rest by using the WOMAC VA3.1 (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) scale after 26 and 52 weeks compared to baseline. Quality of life was measured by EQ-5D (EuroQuality of Life—five dimensions); patient's general condition was measured by PTGA (Patient Global Assessment) and COGA (Clinical Observer Global Assessment). Results of the study were based on data of 121 patients (79.51% — women, 21.49% — men), mean age 62.97 ± 12.47 years. Positive clinical response was observed in 12 months (52 weeks) after Hylan GF-20 administration: pain severity versus baseline was decreased by 48.92% ($p < 0.001$) as per WOMAC A, stiffness in the joints versus baseline by 49.72% ($p < 0.001$) as per WOMAC B, difficulties in the daily life versus baseline by 41.54% ($p < 0.001$) as per WOMAC C. Seven adverse events were detected in five patients (4%), and one serious adverse event (cardiovascular abnormalities) was noticed during the entire study that was unrelated to the study drug. The extent of clinical response did not correlate with the stage of osteoarthritis. The quality of life was improved by 35.28% ($p < 0.001$) according to the questionnaire EQ-5D. The general condition of the patients was improved by 37.50% ($p < 0.001$) as per COGA and 42,86% ($p < 0.001$) as per PTGA. No patients were discontinued the study due to adverse event or any other reasons. Intra-articular injections of Hylan G-F 20 6 mL were associated with acceptable safety and efficacy, and the therapeutic effect was observed up to 52 weeks.

Key words: knee arthritis; osteoarthritis; hyaluronate; Hylan G-F 20

Conflict of interest: n/a.

Financing source: n/a.

TO CITE THIS ARTICLE: Kuropatkin GV, Ahtyamov IF, Stanislav ML, Kushnir VA, Belenkiy IG, Kopenkin SS, Tamazyan VO, Vezikova NN, Klyuchevskiy VV. Evaluation of safety and efficacy of Hylan G-F 20 (Synvisc-One®) in patients with knee osteoarthritis in clinical practice. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2020;27(2):36–44. doi: <https://doi.org/10.17816/vto202027236-44>

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы связана с широкой распространенностью остеоартрита (ОА), приводящего в высоком проценте случаев к инвалидизации пациентов. ОА поражает примерно от 3,3 до 3,6 % населения во всем мире. Это приводит к умеренной и тяжелой инвалидности у 43 млн человек, делая остеоартрит 11-й самой изнурительной болезнью во всем мире [1]. Это лидерство по распространенности среди других костно-мышечных заболеваний определяет социальную значимость ОА и возрастающие экономические затраты на лечение и реабилитацию больных с данной патологией. Так, по данным Федеральной службы государственной статистики, доля ОА составляет 26,9 % в структуре костно-мышечной патологии [2]. А анализ совокупной стоимости госпитализаций в США по по-

воду ОА делает его вторым самым дорогостоящим заболеванием в стране [1].

Вопрос патогенеза и терапии этого широко распространенного заболевания не теряет своей актуальности до наших дней и вызывает много споров в литературе. Причин тому несколько. Это и эволюция взглядов на патогенез данного заболевания: от представлений об ОА как о «возрастной» патологии, основным проявлением которой является уменьшение толщины и объема суставного хряща, до появления сведений о комплексности патологического процесса с вовлечением всех структур сустава как результата взаимодействия возрастных, гормональных, иммунологических, генетических и средовых факторов [3].

Согласно современным взглядам, лечение ОА должно быть комплексным с сочетанием немедикаментозных (обучение пациента, брейсы, физио-

терапия, бальнеотерапия и т. д.), медикаментозных (парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты, хондропротекторы, инъекции гиалуроновой кислоты и т. д.) средств, а также, при необходимости, хирургических методов (артроскопия, корригирующие операции, хондропластика, эндопротезирование). Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) в 2014 г. разработало поэтапный, мультимодальный алгоритм подхода к терапии ОА коленного сустава [4]. С 2014 г. этот документ получил международное одобрение, адаптацию к местным условиям [5]. В 2016 г. предложенный алгоритм был обновлен [6]. В нем внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты при ОА коленного сустава было признано эффективным средством лечения для уменьшения болевого синдрома, улучшения функционального состояния опорно-двигательного аппарата. Учитывая тот факт, что ОА чаще встречается у лиц среднего и более старшего возраста, то в реальной клинической практике доктор, как правило, сталкивается с коморбидностью. В этой ситуации вопрос выбора безопасной медикаментозной терапии для ОА может вызывать сложности [7]. Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты у таких пациентов могут выступать в качестве альтернативы, позволяя избежать осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и т. д.

Рынок препаратов гиалуроновых кислот очень обширен, но каждый из них имеет свои отличия прежде всего по физико-химическим свойствам (метод синтеза, молекулярный вес, структура и т. д.), что в конечном счете определяет клинический результат от их применения [8]. Курс лечения этими препаратами может включать от 1 до 5 инъекций в зависимости от используемой формы.

Нами были проанализированы результаты лечения пациентов с ОА коленного сустава после однократного внутрисуставного введения 6 мл Синвиска-1, который состоит на 80 % из жидкостной фракции гилана А (6 млн Да) и на 20 % из гелевой фракции гилана В. Отличительный признак Синвиска-1 — наличие поперечных швов, что в сочетании с высоким молекулярным весом определяет его клиническую эффективность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Представлены данные наблюдательного многоцентрового проспективного несравнительного исследования, проводимого в соответствии с рутинной клинической практикой. Первичной целью данного исследования являлась оценка выраженности боли при ходьбе и покое с помощью шкалы боли клинико-функционального индекса WOMAC VA3.1 через 6 и 12 мес. (26 и 52 нед. соответственно) по сравнению с визитом включения в исследование у пациентов с ОА коленного сустава. Общая продолжительность участия в исследовании для каждого пациента составляла 12 мес. (52 нед.). Вторичные цели были

следующие: оценка безопасности по доле, тяжести, серьезности, взаимосвязи с препаратом и частоте всех нежелательных явлений, возникших в ходе лечения; оценка изменений по шкале WOMAC A, B и C на визитах через 3, 6 и 12 мес. (12, 26 и 52 нед. соответственно) по сравнению с Визитом 1; оценка изменения качества жизни с помощью Вопросника EQ-5D через 3, 6, 12 мес. (12, 26 и 52 недель соответственно) по сравнению с Визитом 1; оценка изменения баллов по шкале «Оценка общего состояния пациентом» с использованием ВАШ через 6 и 12 мес. (26 и 52 нед. соответственно) по сравнению с Визитом 1; оценка изменения баллов по шкале «Оценка общего состояния врачом по ВАШ» через 6 и 12 мес. (26 и 52 нед. соответственно) по сравнению с Визитом 1.

После физикального обследования принималось решение о целесообразности использования внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты. На Визите 1 (День 0) пациент подписывал информированное согласие, а также проводилась оценка состояния опорно-двигательного аппарата с использованием шкал WOMAC (VA3.1), WOMAC A, B и C подшкал, оценка общего состояния пациентом и доктором (визуальная аналоговая шкала — ВАШ), определение качества жизни при помощи вопросника EQ-5D. Собирались данные о сопутствующей медикаментозной терапии. На Визите 1 проводилось внутрисуставное введение в таргетный сустав протеза синовиальной жидкости гилана G-F 20 6 мл (Синвиск-1, 6 мл). После инъекции пациент был предупрежден о необходимости ограничения двигательной активности в течение 48 ч. Визит 2 (День 1) выполнялся в виде телефонного звонка для выявления возможных жалоб пациента, нежелательных лекарственных реакций после внутрисуставной инъекции. В случае наличия таковых планировался визит пациента в клинику. На Визите 3 (3 мес., неделя 12 ± 3 дня), Визите 4 (6 мес., неделя 26 ± 3 дня), Визите 5 (12 мес., неделя 52 ± 3 дня) выполнялось обследование пациентов, аналогичное Визиту 1. На всех визитах собиралась информация о наличии нежелательных явлений, а также изменения терапии остеоартрита. Исследование проводилось в рамках рутинной клинической практики. Пациентам был предоставлен самостоятельный выбор для приобретения препарата.

Было скринировано и рандомизировано 163 пациента с ОА коленного сустава, 37 из которых были исключены по причине несоответствия критерию включения (исходные значения — 16 мм на Визите 1 для таргетного коленного сустава по 100-миллиметровой ВАШ) и у 1 пациента собранная информация была недостаточна для проведения анализа. Таким образом, в исследование были включены 125 пациентов, отвечающих следующим критериям: возраст старше 18 лет, рентгенологически диагностированный остеоартрит I–III стадии по шкале Kellgren — Lawrence. Выраженность болевого синдрома на момент включения в исследование была 40–80 мм для таргетного коленного сустава по 100-миллиметровой ВАШ WOMAC A1.

У 4 из оставшихся 125 пациентов было отклонение от протокола, поэтому в анализ эффективности попал только 121 пациент. Все пациенты, получившие внутрисуставную инъекцию исследуемым препаратом, были включены в статистический анализ безопасности, согласно принципу популяции запланированного лечения.

Пациенты проходили лечение и наблюдение в 12 медицинских центрах: Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина (Самара); ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва); ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» (Казань); ФГБУ «Поликлиника № 1», «Поликлиника № 3» УДП РФ (Москва); СПбГБУЗ «Александровская больница» (Санкт-Петербург); ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова» (Москва); ГАУЗ МО «ЦГКБ г. Реутов» (Реутов); ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова» (Петрозаводск); ГБУЗ «Ярославский областной клинический госпиталь ветеранов войн им. А.А. Голосова» (Ярославль); ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (Санкт-Петербург); СПбГБУЗ «Елизаветинская больница» (Санкт-Петербург).

Статистический анализ

Результаты исследований эффективности были проанализированы с применением методов сравнительной статистики. Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий, были проведены с помощью *t*-критерия Стьюдента. Для сравнения количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения или равенству дисперсий, был использован критерий Вилкоксона – Манна – Уитни. Для сравнения парных количественных признаков, остатки у которых удовлетворяют условию нормального распределения, был использован парный *t*-критерий Стьюдента, для не удовлетворяющих условиям нормального распределения, критерий Вилкоксона — для парных сравнений. Сравнительный анализ качественных переменных проводили с помощью критерия хи-квадрат, если более 20 % ожидаемых частот были менее 5, то использовали точный двусторонний критерий Фишера.

Разделив наблюдаемую группу пациентов в зависимости от стадии остеоартроза, был использован тест Repeated Measures ANOVA, где в качестве фактора выступала группа (стадия ОА), а в качестве переменной — номер визита (4 визита). Подобный анализ проводили для общей шкалы WOMAC VA3.1, а также для каждой из подшкал — WOMAC A, WOMAC B и WOMAC C.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка терапевтической эффективности внутрисуставных инъекций гилана G-F 20 у 121 пациентов с ОА коленного сустава проводилась в 12 исследовательских центрах на территории Российской Федерации. В популяции анализа эффективности

21,49 % (26 чел.) пациентов были мужского пола, 79,51 % (95 чел.) пациентов — женского пола. Средний возраст составил $62,97 \pm 12,47$ года. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто выявлялись артериальная гипертензия (у 34 % пациентов) и стабильная стенокардия (у 22 % пациентов). Также у 5 % пациентов было выявлено ожирение. Сроки давности постановки диагноза ОА коленного сустава среди проанализированной популяции пациентов был от менее 1 года до 7 лет и более. Так у 36,3 % (44 чел.) пациентов диагноз остеоартроза был установлен менее 1 года назад, у 9,92 % (12 чел.) — 1–2 года назад, у 7,44 % (9 чел.) — 2–3 года назад, у 3,31 % (4 чел.) — 3–4 года назад, у 9,09 % (11 чел.) — 4–5 лет назад, у 11,57 % (14 чел.) — 5–7 лет назад и у 21,49 % (26 чел.) — более 7 лет назад. В соответствии с рентгенологической классификацией по шкале Kellgren — Lawrence у 13 % пациентов (16 чел.) была установлена 1-я стадия ОА коленного сустава, у 44 % (53 чел.) — 2-я стадия ОА, у 43 % (52 чел.) — 3-я стадия ОА. При этом у 57 % пациентов (69 чел.) отмечался односторонний ОА коленного сустава, у 43 % (52 чел.) — двустороннее поражение коленных суставов.

На первичном приеме до назначения терапии наиболее часто отмечаемыми симптомами ОА коленного сустава были утренняя скованность (90 пациентов, 74,38 %), припухлость сустава (36 пациентов, 29,75 %) и деформация сустава (28 пациентов, 23,14 %). Редко наблюдались такие симптомы, как гипертермия (3 пациента, 2,48 %) и выпот в полости сустава (4 пациента, 3,31 %). В этих случаях инъекции выполняли только после нормализации температуры тела и аспирации выпота в суставе.

При клиническом обследовании целевого коленного сустава у 38,84 % (47 пациентов) отмечалось невыраженное ограничение объема движений в пораженном суставе, у 26,45 % (32 пациента) — среднее, у 4,13 % (5 пациентов) — выраженное. У 30,58 % (37 пациентов) отсутствовали ограничения движений в пораженном суставе.

Клинические результаты

Данные опросника WOMAC показали уменьшение выраженности болевого синдрома при ходьбе через 6 мес. (26 нед., Визит 4) и 12 мес. (52 нед., Визит 5) по сравнению с Визитом 1 на 50,03 и 49,55 % соответственно ($p < 0,001$), в покое уменьшение составило 50,99 % на Визите 4 и 54,10 % на Визите 5 ($p < 0,001$). Общая оценка болевого синдрома (WOMAC, подшкала А) показала уменьшение выраженности боли к Визиту 3 на 43,86 % ($p < 0,001$). Такая же динамика сохранялась к Визиту 4 и Визиту 5: уменьшение боли соответственно на 48,52 % ($p < 0,001$) и 48,92 % ($p < 0,001$). Важно отметить, что ни один из пациентов не вернулся к начальной выраженности болевого синдрома, обусловленного ОА (рис. 1).

Скованность (WOMAC, подшкала В), как один из основных клинических признаков заболевания, присутствующий в начале исследования у 75,2 % пациентов, уменьшилась к Визиту 3 на 49,43 %

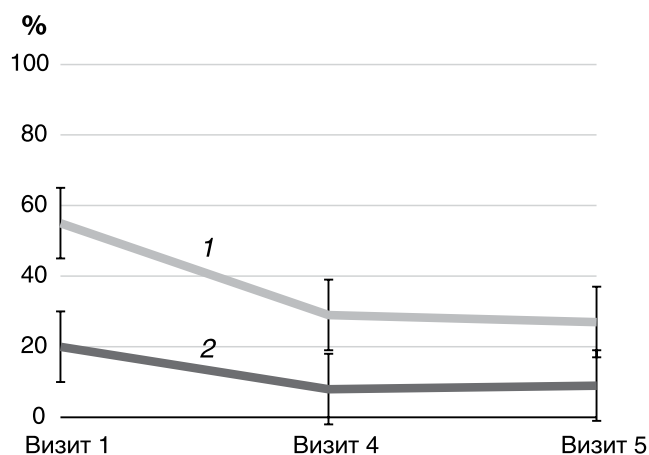


Рис. 1. Динамика боли при ходьбе и в покое (WOMAC VA3.1 раздел А). 1 — боль при ходьбе, 2 — боль в покое

Fig. 1. Dynamics of pain at rest and walking (WOMAC VA3.1 section A). 1 — pain when walking, 2 — pain at rest

($p < 0,001$). Эта тенденция сохранялась в дальнейшем. Снижение по подшкале В составило 47,56 % к Визиту 4 ($p < 0,001$) и 49,72 % к Визиту 5 ($p < 0,001$). Так же, как и болевой синдром, выраженность скованности опорно-двигательного аппарата у пациентов с ОА, получивших внутрисуставную инъекцию гилана G-F 20, через год наблюдения не вернулась к начальному уровню.

Болевой синдром и скованность опорно-двигательного аппарата приводят к значительным ограничениям у пациентов с остеоартритом в повседневной жизни. Поэтому в ходе исследования было акцентировано внимание и на затруднениях в повседневной жизни, и на качестве жизни пациентов с ОА. У наблюдаемых пациентов, согласно данным подшкалы WOMAC С, затруднения в повседневной деятельности к Визиту 3 встречались на 40,34 % меньше ($p < 0,001$) по сравнению с первичным визитом. Соответственно к Визиту 4 и Визиту 5 по сравнению с началом наблюдения уменьшения затруднений составили 42,89 % ($p < 0,001$) и 41,54 % ($p < 0,001$) соответственно. Таким образом, мы наблюдали одинаковую тенденцию изменений по всем подшкалам WOMAC VA3.1, характеризующим состояние опорно-двигательного аппарата.

Остается открытым вопрос об эффективности использования препаратов гиалуроновой кислоты на различных стадиях ОА. В данном исследовании по шкале WOMAC VA3.1, а также по подшкалам WOMAC А, WOMAC В и WOMAC С на Визите 1, Визите 3, Визите 4 и Визите 5 был использован тест Repeated Measures ANOVA (см. методы) для выявления зависимости выраженности симптомов от стадии ОА в результате использования гилана G-F 20. Этот анализ показал, что уменьшение болевого синдрома и скованности опорно-двигательного аппарата, а также уменьшения затруднений в повседневной жизни после внутрисуставных инъекций гилана G-F 20 у пациентов с ОА не зависели от стадии заболевания ($p > 0,05$). Динамика изменений соответствующих показателей в каждой из групп с различными стадиями ОА была аналогичной.

Любая проводимая у пациентов с ОА терапия направлена не только на улучшение состояния опорно-двигательного аппарата, но и на качество жизни. Согласно нашим наблюдениям, качество жизни пациентов с ОА коленного сустава улучшалось к Визиту 3 на 36,06 % ($p < 0,001$) по данным индекса здоровья опросника EQ-5D. Такая же динамика была зафиксирована далее: улучшение качества жизни на 37,92 % ($p < 0,001$) на Визите 4 и на 35,28 % ($p < 0,001$) на Визите 5. Ни у одного пациента не было возврата к уровню качества жизни до проведенной терапии, стабильность положительной динамики сохранялась в ходе всего исследования.

Для определения количественного значения общего состояния здоровья в опроснике EQ-5D использованы данные ВАШ. Согласно полученным результатам, общее состояние пациентов улучшилось на 29,45 % ($p < 0,001$) к Визиту 3. Аналогичная динамика наблюдалась далее: улучшение на 35,12 % ($p < 0,001$) на Визите 4 и на 37,53 % ($p < 0,001$) на Визите 5. Возвратов к начальному уровню не отмечалось.

Для объективизации полученных результатов пациентам и врачам было предложено оценить эффективность проведенных внутрисуставных инъекций гилана G-F 20 по собственному видению ситуации с помощью ВАШ, где 100 мм расценивалось как «плохой результат», а 0 как «отличный результат». Оценивая свое состояние, пациенты отметили его улучшение на 41,60 % ($p < 0,001$) к Визиту 4. На момент окончания наблюдения (Визит 6) положительная динамика составила 42,86 % ($p < 0,001$) по сравнению с началом исследования (рис. 2).

Оценивая результаты проведенного лечения согласно общей клинической картине, к Визиту 4 выраженность симптомов заболевания уменьшилась на 39,34 % ($p < 0,001$). Практически такую же картину наблюдали к окончанию исследования — улучшение на 37,50 % ($p < 0,001$) на Визите 6. И по мнению пациентов, и по мнению врачей клиническая картина не вернулась к начальному варианту. При этом у 11 пациентов (9,01 %) уменьшилось

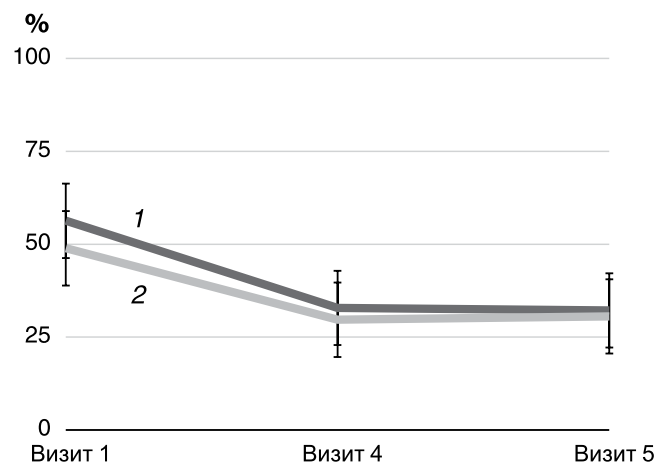


Рис. 2. Оценка эффективности терапии пациентом и врачом (визуально-аналоговая шкала). 1 — пациент, 2 — врач

Fig. 2. Assessment of therapy efficacy by patient and doctor (visual analogue scale). 1 — patient, 2 — doctor

Оценка безопасности внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты

Safety evaluation of intra-articular hyaluronic acid injections

Класс нежелательного явления	Нежелательное явление	Серьезность	Степень тяжести	Связь с препаратом	Было ли прекращено лечение
Костно-мышечная система	Болевой синдром в коленном суставе	Нет	Средняя	Да	Нет
	Обострение остеохондроза с корешковым синдромом	Нет	Легкая	Нет	Нет
	Болевой синдром в коленном суставе	Нет	Средняя	Да	Нет
Сердечно-сосудистая система	Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия II стадии	Да	Средняя	Нет	Нет
Дыхательная система	Острый ринофарингит	Нет	Легкая	Нет	Нет
	Острый ринит	Нет	Легкая	Нет	Нет
Желудочно-кишечный тракт	Обострение хронического гастрита	Нет	Легкая	Нет	Нет

использование других лекарственных средств, применяемых по поводу ОА. Случаев необходимости повышения дозировок лекарственных средств для терапии ОА по сравнению с исходными значениями к окончанию наблюдения зафиксировано не было.

Помимо оценки эффективности внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты, проводили анализ их безопасности. Из 7 наблюдаемых нежелательных явлений с применяемым препаратом было связано 2, но они не потребовали дополнительной терапии и разрешились самостоятельно (см. таблицу)

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вопросы терапии ОА не теряют своей актуальности. Постоянно идет разработка новых методов лечения, которые позволили бы контролировать течение этого заболевания. Учитывая этиопатогенез нозологии, экзогенное введение гиалуроновой кислоты представляется перспективным, логически обоснованным методом терапии. Проведенный ранее метаанализ Кокрановской библиотеки (Cochrane library) подтвердил клиническую эффективность внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты при ОА [9]. Однако был дан комментарий, что дизайн исследований достаточно неоднороден, поэтому не всегда можно говорить о наличии убедительных доказательств безопасности и эффективности у того или иного препарата гиалуроновой кислоты. Накопленный клинический опыт позволил экспертам включить гиалуроновую кислоту на втором шаге алгоритма лечения пациентов с ОА [4]. Дальнейшее использование предложенной схемы было поддержано международным медицинским сообществом [5, 10]. Современные обзоры подтверждают высокую клиническую результативность внутрисуставного применения гиалуроновой кислоты при ОА с уменьшением болевого синдрома, улучшением функционального состояния поражен-

ных суставов, а также изменением качества жизни пациентов [11].

Исторически научные сообщества отдавали и отдают предпочтение препаратам высокомолекулярной гиалуроновой кислоты [12]. Проведенный метаанализ 89 исследований позволил авторам прийти к мнению, что введение гиалуроновой кислоты с длинной молекулярной цепочкой обладает более высокой клинической эффективностью по сравнению со средне- и низкомолекулярными препаратами. Высокий молекулярный вес и наличие поперечных связей между молекулами гиалуроновой кислоты позволяют препарату дольше оставаться в полости сустава, тем самым позволяя достичь более выраженного обезболивающего эффекта [13].

Вопрос значимости молекулярного веса гиалуроновой кислоты обсуждается и при объяснении механизма действия этих препаратов, который до конца не понятен. Выраженность и длительность обезболивающего эффекта связывают с противовоспалительным действием экзогенной гиалуроновой кислоты. Показано, что внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты обеспечивает противовоспалительное действие посредством ряда различных путей, включая подавление провоспалительных цитокинов и хемокинов. Более высокая молекулярная масса гиалуроновой кислоты способствует противовоспалительным реакциям, тогда как ее короткие олигосахариды продуцируют воспалительные реакции [14]. При прямом сравнении гилана G-F 20 с низкомолекулярной гиалуроновой кислотой было показано более выраженное клиническое улучшение согласно данным всех подшкал WOMAC у пациентов, получавших внутрисуставные инъекции гилана G-F 20, по сравнению с пациентами, получавшими низкомолекулярную гиалуроновую кислоту. При этом это клиническое превосходство сохранялось в течение всего периода наблюдения — 12 мес. [15]. Систематический обзор и метаанализ с участием 3034 пациентов (3153 коленных суставов) проводили в соответствии с методологическими

принципами, изложенными в Кокрановской лаборатории. Согласно результатам этого анализа, обезболивающий клинический эффект гилана G-F 20 достоверно превышал таковой от применения низкомолекулярных препаратов [16].

Вопрос безопасности использования внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты при ОА актуален не менее, чем вопрос эффективности, учитывая хроническое прогрессирующее течение заболевания. Анализ 17 научных работ (7 рандомизированных клинических исследований и 10 когортных исследований) показал, что повторные курсы гиалуроновой кислоты поддерживают или дополнительно улучшают обезболивающий эффект при отсутствии повышенного риска для безопасности. Общими нежелательными эффектами были припухлость сустава и артралгии; при этом не было зарегистрировано серьезных нежелательных эффектов. Все повторные курсы хорошо переносились, а количество документированных нежелательных эффектов после повторного применения препаратов было аналогичным результатам после первичной инъекции [17].

Результаты проведенного нами исследования также показали высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость гилана G-F 20 у пациентов с ОА коленного сустава. К 12 мес. (52 нед.) после внутрисуставного введения 6 мл гилана G-F 20 уменьшалась выраженность болевого синдрома на 48,92 % ($p < 0,001$), скованность в суставах на 49,72 % ($p < 0,001$), затруднения в повседневной жизни на 41,54 % ($p < 0,001$). Подобные клинические результаты были отмечены и в других исследованиях при анализе большей популяции пациентов. Так, ретроспективный анализ эффективности внутрисуставных инъекций гилана G-F 20 у 1263 пациентов с ОА коленного сустава показал достоверное уменьшение болевого синдрома и улучшение функционального состояния опорно-двигательного аппарата. При этом клиническая эффективность повторных курсов внутрисуставных инъекций превосходила результаты использования других препаратов для лечения ОА (стандартной терапии, нестероидных противовоспалительных препаратов, кортикостероидов) [18]. Нами не было зафиксировано корреляции между выраженностью клинического ответа и стадией ОА, хотя в большинстве доступной литературы упоминается о большей эффективности гиалуроновой кислоты на начальных стадиях ОА [18]. В ходе лечения отмечено улучшение качества жизни пациентов с ОА коленного сустава согласно данным опросника EQ-5D на 35,28 % ($p < 0,001$), как и в большинстве таких наблюдений [19]. При этом улучшение состояния пациентов после проведенного лечения оценивали на 37,50 %, а сами пациенты — на 42,86 %. Надо отметить, что при опросе пациентов об эффективности различных методов лечения ОА внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты были оценены пациентами как наиболее эффективные 74,1 %, тогда как этот показатель у ЦОГ-2-ингибиторов был 60,4 %, у инъекций кортикостероидов 67,6 % [20].

Терапевтическая эффективность внутрисуставных инъекций гилана G-F 20 отмечалась во время всего периода наблюдения — 12 мес. (52 нед.), при этом ни один показатель не вернулся к изначальным значениям. Подобная клиническая картина была отмечена и другими авторами [21]. Более длительное наблюдение за пациентами с ОА коленного сустава, получавшими инъекции гилана G-F 20, показало сохранение эффективности лечения в течение 5 лет. Через 5 лет 50 % пациентов расценивали лечение как эффективное [22]. Нами было отмечено только 2 случая усиления боли в пораженном суставе после проведенной инъекции, оба случая не потребовали дополнительной медикаментозной терапии. Имеющийся более обширный опыт применения гилана G-F 20 подтверждает не только эффективность, но и безопасность как первичных, так и повторных курсов внутрисуставных инъекций этого препарата. Так, у 843 пациентов с гонартрозом, из которых 314 внутрисуставных инъекций проводили повторно, нежелательные явления, связанные с препаратом, были зарегистрированы у 2,9 % пациентов, причем большинство из них были умеренными и без каких-либо осложнений [23].

Дальнейшее изучение препаратов гиалуроновой кислоты позволит более четко понимать их место в схеме лечения ОА, определить профиль пациента, которому показаны внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты, у кого они будут наиболее эффективны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты лечения пациентов с ОА коленного сустава внутрисуставными инъекциями высокомолекулярного препарата гиалуроновой кислоты гилан G-F 20 убедительно доказали эффективность данного вида терапии. Значимое уменьшение болевого синдрома, улучшение функционального состояния опорно-двигательного аппарата, улучшение качества жизни пациентов с гонартрозом сохранялись в течение всего периода наблюдения и не возвращались к исходным значениям через 12 мес. после инъекции 6 мл Синвиска-1. Полученный нами опыт подтверждает целесообразность использования препаратов гиалуроновой кислоты в комплексном лечении пациентов с ОА.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Sen R., Hurley J.A. Osteoarthritis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan, 26.
2. Здравоохранение в России. 2015. Статистический сборник. Росстат, Москва, 2015. 174 с. [Zdravoohranenie v Rossii. 2015: Statistics revue. Rosstat. Moscow, 2015. 174 p. (In Russ.)]
3. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Перспективные направления терапии остеоартроза. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(3): 247-250. [Alekseeva LI, Zayitseva EM. Perspective directions of therapy of osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologia*. 2014;52(3):247-250. (In Russ.)]
4. Bruyere O, Cooper C, Pelletier J-P, et al. An Algorithm recommendation for the management of knee os-

- teoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(3):253-263. <https://org.doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014>.
5. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш., и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(6):641-653. [Denisov LN, Svetkova ES, Golubev GSh, et al. The algorithm of treatment of osteoarthritis of a knee joint of the European society on clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) is applicable in the Russian clinical practice: joint conclusion of the leading Russian experts and experts of ESCEO in osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologia.* 2014;52(3):247-250. (In Russ.)]
 6. Bruyère O, Cooper C, Pelletier J-P, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real- life setting. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4 Suppl):S3-11.
 7. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(5):593-599.
 8. Migliore A, Bizzi E, De Lucia O, et al. Differences among Branded Hyaluronic Acids in Italy, Part 1: Data from In Vitro and Animal Studies and Instructions for Use. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord.* 2016;9:89-101.
 9. Bellamy N, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee (Review). The Cochrane Library. 2006;2.
 10. Bruyère O, Cooper C, Cutolo M, Reginster JY. International endorsement of the ESCEO algorithm for management of knee osteoarthritis in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):e10.
 11. Хело М.Д., Ахтямов И.Ф., Абдуллах А.М., Саид Ф.М. Лечение гонартроза — современные тенденции и проблемные вопросы. *Практическая медицина.* 2018;16(7):48-53. [Helo MJ, Akhtiamov IF, Abdullah AM, Said FM. Treatment of arthrosis of the knee, current trends and issues. *Practical Medicine.* 2018;16(7)48-53. (In Russ.)]
 12. Jordan KM., Arden NK, Bannwarth B, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1145-1155.
 13. Henrotin Y, Raman R, Richette P, et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(2):140-149.
 14. Altman R, Bedi A, Manjoo A, Niazi F, Shaw P, Mease P. Anti-Inflammatory Effects of Intra-Articular Hyaluronic Acid: A Systematic Review. *Cartilage.* 2019;10(1):43-52.
 15. Raman R, Dutta A, Day N, et al. Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee — a prospective randomized clinical trial. *Knee.* 2008;15(4):318-24
 16. Zhao H, Liu H, Liang X, et al. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs.* 2016;30(5):387-396.
 17. Altman R, Hackel J, Niazi F, Shaw P, Nicholls M. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(2):168-175.
 18. Petrella RJ, Wakeford C. Pain relief and improved physical function in knee osteoarthritis patients receiving ongoing hylan G-F 20, a high-molecular-weight hyaluronan, versus other treatment options: data from a large real-world longitudinal cohort in Canada. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Oct 15;9:5633-5640.
 19. Rat AC, Baumann C, Guillemin F. National, multicentre, prospective study of quality of life in patients with osteoarthritis of the knee treated with hylane G-F 20. *Clin Rheumatol.* 2011;30(10):1285-1293.
 20. Pal S, Thuppal S, Reddy KJ, Avasthi S, Aggarwal A, Bansal H. Mohanasundaram S, Bailleul F Long-Term (1-Year) Safety and Efficacy of a Single 6-ml Injection of Hylan G-F 20 in Indian Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Open Rheumatol J.* 2014;8:54-68.
 21. Yan CH, Chan WL, Yuen WH, Yung PS, Ip KY, Fan JC, Chiu KY. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong Med J.* 2015;21(4):327-332.
 22. Boutefnouchet T, Puranik G, Holmes E, Bell KM. Hylan GF-20 Viscosupplementation in the Treatment of Symptomatic Osteoarthritis of the Knee: Clinical Effect Survivorship at 5 Years. *Knee Surg Relat Res.* 2017;29(2):129-136.
 23. Heger R, Paulsen G, Fickert U, Kresmann M. Open-label Study of Initial and Repeat Treatment Cycles of Hylan G-F 20 in Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Open Rheumatol J.* 2016;10:88-100.

Сведения об авторах:

Геннадий Вячеславович Куропаткин — канд. мед. наук, руководитель отделением ортопедии Клинический госпиталь «Мать и дитя — ИДК», Самара. E-mail: Kuropatkin.gennady@gmail.com.

Ильдар Фуатович Ахтямов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний. ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань. E-mail: yalta60@mail.ru.

Марина Леонидовна Станислав — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва. E-mail: marista@bk.ru.

Владимир Анатольевич Кушнир — врач травматолог. ФГБУ Поликлиника № 3 Управления делами Президента Российской Федерации, Москва. E-mail: Drkushnir@gmail.com.

Игорь Григорьевич Беленький — д-р мед. наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии. ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; заведующий отделением травматологии № 1. СПбГБУЗ «Александровская больница», Санкт-Петербург. E-mail: Belenkiy.trauma@mail.ru.

Сергей Семенович Копенкин — канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии и ВПХ ФГАОУ ВО «РНИИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва. E-mail: Serko.2001@mail.ru.

Вартан Олегович Тамазян — врач. ГАУЗ МО «ЦГКБ, г. Реутов», Реутов. E-mail: vartantamazyan@yandex.ru.

Наталья Николаевна Везикова — д-р. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии. ФГБОУ ВО «ПГУ», Петрозаводск. E-mail: Vezikov23@mail.ru.

Василий Вячеславович Ключевский — канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии. ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль. E-mail: Kluchevsky@inbox.ru.

Gennadiy V. Kuropatkin — MD, Head of the Orthopedics Department at Samara Hospital “Mother and Child – IDK”. E-mail: yalta60@mail.ru
Ildar F. Ahtyamov — MD, PhD, professor, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Surgery of Extreme Conditions at Kazan State Medical University. E-mail: yalta60@mail.ru.

Marina L. Stanislav — MD, PhD, Leading researcher at V.A. Nasonov Research Institute of Rheumatology. E-mail: marista@bk.ru.

Vladimir A. Kushnir — traumatologist at Polyclinics No. 3 of General Management Department of the President of the Russian Federation. E-mail: Drkushnir@gmail.com

Igor G. Belenkiy — MD, PhD, Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics at Pavlov University; Head of the Department of Traumatology No.1 at Alexander Hospital. E-mail: Belenkiy.trauma@mail.ru.

Sergey S. Kopenkin — MD, associate professor of the Department of Traumatology and Orthopedics and Military Surgery at Pirogov Medical University, Moscow. E-mail: Serko.2001@mail.ru.

Vartan O. Tamazyan — doctor at Central City Clinical Hospital, Reutov. E-mail: vartantamazyan@yandex.ru.

Natalya N. Vezikova — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Petrozavodsk State Medical University. E-mail: Vezikov23@mail.ru.

Vasiliy V. Klyuchevskiy — MD, associate professor of the Department of Traumatology and Orthopedics at Yaroslavl State Medical University. E-mail: Kluchevsky@inbox.ru.