

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И АУТОЛОГИЧНОЙ КОНДИЦИОНИРОВАННОЙ СЫВОРОТКИ ПРИ КОКСАРТРОЗЕ

С.М. Носков, Л.Ю. Широкова, Т.И. Бахтиярова, К.Ю. Широкова, О.М. Паруля

ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия»

Минздравсоцразвития Российской Федерации; муниципальное клиническое учреждение здравоохранения
«Медико-санитарная часть Ярославского завода дизельной аппаратуры»

Представлены результаты сравнительной оценки применения низкомолекулярной гиалуроновой кислоты в виде синокрёма форте и аутологичной кондиционированной сыворотки (АКС) при коксартрозе. Обследовано 54 пациента с коксартрозом, которые были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу и длительности заболевания. 24 пациента прошли 3-недельный курс локальной терапии синокрёмом форте, 30 – курс АКС. Показано, что применение АКС при коксартрозе по достижению положительных клинических эффектов практически не уступает гиалуроновой кислоте, но характеризуется более длительным их сохранением (до 12 мес).

Ключевые слова: коксартроз, низкомолекулярная гиалуроновая кислота, аутологичная кондиционированная сыворотка, локальная терапия.

Comparative Evaluation of Low-Molecular Weight Hyaluronic Acid and Autologous Conditioned Serum in Coxarthrosis

S.M. Noskov, L.Yu. Shirokova, T.I. Bakhtiarova, K.Yu. Shirokova, O.M. Parulya

For the first time the results of a comparative evaluation of low-molecular weight hyaluronic acid (synocrom forte) and autologous conditioned serum (ACS) in coxarthrosis (CA) are presented. Throughout the 12-month monitoring we examined 54 patients with CA who were divided into 2 groups of comparable age and sex composition and the duration of the disease. Group №1 had a 3-week course of local therapy of synocrom forte and group №2 – of ACS. It is concluded that the use of ACS at CA to achieve favorable clinical effects is almost as good as hyaluronic acid, but it characterized by a greater duration of their conservation (from six to twelve months).

Key words: coxarthrosis, low-molecular weight hyaluronic acid, autologous conditioned serum, local therapy.

Внутриуставное введение гиалуроновой кислоты (ГК) является приоритетным направлением в лечении остеоартроза различных локализаций. Согласно экспертным оценкам OARSI [18], внутрисуставные инъекции производных ГК при остеоартрозе коленного и тазобедренного суставов имеют эффективность, равную 64%. Для сравнения: эффективность пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) составляет 93%, местных НПВП и капсаицина—85%, кортикостероидов, вводимых внутрь сустава,—78%, глюкозамина и/или хондроитин сульфата для симптоматического лечения—63%. Введение ГК может выступать альтернативой другим методам консервативной терапии и артропластике тазобедренного сустава [15, 16]. Показаниями для лечения коксартроза производными ГК служат боли и ограничение подвижности в результате дегенеративных или травматических изменений в суставах. Установлено, что экзогенная ГК выводится из полости тазобедренного сустава в течение суток после введения. Механизмы ее действия

до сих пор полностью не раскрыты, хотя, возможно, они реализуются через противовоспалительный и антиноцицептивный компонент, улучшение эндогенного синтеза ГК и хондропротекцию [12]. Метаанализ эффективности препаратов ГК с различной молекулярной массой при гонартрозе не выявил каких-либо преимуществ низкомолекулярных средств по сравнению с высокомолекулярными, за исключением меньшего риска локальных осложнений [13]. Идентичные результаты получены и при коксартрозах [14].

Повышение эндогенного синтеза ГК синовиоцитами может быть следствием влияния анаболических цитокинов и факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста. Все эти вещества содержатся в активированной кондиционированной сыворотке (АКС), являющейся производной аутологичной крови. В ней в высокой концентрации присутствует также антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA) [17]. В исследованиях [2, 6] продемонст-

рирована высокая эффективность применения АКС при гонартрозе, превосходящая таковую ГК и физиологического раствора.

Целью настоящего исследования было сравнить эффективность применения ГК в виде синокроста форте (фирмы «Croma Pharma», «Сотекс») и АКС при коксартрозе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 54 больных с достоверным диагнозом коксартроза согласно критериям Американского ревматологического колледжа [5].

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины с коксартрозом в возрасте от 30 до 70 лет;
- продолжительность суставной боли более 30 мин в сутки;
- рентгенологические проявления коксартроза I–III стадии по Kellgren—Lawrence;
- боль хронического характера, длящаяся не менее 3 последних месяцев;
- низкая эффективность предшествующего лечения, включая НПВП.

Критерии исключения:

- IV стадия коксартроза по Kellgren—Lawrence;
- внутрисуставные инъекции ГК или глюкокортикостероидов в предыдущие 3 мес;
- быстро прогрессирующий вариант течения КА;
- наличие в анамнезе кристаллической артропатии, артритов, нейропатической артропатии;
- другие текущие болезненные процессы в пораженной конечности;
- аллергия или гиперчувствительность к ГК;
- психические заболевания.

Пациенты были распределены в две группы, сопоставимые по полу, возрасту и длительности заболевания. 24 пациента получали ГК, 30—АКС.

Клиническое обследование включало оценку выраженности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), функционального индекса WOMAC [7] и общего уровня здоровья по шкале EQ-VAS [8].

Курс лечения ГК состояла из 3 еженедельных внутрисуставных инъекций синокроста форте по 40 мг гиалуроната натрия в каждой. АКС вводили внутрисуставно по 2,5 мл 2 раза в неделю в течение 3 нед. Процедуру введения ГК и АКС в тазобедренный сустав выполняли под ультразвуковым

Табл. 1. Концентрация цитокинов в АКС до и после 24-часовой инкубации проб

Показатель	До инкубации	Через 24 ч	Изменение (раз)
IL-1RA, пг/мл	110,6±78,6	2913,2±451,2	26,3
IL-1β, пг/мл	3,9±1,8	40,4±24,9	10,3
IL-6, нг/мл	6,1±1,7	58,9±13,9	9,6

контролем [3]. За основу модифицированной методики получения АКС [17] был взят известный способ [1]. В стерильных условиях 40 мл венозной крови пациента переносили в 2 шприца (по 20 мл), содержащих по 15 сфер из кварцевого апиогенного стекла объемом 6 мм³. Материал инкубировали в термостате при 37°C в течение 24 ч, а затем центрифугировали 10 мин со скоростью 3000 об/мин. Сыворотку забирали шприцами порциями по 2,5 мл и помещали в морозильную камеру (-18°C), где она хранилась максимально 3 нед. Данные о содержании некоторых цитокинов в АКС приведены в табл. 1.

Контрольными точками исследования являлись исходный уровень, 1, 3, 6 и 12-й месяц наблюдения. Протокол исследования одобрен лечебно-этическим комитетом ГБОУ ВПО ЯГМА. Статистическая обработка включала вычисление средних и их различий по Стьюденту.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка боли по ВАШ в группе больных, получивших 3 внутрисуставные инъекции ГК, через 1, 3, 6 и 12 мес после начала лечения достоверно снижалась (табл. 2). При этом выраженность боли в анализируемые сроки наблюдения была практически одинакова ($p>0,05$).

У больных, получивших АКС, динамика оценки боли также была достоверной. Максимальное снижение выраженности боли по ВАШ было отмечено через 3 мес от начала терапии (см. табл. 2).

Динамика интенсивности боли по ВАШ в группе АКС была достоверно более выраженной, чем в группе ГК, спустя 3 и 6 мес после окончания лечения.

Изменение функционального индекса WOMAC в обеих группах было схожим: в сроки 1, 3 и 6 мес он достоверно уменьшался, а к 12-му месяцу возвращался к исходным значениям (табл. 3).

Табл. 2. Показатели интенсивности дневной боли по ВАШ в группах исследования

Группа	Оценка по ВАШ, мм				
	исходно	через 1 мес	через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес
ГК	64,1±19,4	43,7±23,8* (-31,8%; $t=3,25$)	45,2±19,3*• (-29,4%; $t=3,36$)	48,3±21,5*• (-24,6%; $t=2,67$)	41,7±20,5* (-34,9%; $t=3,66$)
АКС	66,3±14,7	37,0±16,9* (-44,2%; $t=7,18$)	25,6±14,1* (-61,3%; $t=10,9$)	36,4±17,6* (-45,1%; $t=7,16$)	39,8±19,4* (-39,9%; $t=5,97$)
ГК/АКС	-3,3%; $t=0,47$	18,1%; $t=1,20$	76,5%; $t=4,31$	32,7%; $t=2,23$	4,8%; $t=0,72$

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: в скобках указано изменение показателя относительно исходных величин; * — достоверность различий внутри группы, • — между группами при $p<0,05$.

Табл. 3. Значения индекса WOMAC в группах исследования

Группа	Суммарный индекс WOMAC, ранг				
	исходно	через 1 мес	через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес
ГК	69,8±21,3	42,5 ±16,6* (-39,1%; t=4,95)	51,1±18,4* (-26,8%; t=3,25)	57,2±17,2*• (-18,0%; t=2,25)	67,8±23,6 (-2,8%; t=0,31)
АКС	71,7±18,5	54,4±17,2* (-24,1%; t=3,75)	46,6±15,5* (-35,0%; t=5,69)	45,5±16,7* (-36,5%; t=5,75)	64,1±17,4 (-10,6%; t=1,64)
ГК/АКС	-2,7%; t=0,35	-21,8%; t=2,56	9,6%; t=0,97	25,7%; t=2,52	-5,7%; t=0,66

Табл. 4. Показатели общей оценки здоровья по EQ-VAS в группах исследования

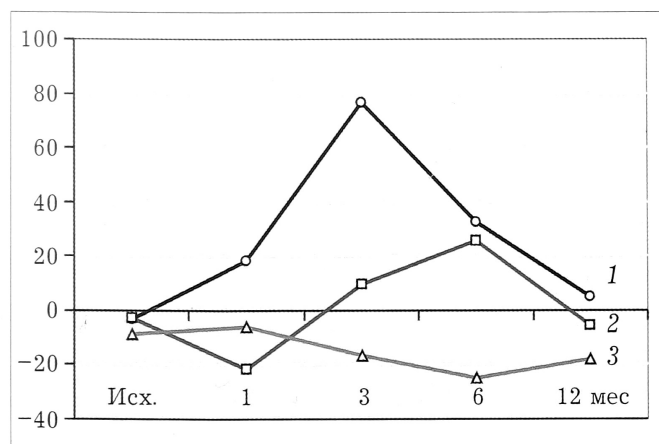
Группа	Оценка по EQ-VAS, мм				
	исходно	через 1 мес	через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес
ГК	36,2±14,7	45,8 ±17,3* (26,5%; t=2,07)	48,7±19,8* (34,5%; t=2,48)	46,3±18,7*• (27,9%; t=2,09)	42,1±17,8 (16,2%; t=1,19)
АКС	39,7±15,3	48,8±17,6* (22,9%; t=2,13)	58,4±20,3* (47,1%; t=4,02)	61,7±22,4* (55,4%; t=4,44)	51,3±19,5* (29,2%; t=2,56)
ГК/АКС	-8,8%; t=0,81	-6,1%; t=0,76	-16,6%; t=1,74	-24,9%; t=2,69	-17,9%; t=1,79

Единственным отличием была меньшая величина показателя в первый месяц после терапии у больных, получавших ГК.

Оценка общего уровня здоровья по шкале EQ-VAS при терапии ГК достоверно улучшалась через 1 и 3 мес и возвращалась к исходным значениям в течение последующих 6 мес наблюдения (табл. 4). В группе больных коксартрозом, прошедших терапию АКС, оценка общего уровня здоровья превосходила начальный уровень во все сроки наблюдения (см. табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение эффективности ГК и АКС (см. рисунок) показало, что единственным преимуществом ГК было более выраженное улучшение функционального состояния по индексу WOMAC в раннем сроке наблюдения (-21,8%, t=2,56). Через 3 мес было зарегистрировано максимальное снижение интенсивности боли по ВАШ: различия между группа-



Отношение величин клинических параметров в группах исследования в разные сроки наблюдения (%).

1 — ВАШ, 2 — WOMAC, 3 — EQ-VAS.

ми составили 76,5% (t=4,31). Наиболее явно преимущества АКС прослеживались через 6 мес после окончания лечения. Значения показателей по ВАШ, WOMAC и EQ-VAS достоверно превосходили таковые в группе ГК на 32,7, 25,7 и 24,9% соответственно.

Согласно данным литературы, внутрисуставные инъекции ГК в тазобедренные суставы безопасны и обычно хорошо переносятся. Местные нежелательные реакции (гипертермия, припухлость, болезненность) отмечаются на протяжении 24 – 72 ч, главным образом после введения низкомолекулярной ГК (Нулан) в полость коленного сустава [11]. Нежелательные реакции при введении ГК в тазобедренные суставы встречаются в 10 – 30% случаев, что несколько чаще, чем после введения в коленные суставы [9]. Обычно преходящая боль в области тазобедренных суставов купируется самостоятельно или после применения НПВП.

В ходе данного исследования преходящую кратковременную боль в области тазобедренного сустава после внутрисуставной инъекции испытывали 7 (29%) больных, получавших ГК, и 16 (53%) — после введения АКС. Боли не сопровождалась припухлостью и гипертермией. Обычно в течение всего курса лечения ГК и АКС они появлялись у одних и тех же больных. Для купирования болевого синдрома пациентам разрешалось применение анальгетика кеторола.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования показали, что низкомолекулярная ГК является достаточно эффективным способом снижения боли и улучшения функциональных способностей больных коксартрозом с максимальным клиническим улучшением в ранние сроки (от 1 до 3 мес) после начала лечения. Применение АКС по достижению благоприятных клинических эффектов практически не уступает ГК,

но характеризуется более длительным сохранением (до 12 мес).

Целями последующих исследований могут стать разработка методов защиты ГК от быстрого вымывания из полости синовиальных суставов, создание усовершенствованных производных ГК, устойчивых к процессам свободнорадикального окисления. Так, например, в состав низкомолекулярного препарата ГК Остеонил Плюс в качестве антиоксиданта введено 10 мг маннита [10]. Не исключено, что именно АКС благоприятным образом воздействует на процессы перекисного окисления липидов в синовиальной среде суставов [4], поддерживая достигнутые клинические результаты при лечении коксартроза в течение 12 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Носков С.М., Дыбин С.Д., Широкова Л.Ю. и др. Способ локальной терапии производными аутологичной крови пациентов ревматологического профиля //Разрешение на применение новой медицинской технологии. Рег. удостовер. ФС № 2010/327.
2. Носков С.М., Широкова Л.Ю., Лаврухин В.В., Жомова М.В. Аутологичная кондиционированная сыворотка в лечении больных первичным остеоартрозом //Вест. Санкт-Петербургской Государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. — 2009. — Т. 2/1. — N 31. — С. 145-148.
3. Носков С.М., Широкова Л.Ю., Лаврухин В.В. и др. Интервенционные манипуляции на крупных суставах при остеоартрозе // Медицинская визуализация. — 2009. — N 4. — С. 72-75.
4. Широкова Л.Ю., Кузнецов М.М., Широкова Т.Ю., Смекалова М.В. Влияние аутологичной кондиционированной сыворотки на показатели прооксидантной системы в синовиальной жидкости у больных гонартрозом //Клиническая геронтология. — 2010. — N 9-10. — С. 90.
5. Altman R., Alarcon G., Applerough D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip //Arthritis Rheum. — 1991. — N 34. — P. 505-514.
6. Baltzer A.W., Moser C., Jansen S.A., Krauspe R. Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis //Osteoarthritis Cartilage. — 2009. — Vol. 17, N 2. — P. 152-160.
7. Bellamy N., Buchanan W., Goldsmith C. et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee //J. Rheumatol. — 1988. — N 15. — P. 1833-1840.
8. Brazier J., Jones N., Kind P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire //Qual. Life Res. — 1993. — N 2. — P. 169-180.
9. Concrozier T., Vignon E. Is there evidence to support the inclusion of viscosupplementation in the treatment paradigm for patients with hip osteoarthritis? //Clin. Exp. Rheumatol. — 2005. — N 23. — P. 711-716.
10. Mendoza G., Alvarez A.I., Pulido M.M. et al. Inhibitory effects of different antioxidants on hyaluronan depolymerization // Carbohydr. Res. — 2007. — Vol. 342, N 1. — P. 96-102.
11. Pagnano M., Westrich G. Successful nonoperative management of chronic osteoarthritis pin of the knee: safety and efficacy of retreatment with intra-articular hyaluronans //Osteoarthritis Cartilage. — 2005. — N 13. — P. 751-761.
12. Qvistgaard E., Kristoffersen H., Terslev L. et al. Guidance by ultrasound of intra-articular injections in the knee and hip joints //Osteoarthritis Cartilage. — 2001. — N 9. — P. 512-517.
13. Reichenbach S., Blank S., Rutjes A.W.S. et al. Hyaluron versus Hyaluronic Acid for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis //Arthritis Rheum. — 2007. — N 57. — P. 1410-1418.
14. Tikiz C., Unlü Z., Sener A. et al. Comparison of the efficacy of lower and higher molecular weight viscosupplementation in the treatment of hip osteoarthritis //Clin. Rheumatol. — 2005. — N 24. — P. 244-250.
15. Van den Bekerom M., Lamme B., Sermon A., Mulier M. What is the evidence for viscosupplementation in the treatment of patients with hip osteoarthritis? Systemic review of the literature //Arch. Orthop. Trauma Surg. — 2008. — N 128. — P. 815-823.
16. Van den Bekerom M.P., Rys B., Mulier M. Viscosupplementation in the hip: evaluation of hyaluronic acid formulations //Arch. Orthop. Trauma Surg. — 2008. — N 128. — P. 275-280.
17. Wehling P., Moser C., Frisbie D. et al. Autologous conditioned serum in the treatment of orthopedic diseases: the orthokine therapy //BioDrugs. — 2007. — Vol. 21. — N 5. — P. 323-332.
18. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. // Osteoarthritis cartilage. — 2008. — Vol. 16. — N 2. — P. 137-162.

Сведения об авторах: Носков С.М. — профессор, доктор мед. наук, зав. кафедрой госпитальной терапии ЯГМА; Широкова Л.Ю. — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии ЯГМА; Бахтиярова Т.И. — зам. главного врача МКУЗ МСЧ ЯЗДА по лечебной работе; Широкова К.Ю. — ординатор кафедры госпитальной терапии ЯГМА; Паруля О.М. — аспирант кафедры госпитальной терапии ЯГМА.

Для контактов: Широкова Лариса Юрьевна. 150007, Ярославль, ул. Маяковского, дом 61. МКУЗ МСЧ ЯЗДА, кафедра госпитальной терапии. Тел./факс: (4852) 24-23-32; 8 (905) 639-68-96. E-mail: Larshir@gmail.com