

Эффективность и безопасность внутрисуставного применения комбинации гиалуроната натрия и хондроитина сульфата при остеоартрите коленного сустава: многоцентровое проспективное исследование

Л.И. Алексеева¹, Н.Г. Кашеварова¹, Е.А. Таскина¹, Е.П. Шарапова¹, С.Г. Аникин¹, Е.А. Стребкова¹, Т.А. Раскина², Е.В. Зоннова³, Э.Н. Оттева⁴, С.С. Родионова⁵, А.Н. Торгашин⁵, Ю.В. Буклемишев⁵, Е.И. Шмидт⁶, П.А. Шестерня⁷, А.В. Наумов⁸, Н.В. Загородний⁵, А.М. Лила¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

⁴КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. В многоцентровом проспективном исследовании оценить эффективность и безопасность однократного внутрисуставного введения препарата Гиалуром CS (комбинация гиалуроната натрия 60 мг/3 мл и хондроитина сульфата натрия 90 мг/3 мл) у пациентов с остеоартритом (ОА) коленных суставов.

Материалы и методы. В исследование включены 79 пациентов (преимущественно женщины – 81,0%) из 5 субъектов Российской Федерации с первичным тибioфemorальным ОА коленных суставов II–III стадии по Келлгрэну–Лоуренсу, с интенсивностью боли при ходьбе не менее 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Средний возраст больных составил 60,3±8,7 года, средний индекс массы тела – 29,2±4,7 кг/м², продолжительность болезни – 6 (3–10) лет. Вторая стадия ОА коленных суставов выявлялась у 68,4% пациентов и III – у 31,6%. Длительность исследования – 6 мес. Оценка эффективности и безопасности лечения проводилась по динамике боли по ВАШ, индексу WOMAC, состояния здоровья пациента по ВАШ, качества жизни по опроснику EQ-5D, оценки эффективности терапии врачом и пациентом, суточной потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП).

Результаты. Через 1 нед после внутрисуставного введения препарата у пациентов отмечено статистически значимое снижение боли в коленных суставах при ходьбе по ВАШ, соответственно 62 (55–72) и 41 (32–51) мм, $p < 0,0001$. Дальнейшее значимое уменьшение боли наблюдалось на протяжении всего 3-месячного периода наблюдения: через 1 мес – 28 (20–42) и 3 мес – 22 (14–37) мм. К 6-му месяцу боль не нарастала и составляла 20 (14–42) мм. Идентичная закономерность выявлена и при оценке как суммарного индекса WOMAC [в начале исследования – 1125 (899–1540), в конце – 552 (309–837) мм, $p < 0,0001$], так и всех его составляющих [боль в начале исследования – 268 (189–312), в конце – 91 (48–171) мм, $p < 0,0001$; скованность – 101 (59–130) и 40 (20–61) мм, $p < 0,0001$; функциональная недостаточность – 802 (647–1095) и 402 (191–638) мм, $p < 0,0001$, соответственно]. Медиана времени наступления эффекта составила 7 (5–18) дней. Статистически значимое улучшение качества жизни по EQ-5D и общего состояния здоровья тоже отмечено на протяжении всего периода наблюдения [соответственно 0,52 (-0,02–0,59) и 0,69 (0,59–0,80), $p < 0,0001$; 48 (30–60) и 72 (60–80) мм, $p < 0,0001$]. На фоне терапии снизилась потребность в приеме НПВП: в начале исследования 76 человек принимали НПВП (96,2%), через 1 нед 31 пациент полностью отказался от приема НПВП (39,2%), через 1 мес – 72,2%, через 3 мес – 73,4%, через 6 мес – 54,4%. При оценке эффективности лечения, проводимого пациентом и врачом, «значительное улучшение» и «улучшение» отмечены в большинстве случаев. Неблагоприятные явления выявлены у 8 (10,1%) пациентов, явления связаны с усилением боли и/или появлением припухлости коленного сустава и купировались самостоятельно или на фоне приема НПВП.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о хорошем и длительном симптоматическом эффекте препарата Гиалуром CS. На фоне терапии у пациентов статистически значимо снижались боль, скованность, потребность в НПВП, улучшались качество жизни и функция суставов. Исследование показало, что препарат обладает хорошим профилем безопасности и может быть рекомендован для использования в широкой клинической практике.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов, гиалуроновая кислота, хондроитин сульфат.

Для цитирования: Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А. и др. Эффективность и безопасность внутрисуставного применения комбинации гиалуроната натрия и хондроитина сульфата при остеоартрите коленного сустава: многоцентровое проспективное исследование. Терапевтический архив. 2020; 92 (5): 46–54. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000631

The efficacy and safety of intra-articular application of a combination of sodium hyaluronate and chondroitin sulfate for osteoarthritis of the knee: a multicenter prospective study

L.I. Alekseeva¹, N.G. Kashevarova¹, E.A. Taskina¹, E.P. Sharapova¹, S.G. Anikin¹, E.A. Strebkova¹, T.A. Raskina², E.V. Zonova³, E.N. Otteva⁴, S.S. Rodionova⁵, A.N. Torgashin⁵, U.V. Buklemishev⁵, E.I. Schmidt⁶, P.A. Shesternya⁷, A.V. Naumov⁸, N.V. Zagorodniy⁵, A.M. Lila¹

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

⁴Institute of Advanced Training for Health Professionals, Khabarovsk, Russia;

⁵Prirov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia;

⁶Pirogov Municipal Clinical Hospital №1, Moscow, Russia;

⁷Voyino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

⁸Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Aim. To assess efficacy and safety of a single intra-articular injection of a solution combining hyaluronic acid (HA) 60 mg and chondroitin sulphate (CS) 90 mg in 3 mL on patients with knee osteoarthritis (OA) in a multicenter prospective study.

Materials and methods. 79 outpatients (predominantly females – 81.0%) from 5 RF constituent territories with primary tibiofemoral Kellgren–Lawrence score grade II or III knee OA, 140 mm pain intensity during walking on visual analogue scale (VAS), requiring NSAIDs intake (for at least 30 days during 3 months prior to enrollment) were included into the study after signing the informed consent form. Mean age was 60.3±8.7 years, mean BMI – 29.2±4.7 kg/m², disease duration – 6 (3–10) years. Grade II OA was documented in 68.4% of patients, Grade III – in 31.6%. The study lasted for 6 months. Efficacy and safety evaluations were made based on VAS pain assessment, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) – [WOMAC pain (0–500), WOMAC function (0–1700), WOMAC stiffness (0–200)], VAS patients' health status, EQ-5D-based assessment of patients' quality of life, global physician's and patient's efficacy assessment, and daily NSAIDs requirements.

Results. Obtained results demonstrate statistically significant VAS pain reduction during walking already in 1 week after intra-articular injection of the combination [respectively, 62 (55–72) and 41 (32–51) mm, $p < 0.0001$]. Moreover, pain continued to subside during all 3 months of follow up [in 1 month – 28 (20–42), in 3 month – 22 (14–37) mm]. A significant pain reduction achieved at Mo 3 persisted until Mo 6 – 20 (14–42) mm, without documented pain increase. Similar trends were observed with total WOMAC score [1125 (899–1540) – at baseline, and 552 (309–837) mm – by the end of the study, $p < 0.0001$], and all WOMAC sub-scores [268 (189–312) – baseline WOMAC pain, 91 (48–171) mm – by the end of the study $p < 0.0001$; stiffness – 101 (59–130) and 40 (20–61) mm, $p < 0.0001$; function – 802 (647–1095) and 402 (191–638) mm, $p < 0.0001$, respectively]. Median time to the onset of therapeutic effect was 7 (5–18) days. Statistically significant improvement of patients' quality of life by EQ-5D and general health status was observed during all follow up period [respectively, 0.52 (-0.02–0.59) and 0.69 (0.59–0.80), $p < 0.0001$; 48 (30–60) and 72 (60–80) mm, $p < 0.0001$]. One injection of the drug resulted in dose reduction or discontinuation of NSAIDs therapy: at baseline 76 patients (96.2%) were taking NSAIDs, in one week 31 (39.2%) patients discontinued NSAIDs, in 1 month – 72.2%, in 3 months – 73.4%, and by the end of the study at Mo 6 – 54.4% were not taking NSAIDs. These data were consistent with physician's and patient's global assessment of the efficacy of treatment, who stated “significant improvement” and “improvement” in the majority of cases, with only few “no effect” or “worsening” cases documented in analyzed population. Adverse events, such as worsening of pain and/or swelling of the joint, were documented in 8 patients (10.1%); they resolved spontaneously or following NSAIDs intake.

Conclusion. These results suggest that intra-articular injections of hyaluronic acid plus chondroitin sulfate in patients with knee OA are efficient and safe. A single injection of the drug resulted in statistically significant reduction of pain and stiffness, reduction in NSAIDs intake, as well as improvement in patients' quality of life and function.

Keywords: knee osteoarthritis, hyaluronic acid, chondroitin sulfate.

For citation: Alekseeva L.I., Kashevarova N.G., Taskina E.A., et al. The efficacy and safety of intra-articular application of a combination of sodium hyaluronate and chondroitin sulfate for osteoarthritis of the knee: a multicenter prospective study. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (5): 46–54. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000631

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГАГ – гликозаминогликан

ГиК – гиалуроновая кислота

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НЯ – нежелательное явление

ОА – остеоартрит

ОАКС – ОА коленного сустава

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФН – функциональная недостаточность

ХС – хондроитин сульфат

ИТТ-популяция (intention-to-treat) – пациенты, подлежащие лечению

РР-популяция (per protocol) – пациенты, завершившие лечение в соответствии с протоколом

WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Введение

Остеоартрит (ОА) является серьезным заболеванием, поражающим большую часть населения в возрасте от 40 лет и старше. За последние несколько десятилетий ОА коленного и тазобедренного суставов занял 11-е место по значимости в структуре глобальной инвалидизации населения [1]. Согласно современным представлениям ОА рассматривается как органное поражение, т.е. является заболеванием целого сустава, при котором в патологический процесс вовлекаются все его компоненты: хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, связки, капсула, мышцы [2]. Лечение этого распространенного заболевания является важной медицинской задачей. Терапия ОА основана на комплексном воздействии фармакологических и нефармакологических методов лечения. К одному из основных медикаментозных методов ОА коленного сустава (ОАКС) относятся внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты (ГиК), которые

широко и успешно используются в реальной клинической практике [3].

Введение ГиК приводит к уменьшению боли, скованности и увеличению функциональной способности суставов и как результат – улучшению качества жизни. Одно из преимуществ локального введения данных препаратов заключается в низком риске системных нежелательных явлений (НЯ), в связи с чем эта терапия считается безопасной в применении, особенно у пациентов с наличием сопутствующей патологии. Европейская антиревматическая лига (EULAR), Европейское общество по изучению клинических и экономических аспектов ОА и остеопороза (ESCEO), а также Ассоциация ревматологов России рекомендуют использование препаратов ГиК в качестве одного из основных методов лечения ОАКС.

В ряде исследований продемонстрировано, что внутрисуставные инъекции ГиК столь же эффективны, как и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), но

с меньшим количеством системных НЯ, поэтому данная терапия может быть хорошей альтернативой, например, у пожилых больных или у пациентов с высоким риском НПВП-осложнений [4, 5]. ГиК имеет преимущество и перед внутрисуставным введением глюкокортикоидов, обладающих более быстрым действием на боль, но, по данным метаанализа, проведенного R. Vanhuu и соавт., к 4-й неделе оба препарата имеют одинаковую эффективность, а уже после 8-й недели наблюдения ГиК обладают большим терапевтическим эффектом [6, 7] и, конечно, менее частыми НЯ в отличие от гормональных препаратов.

ГиК представляет собой несulfатированный природный гликозаминогликан (ГАГ) с различными физико-химическими свойствами, состоящий из попеременно повторяющихся звеньев D-глюкуроновой кислоты и D-N-ацетилглюкозамина, соединенных гликозидными связями. ГиК естественным образом присутствует в различных тканях животных, включая петушиные гребни (самое большое содержание ГиК), кожу акулы, глазные яблоки и носовой хрящ быка, мозг и сердце кролика, а также в различных тканях человека, включая пуповину, синовиальную жидкость, стекло-

видное тело, дерму, эпидермис, мочу и сыворотку. Однако самое высокое количество ГиК в организме человека обнаруживается в экстрацеллюлярном матриксе соединительной ткани [8].

При внутрисуставном введении экзогенная ГиК способна компенсировать уменьшение концентрации эндогенной ГиК, которое наблюдается во время развития ОА, восстанавливая, таким образом, упругие и вязкие свойства синовиальной жидкости. В современной научной литературе отражены эффективность, польза ГиК при лечении ОАКС, данные по механизмам действия этих препаратов. Так, в метаанализе 134 статей, проведенном R. Altman и соавт., не только представлены данные по эффективности, но и освещены некоторые основные механизмы действия ГиК: хондропротективный (снижение апоптоза хондроцитов, увеличение пролиферации хондроцитов); синтез протеогликанов/ГАГ; анальгетический; противовоспалительный (уменьшение активности интерлейкина-1β и др.); уменьшение воздействия неблагоприятных факторов на субхондральную кость (подавление экспрессии матричной металлопротеиназы-13 и интерлейкина-6); и механический («смазка» сустава) [9].

Существует более 80 препаратов ГиК. Они различаются по многим характеристикам, в том числе по происхождению (животное против биоферментации), средней молекулярной массе (500–6000 кДа) и молекулярной структуре (линейная, сшитая и сочетание обеих), методу сшивания, концентрации (0,8–30 мг/мл), объему инъекции (0,5–6,0 мл) и дозировке. Некоторые из препаратов включают различные концентрации добавок, таких как маннитол, сорбит, в состав других входит хондроитин сульфат (ХС) [10].

ХС – один из природных ГАГ, важный компонент внеклеточного матрикса, наиболее часто встречающийся ГАГ в агрекановой молекуле хряща, уменьшает боль и воспаление при ОА, а также способен замедлять прогрессирование заболевания [11, 12]. По данным ряда исследований, ХС обладает статистически значимым более благоприятным действием на ОА по сравнению с плацебо [13–15], так как усиливает выработку ГиК синовиальными клетками, повышая ее уровень в синовиальной жидкости и вязкость [16]. ХС выступает агентом сшивания молекул ГиК, что увеличивает молекулярную массу молекулы до 3 млн Дальтон, а повышение ее вязкости способствует более длительному лечебному эффекту. Кроме того, ХС увеличивает биосовместимость компонентов. Таким образом, сочетание молекул ГиК и ХС значительно улучшает свойства синовиальной жидкости [17].

По данным ряда экспериментальных исследований, комбинированное использование гиалуроната натрия и ХС в виде единой инъекционной формы может привести к синергическому эффекту, направленному на восстановление хрящевой ткани и возможному ее новому образованию при лечении остеохондральных дефектов [18, 19].

Это предположение нашло подтверждение в работе Н. Tosun и соавт. при оценке влияния данной терапии на новообразованный хрящ в области субхондрального повреждения мышечков бедренной кости кроликов. Тридцать два зрелых самца новозеландских белых кроликов массой тела 2,5–3 кг были случайным образом разделены на 4 равные группы, по 8 животных в каждой. После субхондрального повреждения

Сведения об авторах:

Алексеева Людмила Ивановна – д.м.н., рук. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Таскина Елена Александровна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-8218-3223

Шарапова Евгения Павловна – к.м.н., науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0003-4242-8278

Аникин Сергей Германович – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-5643-3196

Стребкова Екатерина Александровна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-8130-5081

Раскина Татьяна Алексеевна – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО КемГМУ. ORCID: 0000-0002-5804-4298

Зонина Елена Владимировна – д.м.н., проф. каф. терапии, гематологии и трансфузиологии фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ. ORCID: 0000-0002-0228-9085

Оттева Эльвира Николаевна – д.м.н., проф. каф. терапии и профилактической медицины КГБОУ ДПО ИПКСЗ

Родионова Светлана Семеновна – д.м.н., рук. научно-клинического центра остеопороза ФГБУ «НМИЦ ТО им Н.Н. Приорова». ORCID: 0000-0002-2726-8758

Торгашин Александр Николаевич – к.м.н., ст. науч. сотр. научно-клинического центра остеопороза ФГБУ «НМИЦ ТО им Н.Н. Приорова». ORCID: 0000-0002-2789-6172

Буклемишев Юрий Витальевич – врач научно-клинического центра остеопороза ФГБУ «НМИЦ ТО им Н.Н. Приорова». ORCID: 0000-0002-0039-2118

Шмидт Евгения Исаковна – к.м.н., зав. ревматологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-8814-9704

Шестерня Павел Андреевич – д.м.н., проф. ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0001-8652-1410

Наумов Антон Вячеславович – д.м.н., проф., зав. лаб. костно-мышечных заболеваний ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-6253-621X

Загородний Николай Васильевич – д.м.н., проф., дир. ФГБУ «НМИЦ ТО им Н.Н. Приорова»

Лиля Александр Михайлович – д.м.н., проф. дир. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-6068-3080

Контактная информация:

Кашеварова Наталья Гавриловна – к.м.н., науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Тел.: +7 (905)538-22-72; e-mail: nat-kash@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8732-2720

всем экспериментальным животным проводилась внутрисуставная терапия: в группе 1 ($n=8$) – 0,3 мл комбинированного раствора ГиК+ХС (16 мг/мл + 20 мг); во 2-й ($n=8$) – 0,3 мл ГиК (16 мг/мл); в 3-й ($n=8$) – 0,3 мл ХС (20 мг/мл) и 4-й ($n=8$, контрольная группа) – 0,3 мл физиологического раствора. Через 6 нед образцы оценили макроскопически, гистологически и биохимически. В группе ГиК+ХС наблюдалось значимое восстановление суставного хряща по сравнению с группами ГиК, ХС и контрольной группой ($p=0,041$, $0,01$ и $0,029$ соответственно). Образование гиалинового хряща наблюдалось только в группе ГиК+ХС. Непрерывность и гладкость хрящевой поверхности были значительно выше в группах ГиК+ХС и ГиК по сравнению с другими группами ($p=0,041$ для ГиК+ХС против ХС; $p=0,007$ для ГиК+ХС против группы контроля; $p=0,041$ для ГиК против ХС; $p=0,041$ для ГиК против группы контроля). Нормальная минерализация хряща (кальцифицированный хрящ) значительно выше в группе ГиК+ХС по сравнению с группами ГиК, ХС и контрольной группой ($p=0,041$, $0,01$ и $0,01$ соответственно). Таким образом, авторы сделали вывод, что именно комбинированная терапия ГиК+ХС является хорошим выбором для повышения качества образования новой хрящевой ткани при лечении очаговых остеохондральных дефектов. Данная терапия усиливает пролиферацию хряща, создавая синергический эффект, по сравнению с другими группами [19].

Работы по оценке эффективности внутрисуставных инъекций комбинации гиалуроната натрия и ХС у пациентов с ОАКС в настоящее время немногочисленны, однако результаты исследований продемонстрировали хорошую эффективность и безопасность проводимой терапии [20–23]. Так, в работе E. Maheu и соавт. после трех инъекций (1 раз в неделю) 2 мл препарата, содержащего ГиК (12 мг/мл) и ХС (30 мг/мл), у 41 пациента с ОАКС отмечено выраженное уменьшение боли с 61 до 29 мм через 12 нед наблюдения, причем 60% больных сообщили об улучшении состояния более чем на 50%. Число ответивших на лечение по критериям OMERACT-OARSI составило 55% через 2 нед, 65% – через 7 и 68% – через 12 нед наблюдения [20].

В исследовании Y. Henrotin и соавт. проводилась оценка эффективности и безопасности трех внутрисуставных инъекций раствора, содержащего ГиК (12 мг/мл) и ХС (30 мг/мл), у 30 пациентов от 45 до 80 лет с ОАКС II–III стадии. Период наблюдения составил 10 нед после последнего введения препарата. Эффективность оценивали по показателям боли, функциональных нарушений, клинического ответа, данным ультразвукового исследования (УЗИ) коленных суставов и оценке биомаркеров метаболизма хряща и воспаления суставов. Параметры интенсивности боли значимо снижались на протяжении всего исследования, при проведении линейной регрессии наиболее выраженные изменения по сравнению с исходными ($71,3 \pm 14,71$ мм) выявлены через 6 ($31,3 \pm 23,76$ мм, $p=0,0008$) и 12 ($35,2 \pm 24,59$, $p=0,0042$) нед наблюдения. Похожие результаты получены и при оценке индекса Лекена. Наиболее значимые изменения по сравнению с исходными отмечены также на 6 и 12-й неделях наблюдения: $11,88 \pm 2,96$ против $8,21 \pm 3,05$, $p=0,0031$, и $11,88 \pm 2,96$ против $8,48 \pm 3,48$, $p=0,0012$, соответственно. Клинический ответ, оцененный по критериям OMERACT-OARSI, наблюдался у 23 (79,3%) пациентов через 6 нед и у 22 (73,3%) через 12 нед наблюдения. Кроме того, в конце исследования большинство пациентов сообщили, что они «очень довольны» ($n=13$; 45%) или «удовлетворены» ($n=7$; 24%) своим лечением; только 4 (14%) пациента заявили о неудовлетворительном результате терапии. При оценке параметров УЗИ на завершающем визите выявлено уменьшение толщины синовиальной оболочки по

сравнению с исходными данными, однако статистическая значимость не была достигнута, вероятно, из-за небольшого размера выборки. Пять оцененных биомаркеров: маркеры воспаления (интерлейкин-6), деградации (Coll2-1) и синтеза коллагена типа II (CPII), деградации агреккана (CS846) и маркеров окислительного стресса (Coll2-1NO2) – показали высокую вариабельность, хотя имели тенденцию к постоянному снижению в течение всего периода наблюдения. Никаких серьезных НЯ, приводящих к прекращению исследования, зарегистрировано не было [22].

В 2016 г. F. Rivega и соавт. провели более длительное 6-месячное открытое многоцентровое проспективное исследование по оценке эффективности трех внутрисуставных инъекций комбинации гиалуроната натрия (20 мг/мл) и ХС (20 мг/мл) при участии 112 пациентов с ОАКС в возрасте $65,4 \pm 10,6$ года. Женщины составляли 2/3 пациентов, в 64 (57,1%) случаях у пациентов диагностирована II стадия заболевания по классификации Келлгрена–Лоуренса и в 48 (42,9%) случаях – III. Большинство пациентов (77,7%) до начала лечения принимали НПВП. Эффективность терапии оценивалась по следующим критериям: боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс WOMAC (боль) и потребность в НПВП через 1, 3 и 6 мес после последнего внутрисуставного введения. На момент включения в исследование средний балл по шкале WOMAC составил 52,1 (26–86), через 1 мес – 25,7, через 3 – 20,4, через 6 – 20,5 (0–80), $p<0,0001$. При оценке боли по ВАШ через 1 мес наблюдения среднее ее значение составило – 35,9. Выраженность боли продолжала уменьшаться к 3 и 6-му месяцам: 28,1 ($p<0,0001$) и 26,1 ($p=0,0048$) соответственно. Средний уровень потребления НПВП в течение всего периода наблюдения снизился следующим образом: 28,6 – через 1 мес, 19,9 – через 3 мес и 17,1 – через 6 мес, $p<0,0001$. Исследователи удовлетворены и довольны терапевтической эффективностью и высокой безопасностью данного препарата [23].

Учитывая немногочисленность публикаций по этой терапии и появление препарата в России, мы провели многоцентровое проспективное исследование.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности однократного внутрисуставного введения препарата Гиалуром CS – комбинация гиалуроната натрия 60 мг/3 мл и ХС натрия 90 мг/3 мл (Rompharm Company), у пациентов с ОАКС.

Материалы и методы

В исследование включены 79 амбулаторных пациентов с ОАКС [64 (81,0%) женщины, 15 (19,0%) мужчин], средний возраст составил $60,3 \pm 8,7$ года (от 42 до 75 лет), индекс массы тела – $29,2 \pm 4,7$ кг/м², продолжительность болезни – 6 (3–10) лет (от 0,5 до 26 лет). Набор пациентов с ОАКС проводился в 9 центрах России: Москва (НИИР им. В.А. Насоновой, главный исследователь – Л.И. Алексеева) – 20 больных; Москва (ЦИТО, главный исследователь – С.С. Родионова) – 10; Москва (ЦИТО, главный исследователь – Н.В. Загородный) – 8; Москва (РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный исследователь – А.В. Наумов) – 8; Москва (ГКБ №1, главный исследователь – Е.И. Шмидт) – 10; Новосибирск (главный исследователь – Е.В. Зюнова) – 5; Кемерово (главный исследователь – Т.А. Раскина) – 5; Хабаровск (главный исследователь – Э.Н. Оттева) – 5; Красноярск (главный исследователь – П.А. Шестерня) – 8.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины с первичным тибioфemorальным ОАКС согласно критериям АКР (1986 г.) в возрасте 40–75 лет, с болью при

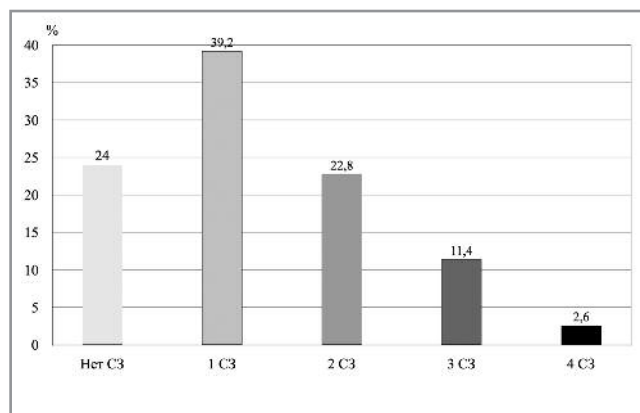


Рис. 1. Число сопутствующих заболеваний – С3 (n=79).

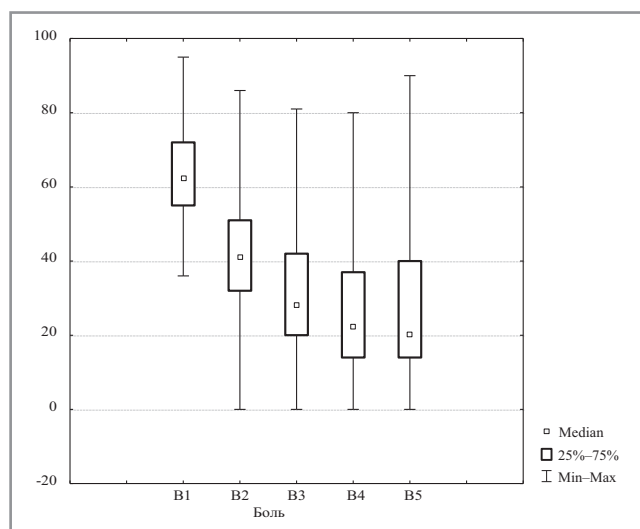


Рис. 2. Динамика интенсивности боли в коленных суставах на фоне лечения (по ВАШ).

Примечание. Здесь и далее на рис. 3–6: $p < 0,05$.

ходьбе более 40 мм по ВАШ, II или III рентгенологической стадии по Келлгрону–Лоуренсу, с необходимостью приема НПВП длительностью не менее 30 дней за предшествующие 3 мес, подписавшие информированное согласие.

Критерии исключения общеприняты: боль при ходьбе в анализируемом суставе менее 40 мм по ВАШ; рентгенологическое поражение коленного сустава I или IV стадии по Келлгрону–Лоуренсу; клинические признаки синовита коленного сустава (выпот в суставе, местная гипертермия); остеонекроз мыщелков бедренной/большеберцовой кости; оперативное вмешательство на анализируемом суставе; травма коленного сустава не менее 3 мес до начала исследования; аксиальная девиация (варусная или вальгусная) $>15^\circ$ на R-снимках; клинические признаки боковой или переднезадней нестабильности коленного сустава; прием симптоматических препаратов замедленного действия за последние 3 мес до начала исследования; внутрисуставные инъекции (глюкокортикоиды, препараты ГиК, PRP-терапия и пр.) за последние 6 мес до начала исследования; вторичный ОАКС; острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 6 мес, а также другие тяжелые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли бы повлиять на результаты исследования или безопасность пациента; наличие иных ревматических заболеваний (в том числе ревматоидный артрит, системная красная волчанка и т.д.); кожные

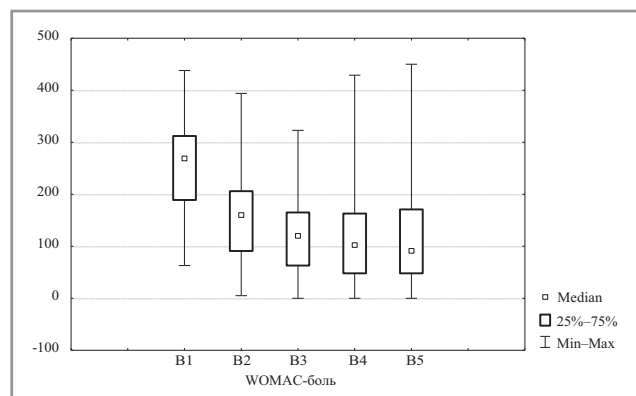


Рис. 3. Динамика боли по WOMAC (мм).

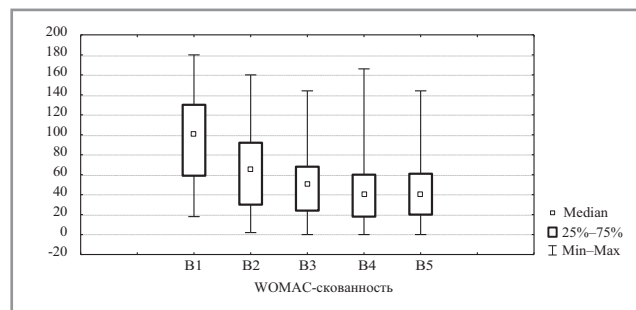


Рис. 4. Динамика скованности по WOMAC (мм).

заболевания в проекции предполагаемой точки внутрисуставной инъекции; участие в другом клиническом исследовании; индекс массы тела более 40 кг/м^2 ; беременность и период лактации; известная гиперчувствительность к компонентам данного препарата; отсутствие письменного согласия на участие пациента в исследовании.

Длительность исследования составила 6 мес. Всем пациентам вводился препарат Гиалуром CS 3,0 внутрисуставно однократно в наиболее болезненный коленный сустав. Перед введением препарата проводилось УЗИ коленного сустава для исключения синовита.

План исследования включал 5 визитов: B0 и B1 – визиты скрининга и начало терапии (могли совпадать по дате), B2 – через 1 нед после внутрисуставного введения препарата, B3 – через 1 мес от начала терапии, B4 – через 3 мес, B5 – через 6 мес от начала терапии.

Эффективность терапии оценивалась по интенсивности боли в коленном суставе при ходьбе по ВАШ; времени наступления эффекта; индексу WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность); общему состоянию здоровья по ВАШ; качеству жизни по EQ-5D; эффекту от проводимой терапии, оцененных врачом и пациентом («значительное улучшение», «улучшение», «отсутствие эффекта» и «ухудшение»); потребности в приеме НПВП; оценке безопасности.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием общепринятых статистических методик. Статистический анализ проводился в популяции всех пациентов, подлежащих лечению (intention-to-treat – ИТТ-популяция), и в популяции пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом (per protocol – РР-популяция). В ИТТ-популяцию вошли 79 пациентов, в РР – 79. Выбывших из исследования пациентов не было. Результаты для ИТТ- и РР-популяций не различались, поэтому в дальнейшем приводятся данные анализа ИТТ-популя-

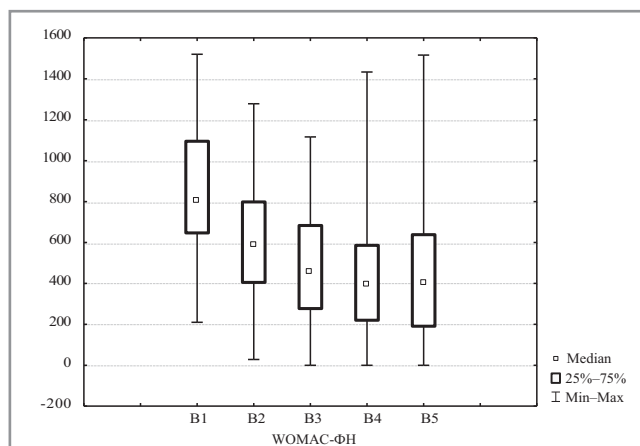


Рис. 5. Динамика функциональной недостаточности по WOMAC (мм).

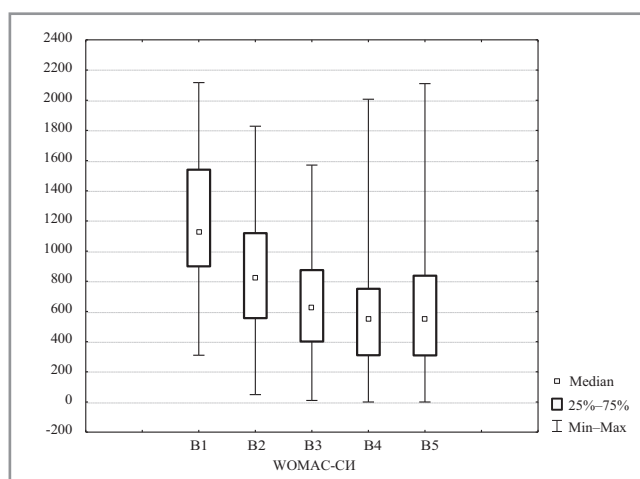


Рис. 6. Динамика суммарного индекса (СИ) WOMAC (мм).

ции. Проведены анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка, частотный анализ. Используются методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы, интерквартильного размаха [25-й; 75-й перцентили], параметрические (t-тесты Стьюдента) и непараметрические (тест Вилкоксона, χ^2 критерии).

Результаты

Среди включенных в исследование пациентов преобладали женщины (80%). Вторая стадия ОАКС по Келлгрону–Лоуренсу выявлялась у 54 (68,4%) больных и III – у 25 (31,6%); целевым суставом в 51,9% случаев был правый коленный сустав и в 48,1% – левый.

У 76% пациентов с ОА зарегистрированы от 1 до 4 сопутствующих заболеваний (рис. 1). Наиболее часто встречались гипертоническая болезнь – 55%, заболевания желудочно-кишечного тракта – 18,3%, ишемическая болезнь сердца – 13,3%, заболевания щитовидной железы – 10%, сахарный диабет 2-го типа – 6,7%.

Все пациенты до включения в исследование принимали НПВП, в основном мелоксикам (19,0%), нимесулид (20,3%) и ацеклофенак (20,3%). Длительность приема составила от 1 до 3 мес.

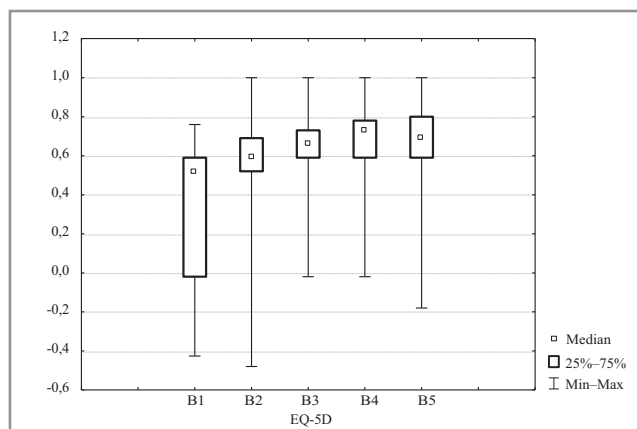


Рис. 7. Динамика качества жизни по EQ-5D.

Примечание: $p < 0,005$.

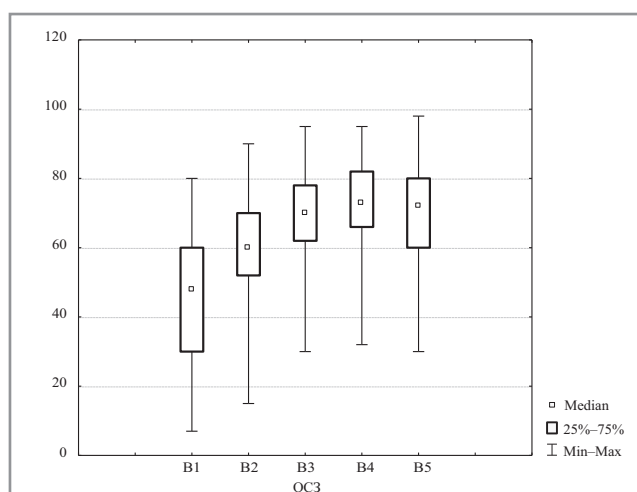


Рис. 8. Оценка состояния здоровья (OC3) по ВАШ.

Примечание: $p < 0,0001$ между визитами.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов уже через 1 нед после внутрисуставного введения препарата статистически значимо снизился болевой синдром в коленных суставах при ходьбе (B2). Значимое снижение боли по сравнению с исходными данными наблюдалось на протяжении последующих 6 мес наблюдения (B5). Так, боль в суставах при ходьбе по ВАШ в начале терапии составила 62 (55–72) мм, через 1 нед – 41 (32–51), через 1 мес – 28 (20–42), через 3 – 22 (14–37), через 6 – 20 (14–40). На финальном визите (B5) показатели боли не нарастали, отмечалась стабилизация состояния и результаты были сопоставимы с предыдущим визитом (3 мес наблюдения); рис. 2. Эти данные свидетельствуют о хорошем и длительном симптоматическом эффекте препарата Гиалуром CS.

При анализе боли, скованности, функциональной недостаточности (ФН) по WOMAC и суммарного индекса WOMAC отмечалась идентичная картина: значимое снижение всех показателей в течение первых 3 мес с дальнейшим сохранением эффекта на протяжении последующего периода наблюдения. Так, оценка боли в начале исследования (B1) составила 268 (189–312) мм, через 1 нед (B2) – 161 (91–206), через 1 мес (B3) – 121 (63–165), через 3 мес (B4) – 102 (48–163), через 6 мес (B5) – 91 (48–171); скованность – 101 (59–130) мм, 66 (30–92), 51 (24–68), 41 (18–60) и 40 (20–61); ФН – 802 (647–1095) мм, 587 (405–798), 457 (277–683), 396 (220–586) и 402 (191–638); суммарный индекс WOMAC – 11

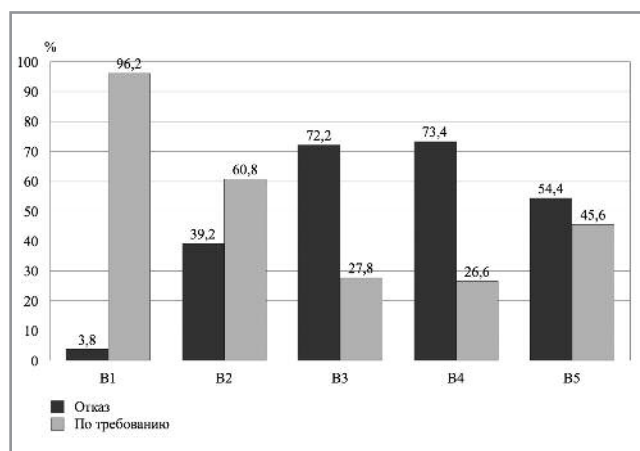


Рис. 9. Потребность в НПВП.

(899–1540) мм, 821 (556–1119), 627 (401–874), 554 (310–750) и 552 (309–837) соответственно, $p < 0,05$. Полученные данные еще раз подтверждают высокую эффективность проводимой терапии (рис. 3–6).

При оценке качества жизни по EQ-5D у пациентов с ОАКС выявлено статистически значимое улучшение в течение первых 3 мес наблюдения, в дальнейшем отмечалась стабилизация показателей, сохранявшаяся до конца исследования: B1 – 0,52 (0,02–0,59), B2 – 0,59 (0,52–0,69), B3 – 0,66 (0,59–0,73), B4 – 0,73 (0,59–0,78), B5 – 0,69 (0,59–0,80); рис. 7.

Динамика параметров общего состояния здоровья (по ВАШ) тоже продемонстрировала статистически значимое улучшение в первые 3 мес наблюдения. Через 6 мес (B5) показатели идентичны B4. Так, через 1 день оценка состояния здоровья составила 48 (30–60), на B2 – 60 (52–70), B3 – 70 (62–78), B4 – 73 (66–82) и в конце наблюдения – 72 (60–80) мм ($p < 0,00001$); рис. 8.

Время наступления эффекта отмечено у 78 пациентов (рис. 9). Самый быстрый эффект от лечения зафиксирован через 1 день после инъекции, а самый максимальный период составил 38 дней. Медиана времени – 7 (5–18) дней.

На фоне лечения препаратом Гиалуром CS у пациентов снизилась потребность в приеме НПВП. Если в начале терапии почти все пациенты – 96,2% ($n=76$) принимали НПВП, то через 1 нед 39,2% ($n=31$) смогли полностью отказаться от их приема, через 1 мес число пациентов, не принимавших НПВП, увеличилось почти в 2 раза – 72,2% ($n=57$), через 3 мес наблюдалась идентичная картина – 73,4% больных ($n=58$) не нуждались в приеме данных препаратов; через 6 мес часть пациентов возобновили прием НПВП, однако более чем у 50% ($n=43$) наблюдалась выраженная положительная динамика и они не возобновляли прием НПВП. Отсутствие необходимости в обезболивании и длительный отказ от НПВП еще раз подтверждают хороший симптоматический и противовоспалительный эффекты, а также длительный эффект последствия препарата (см. рис. 9).

При оценке эффективности лечения по мнению врача и пациента продемонстрированы выраженные положительные результаты: «значительное улучшение» и «улучшение» через 1 нед терапии отмечено у 65,8% пациентов, через 1 мес – у 92,3%, через 3 мес – 89,8%, через 6 мес – 75,8%. Отсутствие эффекта и ухудшение отмечены в единичных случаях, преимущественно в конце периода наблюдения (рис. 10).

Неблагоприятные явления отмечены у 8 (10,1%) пациентов: у 5 – появление боли и припухлости в месте инъекции через 6 ч после введения препарата, в 4 случаях купировано через 24 ч после приема НПВП, в 1 – самостоятельно через

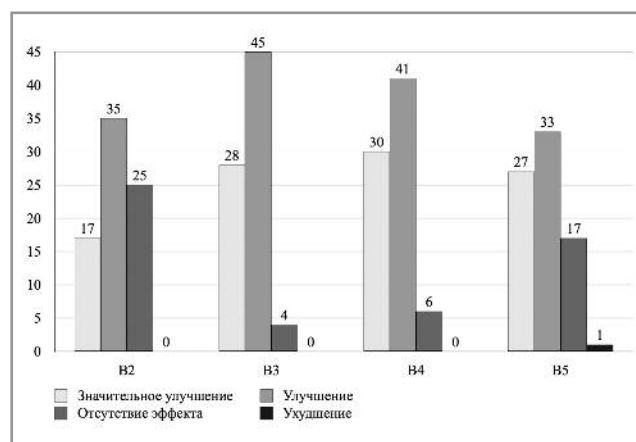


Рис. 10. Эффективность лечения по мнению врача и пациента.

14 нед; еще у 2 – боль и «распираание» в коленном суставе через 4 и 6 ч после введения препарата, у 1-го пациента симптоматика прошла через 36 ч на фоне приема НПВП, у 2-го – самостоятельно через 24 ч; и еще у 1 пациента наблюдались припухлость и сильная боль в суставе при движении через 9 ч после инъекции, симптомы купированы через 20 ч после приема НПВП.

Таким образом, на фоне однократной инъекции препарата Гиалуром CS у пациентов статистически значимо снижались боль, скованность, потребность в НПВП, улучшались качество жизни и функция суставов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что препарат обладает хорошим профилем безопасности и стойким эффектом последствия в течение 6 мес.

Обсуждение

Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую эффективность препарата Гиалуром CS при лечении пациентов с ОАКС. В работе отмечались значимые изменения всех оцениваемых показателей, кроме того, эффект от однократной инъекции препарата сохранялся в течение 6 мес наблюдения, что подтверждает хороший длительный эффект последствия. Наши данные согласуются с результатами и других исследований. Так, в работе E. Maheu и соавт. у пациентов с ОАКС после трех инъекций (1 раз в неделю) препарата, содержащего ГиК (12 мг/мл) и ХС (30 мг/мл), отмечалось выраженное уменьшение боли через 12 нед наблюдения, 60% больных отметили улучшение состояния более чем на 50%. Частота ответов на лечение по критериям OMERACT-OARSI составила 55% через 2 нед, 65% – через 7 и 68% – через 12 нед наблюдения [20].

В исследовании Y. Henrotin и соавт. 30 пациентов с ОАКС тоже получали три внутрисуставные инъекции раствора ГиК/ХС в той же дозе в течение 3-недельного периода и наблюдались в течение 10 нед после последнего введения препарата. Основная цель данного исследования заключалась в оценке динамики изменения ряда клинических, ультразвуковых и биологических показателей. На протяжении исследования отмечалось снижение выраженности боли по сравнению с исходными значениями: $-23,3 \pm 22,51$ на 3-м визите (через 1 нед) и $-36,1 \pm 28,54$ – на 6-м визите (через 12 нед). Наиболее статистически значимые изменения относительно исходного уровня отмечены на 5-м визите (через 6 нед), $p=0,0008$, и на 6-м визите (через 12 нед), $p=0,0042$. Схожие данные выявлены при оценке альгофункционального индекса Лекена по сравнению с исходным уровнем: $-1,34 \pm 3,472$ на 3-м визите и

-3,40±4,193 – на 6-м визите (через 12 нед). Наиболее значимые изменения также отмечены через 6 и 12 нед ($p=0,0031$ и $p=0,0012$ соответственно). Клинический ответ по критериям OMERACT-OARSI через 6 нед наблюдался почти у 80% пациентов и у 73% через 12 нед. Подавляющее число пациентов (69%) удовлетворены лечением [22].

Похожие положительные результаты продемонстрированы и в более длительном (6 мес) исследовании F. Rivera и соавт. при участии 112 пациентов в возрасте 65,4±10,6 года с ОАКС. За период наблюдения отмечалось значимое снижение боли по индексу WOMAC – с 52,1 (26–86) при включении до 20,5 (0–80) через 6 мес наблюдения ($p<0,0001$). Около 80% исследователей заявили об удовлетворительном и хорошем результатах внутрисуставного применения комбинации гиалуроната натрия и ХС в плане уменьшения боли (77%), улучшения подвижности суставов (78%) и снижения потребления анальгетиков (74%) [23].

В нашем исследовании тоже наблюдалось выраженное статистически значимое улучшение показателей после введения препарата в течение 3 мес наблюдения, в дальнейшем отмечалась стабилизация эффекта на том же уровне до 6 мес. Данные результаты согласуются с выводами метаанализа, проведенного R. Vannuru и соавт., которые показали, что эффективность ГиК постепенно нарастает к 4-й неделе, достигает пика через 8 нед и сохраняет свое действие в течение 6 мес [6].

При оценке безопасности в нашей работе выявлены 8 (10,1%) локальных НЯ, в основном после введения препарата: у 3 пациентов отмечалось развитие синовита коленного сустава; у 2 – боли и припухлости в месте инъекции через 6 ч после введения препарата; еще у 2 – боль и «распираание» в коленном суставе через 4 и 6 ч после введения препарата; и еще у 1 – припухлость и сильная боль в суставе при движении через 9 ч после инъекции. Все НЯ легкой степени и не повлекли за собой применения инвазивных методов лечения.

Подобные реакции наблюдались и в других исследованиях. Так, в работе F. Rivera и соавт. зарегистрировано только одно НЯ – припухлость коленного сустава, которая длилась 3 дня после первой внутрисуставной инъекции [23]. В исследовании Y. Henrotin и соавт. никаких серьезных НЯ не отмечалось. В течение всего периода наблюдения выявлено 4 (13,3%) НЯ: гематома в месте инъекции легкой интенсивности, перелом запястья, артралгия и венозный стаз. Гематома была единственным зарегистрированным НЯ, для

которого исследователь не исключил причинно-следственную связь с препаратом [22]. В работе E. Maheu и соавт. зафиксировано 34% НЯ, однако большинство из них не имело отношения к исследуемому препарату [20].

Таким образом, низкий процент пациентов с НЯ подтверждает безопасность комбинированного препарата, содержащего гиалуронат натрия и ХС, у пациентов с ОАКС. Данный метод лечения лишен системных НЯ, наблюдаемых после применения как глюкокортикоидов, так и пероральных анальгетиков и НПВП, в связи с чем может являться альтернативным подходом терапии у пациентов с сопутствующими заболеваниями, а также применяться как дополнительный вариант в случае недостаточного ответа на пероральное лечение ОАКС [24].

Учитывая все перечисленные положительные качества препарата, хочется также отметить его преимущество над многократными инъекциями. Ранее для лечения ОАКС использовали ГиК из 3–5 введений с интервалом в 1 нед. Одна инъекция способна обеспечить несколько практических и экономических преимуществ за счет сокращения количества посещений врача, числа инвазивных процедур и связанных с ними рисков [25].

Для получения более детальной информации об эффективности, безопасности и механизмах действия препарата необходимо в дальнейшем проведение рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с соответствующей статистической обработкой результатов.

Заключение

Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность комбинированного препарата, содержащего гиалуронат натрия 60 мг/3 мл и ХС 90 мг/3 мл. Кроме того, преимуществом препарата Гиалуром CS является длительность эффекта на протяжении 6 мес после его однократного введения, что обеспечивает снижение риска инфицирования от частых инъекций, уменьшение экономических затрат и повышение удобства для пациента, связанного с отсутствием необходимости частого обращения за медицинской помощью.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1323-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763
- Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis – a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1697-707. doi: 10.1002/art.34453
- Legre-Boyer V. Viscosupplementation: techniques, indications, results. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015;101:S101-S108. doi: 10.1016/j.otsr.2014.07.027
- Pederzini LA, Milandri L, Tosi M, et al. Preliminary clinical experience with hyaluronan anti-adhesion gel in arthroscopic arthrolysis for post-traumatic elbow stiffness. *J Orthopaed Traumatol*. 2013;14(2):109-14. doi: 10.1007/s10195-013-0229-z
- 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*. 2013;43(5):593-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002
- Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1704-11. doi: 10.1002/art.24925
- He WW, Kuang MJ, Zhao J, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2017;39:95-103. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.01.087
- Kogan G, Soltés L, Stern R, Gemeiner P. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. *Biotechnol Lett*. 2007;29(1):17-25. doi: 10.1007/s10529-006-9219-z
- Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z
- Berenbaum F, Grifka J, Cazzaniga S, et al. A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1454-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200972
- Michel BA, Stucki G, Frey D, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumat* 2005;52(3):779-86. doi: 10.1002/art.20867

12. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartil* 2004;12(4):269-76. doi: 10.1016/j.joca.2004.01.004
13. Bruyere O, Burllet N, Delmas PD, et al. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. *BMC Musculoskel Dis*. 2008;9:165. doi: 10.1186/1471-2474-9-165
14. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2010;30(3):357-63. doi: 10.1007/s00296-009-0969-5
15. Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients withosteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(11):3029-35. doi: 10.1185/03007990802434932
16. David-Raoudi M, Deschrevel B, Leclercq S, et al. Chondroitin sulfate increases hyaluronan production by human synoviocytes through differential regulation of hyaluronan synthases: role of p38 and Akt. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):760-70. doi: 10.1002/art.24302
17. Kosińska MK, Ludwig TE, Liebisch G, et al. Articular joint lubricants during osteoarthritis and rheumatoid arthritis display altered levels and molecular species. *PLoS ONE*. 2015;10:e0125192. doi: 10.1371/journal.pone.0125192
18. Gonçalves G, Melo EG, Gomes MG, et al. Effects of chondroitin sulfate and sodium hyaluronate on chondrocytes and extracellular matrix of articular cartilage in dogs with degenerative joint disease. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2008;60(1):93-102. doi: 10.1590/S0102-09352008000100014
19. Tosun HB, Gürger M, Gümüştaş SA, et al. The effect of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate combined solution on cartilage formation in osteochondral defects of the rabbit knee: an experimental study. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:523-32. doi: 10.2147/TCRM.S133635
20. Maheu E, Zaïm M, Appelboom T, et al. Evaluation of intra articular injections of hyaluronic acid and chondroitine sulfate for knee arthritis treatment: a multicentric pilot study with 3 months follow-up. National rheumatology meeting 2010 (Société Française de Rhumatologie).
21. Tosun HB, Gumustas S, Agir I, et al. Comparison of the effects of sodium hyaluronate-chondroitin sulphate and corticosteroid in the treatment of lateral epicondylitis: a prospective randomized trial. *J Orthop Sci*. 2015;20(5):837-43. doi: 10.1007/s00776-015-0747-z
22. Henrotin Y, Hauzeur JP, Bruel P, Appelboom T. Intra-articular use of a medical device composed of hyaluronic acid and chondroitin sulfate (Structovial CS): effects on clinical, ultrasonographic and biological parameters. *BMC Res Notes*. 2012;5:407-11. doi: 10.1186/1756-0500-5-407
23. Rivera F, Bertignone L, Grandi G, et al. Effectiveness of intra-articular injections of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study. *J Orthop Traumatol*. 2016;17(1):27-33. doi: 10.1007/s10195-015-0388-1
24. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis 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;44:253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
25. Baron D, Flin C, Porterie J, et al. Hyaluronic acid single injection in knee osteoarthritis: a multi-center open prospective study (ART-ONE 75) with placebo post-hoc comparison. *Cur Ther Res*. 2018;88:35-46. doi: 10.1016/j.curtheres.2018.04.001

Поступила 17.01.2020