

Применение внутрисуставных инъекций полинуклеотидов для прекондиционирования сустава перед введением бионической кросс-линк гиалуроновой кислоты

И.С. Свиницкая^{✉1}, К.Ю. Волков¹, А. Четаikin Шторм²

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

²Госпиталь Гедstrup, Дания

Аннотация

В статье рассматривается применение внутрисуставных инъекций полинуклеотидов (ПН) для прекондиционирования сустава перед введением высокомолекулярной гиалуроновой кислоты (ГК) в контексте лечения остеоартрита (ОА). ОА продолжает оставаться одной из основных проблем, значительно влияющих на качество жизни пациентов, вызывая боли и ограничивая подвижность суставов. Традиционная терапия, включающая инъекции ГК, демонстрирует обнадеживающие результаты, особенно в случае использования перекрестно-сшитой ГК, изучаемой за ее продолжительный терапевтический эффект. Однако на практике отсутствие должного ответа на лечение у пациентов с активными синовиитами создает необходимость в новых методах подготовки сустава к инъекциям. В статье рассматриваются подходы к прекондиционированию, включая предварительное использование ПН как средства, способствующего улучшению исхода лечения. Препараты ПН обладают потенциальными преимуществами, способствуя восстановлению тканей и улучшая восприятие инъекций ГК. Результаты предварительных исследований подчеркивают важность данной стратегии в практике ортопедической и ревматологической помощи, указывая на возможность значительного повышения качества жизни пациентов с ОА за счет комплексного подхода к внутрисуставной терапии.

Ключевые слова: остеоартрит, внутрисуставные инъекции, перекрестно-сшитая гиалуроновая кислота, полинуклеотиды, прекондиционирование сустава

Для цитирования: Свиницкая И.С., Волков К.Ю., Четаikin Шторм А. Применение внутрисуставных инъекций полинуклеотидов для прекондиционирования сустава перед введением бионической кросс-линк гиалуроновой кислоты. Терапевтический архив. 2024;96(12):1238–1244. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203112

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Intra-articular injections of polynucleotides for joint preconditioning before the injections of bionic cross-link hyaluronic acid. Case report

Irina S. Svintsitskaya^{✉1}, Konstantin Yu. Volkov¹, Aleksei Chetaikin Storm²

¹Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²Hospital Gedstrup, Denmark

Abstract

The article discusses intra-articular injections of polynucleotides (PN) for joint preconditioning before the injections of high-molecular-weight hyaluronic acid (HA) in the context of treating osteoarthritis (OA). OA is still one of the significant problems that affect patients' quality of life, causing pain and limiting joint mobility. Conventional therapy, including HA injections, has shown encouraging results, especially using cross-linked HA being studied for its long-lasting therapeutic effect. However, in practice, the lack of a proper response to treatment in patients with active synovitis determines the need for new methods of joint preconditioning for injection. The article discusses approaches to preconditioning, including PN use, to improve treatment outcomes. PN-based agents potentially promote tissue repair and improve the perception of HA injections. The results of preliminary studies emphasize the importance of this strategy in the practice of orthopedic and rheumatological care, indicating the possibility of significantly improving the quality of life of OA patients through an integrated approach to intra-articular therapy.

Keywords: osteoarthritis, intra-articular injections, cross-linked hyaluronic acid, polynucleotides, joint preconditioning

For citation: Svintsitskaya IS, Volkov KYu, Chetaikin Storm A. Intra-articular injections of polynucleotides for joint preconditioning before the injections of bionic cross-link hyaluronic acid. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1238–1244. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203112

Введение

Остеоартрит (ОА) остается одной из ведущих проблем, значимо снижающих качество жизни пациентов, вызывая болевые ощущения и ограничивая подвижность суставов [1]. В поиске эффективных и быстродействующих способов кон-

троля этого заболевания в последнее время все больше внимания уделяется методам локальной инъекционной терапии, в том числе препаратам гиалуроновой кислоты (ГК) [2–4]. Препараты ГК традиционно применяются для улучшения функциональности сустава за счет улучшения реологических

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Свиницкая Ирина Сергеевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. факультетской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: sonirinadoc@mail.ru

Волков Константин Юрьевич – ст. ординатор ревматологического отделения каф. факультетской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»

Четаikin Шторм Алексей – ортопед Госпиталя Гедstrup

[✉]Irina S. Svintsitskaya. E-mail: sonirinadoc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1317-8276

Konstantin Yu. Volkov. ORCID: 0000-0001-8310-5323

Aleksei Chetaikin Storm. ORCID: 0009-0000-1508-5738

свойств суставной жидкости. Особое внимание в последнее время уделяется препаратам перекрестно-сшитой (Cross-Linked) ГК (ПСГК), обладающей повышенной устойчивостью и, следовательно, более продолжительным терапевтическим эффектом [5, 6]. Внутрисуставное введение подобных препаратов рассматривается в качестве одного из наиболее перспективных методов достижения быстрого и продолжительного контроля над симптомами ОА, такими как боль и ограничение функции сустава. Однако в повседневной практике врачам нередко приходится сталкиваться с рядом ограничений при применении препаратов ГК, в частности с наличием активных синовитов, особенно у пациентов, имеющих другие ревматические заболевания и вторичный ОА. Наличие подобных ограничений позволяет задуматься о разработке методик прекондиционирования сустава, т.е. его подготовки к введению препаратов высокомолекулярной ГК. В настоящее время уже достаточно хорошо изучены и описаны сочетания внутрисуставного введения высокомолекулярной ГК с предварительным применением глюкокортикостероидов и/или препаратов низкомолекулярной ГК [7–9]. Также одной из возможных перспектив в прекондиционировании сустава видится применение таких препаратов, как полинуклеотиды (ПН).

Препараты ГК оказали значительное влияние на терапию ОА, особенно у пациентов, которым не помогают традиционные фармакологические методы лечения. Для пациентов, у которых отсутствует должный ответ на фармакологическую терапию или имеются сопутствующие заболевания, ограничивающие медицинские возможности, внутрисуставные инъекции с ГК играют важную роль [10–12].

На протяжении всего периода внутрисуставного применения препаратов ГК актуальными оставались вопросы увеличения выраженности и продолжительности эффекта, что позволило бы увеличить интервалы между необходимостью внутрисуставного вмешательства, улучшая тем самым качество жизни пациента.

История получения ПСГК для внутрисуставного введения прошла несколько этапов. Препараты I поколения разработаны еще в начале 1980-х годов, но в силу своих биологических свойств (в производстве использовались продукты животного происхождения, в том числе петушиные гребни) они могли вызывать гранулематозное воспаление, эозинофильную инфильтрацию и значительное увеличение количества клеток в синовиальной жидкости (СЖ) [13]. Это привело к появлению новой на тот период технологии NASHA (non-animal stabilized hyaluronic acid), в ходе которой использовались не петушиные гребни, а продукты бактериальной ферментации, а сама реакция поперечной сшивки происходила при определенной температуре. В дальнейшем происходило усовершенствование технологий получения гидрогелей ГК, что привело к разработке современной запатентованной технологии Crosslinked Hyaluronic Acid Platform (СНАР) [13]. Для получения сшитой ГК на основе технологии СНАР используют две разные температуры в течение более длительного времени для обеспечения полноты сшивания молекул. Особенность технологии состоит в том, что перед созданием межмолекулярных ковалентных связей между молекулами ГК их предварительно «запутывают в клубок». Именно эта дополнительная опция позволяет использовать меньше кросс-линкера («вещества» для создания связей) и тем самым обеспечивает важные характеристики ПСГК, такие как «легкость» введения и хорошую переносимость препарата пациентом [14]. Препараты на основе этой технологии называются «бионическими кросс-линками».

Эффективность ПСГК в клинической практике подтверждается многочисленными исследованиями, демонстрирующими ее превосходство над более традиционными линейными формами. По данным исследований, ПСГК демонстрирует превосходство над линейными формами по показателю боли на 26 и 52-й неделях, что свидетельствует о ее долговременном положительном воздействии [5, 9, 12, 13, 15].

Преимущества ПСГК заключаются не только в улучшении вязкоэластичных свойств суставной жидкости, но и в способности уменьшать выраженность воспалительных процессов. В ряде работ при биохимическом исследовании СЖ продемонстрированы снижение концентрации провоспалительных цитокинов, стабилизация уровня маркера деградации коллагена II типа [5]. Также отмечено, что применение ПСГК способствовало снижению экспрессии генов интерлейкина (ИЛ)-8, индуцибельной синтазы, оксида азота и фактора некроза опухоли α [6, 13, 14, 16]. Следовательно, ПСГК может оказывать защитный эффект в виде снижения выработки провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ (ММПs) – ферментов, разрушающих хрящ и способствующих повреждению суставов при ОА [7].

Эти данные свидетельствуют о комплексном восстановительном воздействии ГК на суставы и подчеркивают не только краткосрочные, но и долговременные преимущества использования ПСГК, обеспечивающей восстановление и улучшение состояния суставов [17].

Таким образом, ПСГК представляет собой важный компонент лечения ОА благодаря своей способности не только уменьшать болевые ощущения, но и оказывать структурно восстанавливающее воздействие. Это особенно актуально для пациентов, испытывающих сильные ограничения подвижности сустава от болевого синдрома, для которых высокоэффективная терапия с использованием ПСГК может стать решающим фактором в возвращении к активной жизни.

Флексотрон® Кросс позиционируется как первый в России бионический кросс-линк препарат, свойства которого соответствуют принципам действия нативной СЖ. Технология получения препарата (СНАР) обеспечивает лучшие амортизационные свойства, достаточную легкость введения, хорошую переносимость и длительный эффект, позволяющий применять 1 инъекцию на курс. Кроме того, на 2-й неделе после введения Флексотрон® Кросс по мере распада поперечных связей модулирует биологические факторы и уменьшение боли, в этом случае действие продукта обусловлено процессом вискоиндукции собственной ГК [18].

В результате прямого сравнения Флексотрон® Кросс, являющегося III поколением ПСГК, с предшествующими аналогом продемонстрировано, что в обеих группах наблюдалось значительное улучшение показателей индекса боли по Визуальной аналоговой шкале, индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index), который широко используется для оценки боли, скованности, функции и состояния здоровья у пациентов с ОА тазобедренного или коленного сустава. Однако у пациентов, получавших Флексотрон® Кросс, наблюдалась значительно более быстрая положительная динамика показателя боли через 1, 3 и 6 мес по сравнению с теми, кто получал препараты предыдущего поколения [19]. Кроме того, показатель скованности (WOMAC), оцененный через 6 мес, также свидетельствовал в пользу лечения современными средствами [19].

При прямом сравнении эффективности и безопасности использования Флексотрон® Кросс и Дьюралана в течение 52 нед при лечении ОА коленного сустава (КС) отмече-

но улучшение в обеих группах, однако показатели боли и скованности по Визуальной аналоговой шкале и WOMAC оказались лучше в группе Флексотрон® Кросс: отмечались более короткое время выполнения теста «встань и иди» и более высокий показатель удовлетворенности, чем в группе Дьюралана, в течение первых 39 нед наблюдения [18].

Как показывают обзоры, интеграция таких препаратов в терапевтические схемы должна учитывать индивидуальные особенности пациента, специфику заболевания, а само введение препарата также имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать при работе с ним.

Высокая плотность препарата Флексотрон® Кросс может обуславливать кратковременный (до 2–3 дней) дискомфорт и ощущение распирания в суставе после введения препарата, которые не являются побочным эффектом или осложнением и в большинстве случаев проходят самостоятельно. В случае необходимости для уменьшения дискомфорта можно использовать холод и нестероидные противовоспалительные средства.

Кроме того, снизить частоту развития дискомфорта помогают сгибательно-разгибательные движения в КС сразу после введения препарата.

Необходимо помнить, что введение продуктов ПСГК требует обязательного соблюдения ряда условий, основными из которых являются следующие:

1. Инъекции в «сухой» сустав. Даже если выпот небольшой – 5 мл и более, лучше перед введением ГК и вообще любого препарата для локальной инъекционной терапии (ЛИТ) выяснить, с чем связано воспаление.
2. При ревматологическом заболевании вводить ГК можно только в период ремиссии. Ремиссия должна быть стойкой, не менее 6 мес. Введение осуществляется только после консультации ревматолога, оценки активности заболевания, в том числе с применением объективных методов исследования и расчетом соответствующих индексов при наличии таковых [20].

Прежде всего врачу необходимо убедиться в отсутствии синовита либо, если синовит имеется, выполнить подготовку – «прекондиционирование» сустава.

Прекондиционирование сустава перед введением ПСГК является перспективной стратегией, улучшающей клинические результаты лечения ОА [7]. Так, уже описаны методики применения линейной ГК перед введением ПСГК. Показано, что при их последовательном введении с интервалом 1 нед и повторном введении через 6 мес отмечались улучшение функциональных показателей по индексу WOMAC, увеличение диапазона движений, снижение выраженности боли, а также снижение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-9, ИЛ-17 и др.) в плазме крови и СЖ, увеличение толщины хрящевой пластинки по данным ультразвукового исследования (УЗИ) [7, 9, 21]. Значимым представляется и тот факт, что указанные эффекты сохранялись через 12 мес от начала экспериментальной части исследования. Подобное последовательное применение линейной (например, Флексотрон® Смарт) и шитой форм ГК позволяет более полно реализовать ее возможности, раскрыть протективный потенциал и обеспечить прекондиционирование сустава [7].

Также имеются данные об эффективности совместного применения препаратов ПН и ГК.

ПН представляют собой смесь пуринов, пиримидинов, дезоксирибонуклеотидов и дезоксирибонуклеозидов с трофической активностью. Они не производятся синтетическим путем и имеют естественное происхождение. Высокоочищенные ПН создают постоянную поддержку

вязкости, а также обеспечивают азотистыми основаниями предшественников нуклеозидов и нуклеотидов хондроциты и мезенхимальные клетки природного происхождения. При введении в полость сустава высокоочищенные ПН подвергаются ферментативному расщеплению с высвобождением нуклеозидов, нуклеотидов и азотистых оснований, обеспечивая тем самым долговременные увлажняющие и вязкоупругие свойства СЖ [22].

ПН могут индуцировать выработку коллагена, миграцию некоторых типов клеток, в том числе и мезенхимальных стволовых, и тем самым стимулировать рост хрящевой ткани и повышать регенеративные свойства хряща. Как показало исследование *in vitro*, воссозданием благоприятной физиологической микросреды здорового хряща с помощью ПН оказывается прямое воздействие на хондроциты с возможностью восстановления атрофированных тканей. Все биоптаты атрофированной хрящевой ткани, пролеченные *in vitro*, восстанавливали нормальное образование коллагена II типа, агрекана и демонстрировали активный синтез хрящевого матрикса, который ранее являлся угнетенным [22–24].

Таким образом, ПН демонстрировали протективный эффект *in vitro* в виде предотвращения истощения функции тканей или клеток, полученных из биоптатов хряща [23].

Кроме того, показано, что ПН способствуют уменьшению воспаления, что подтверждено исследованием уровня провоспалительных цитокинов в СЖ на фоне лечения полинуклеотидными препаратами [24, 25]. В доклинических и клинических исследованиях ПН показали положительные результаты в регенерации костно-мышечной ткани, снижении деградации протеогликанов и активности MMPs в хрящевой ткани. На модели артрита отмечено уменьшение признаков воспаления и продукции провоспалительных цитокинов [23]. Высокоочищенные ПН также показали противовоспалительное действие за счет частичного ингибирования пути транскрипционного фактора NF- κ B (ядерного фактора κ B) [26].

В клинических испытаниях инъекции ПН показали хорошую переносимость и эффективность в уменьшении боли в суставах при лечении ОА КС [24, 26].

Показано также, что сочетанное применение ПН и ГК приводило к снижению уровня MMPs, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α и простагландина E2 в СЖ, тогда как лечение только одной ГК приводило к снижению только показателей ИЛ-6, ИЛ-8 и простагландина E2 [10, 11, 27].

Синергия между ПН и ГК в отношении трофики хондроцитов и контроля боли убедительно доказана *in vitro* и *in vivo*, так же как и безопасность обеих групп препаратов [10].

Потенцирующий эффект этих двух средств является обоснованием для их совместного применения. Результаты двухлетнего двойного слепого исследования подтвердили, что одновременное внутрисуставное введение комбинации ПН и ГК имеет значительные преимущества по влиянию на боль и функциональные нарушения в КС в сравнении с применением только ГК.

Эффективность лечения ОА существенно повышается при использовании стратегии прекондиционирования суставов перед введением ПСГК. Важным элементом этой стратегии является применение ПН. Эти молекулы демонстрируют высокую вискоуплиментарность благодаря связыванию поляризованных молекул с ионами воды, что позволяет им функционировать как через фармакологические, так и нефармакологические механизмы. Эта многофункцио-

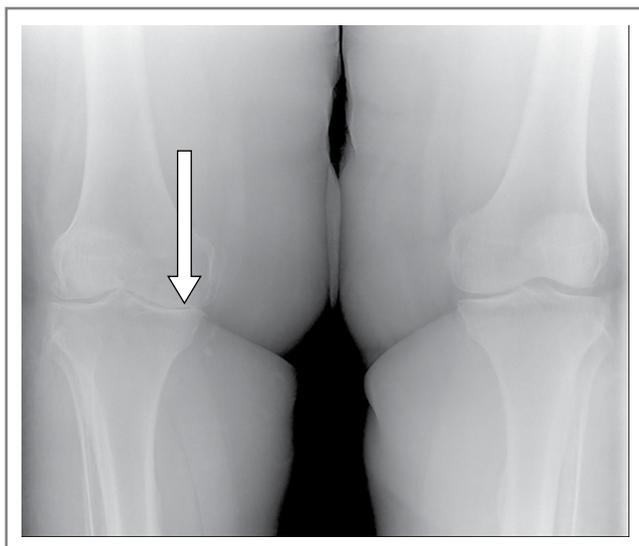


Рис. 1. Рентгенография коленных суставов (стрелкой обозначено сужение суставной щели).

Fig. 1. X-ray of the knee joints (arrow indicates the joint space narrowing).

нальность ПН делает их ценным дополнением к терапии ГК, особенно в прединъекционной подготовке суставов.

В контексте прекодиционирования сустава перед применением препаратов ПСГК ключевой является способность ПН подавлять воспаление и стимулировать синтез суставного матрикса. Исследования подтверждают, что ПН могут подавлять воспаление и стимулировать синтез матрикса в модели ОА, что может быть полезно для прекодиционирования сустава перед введением кросс-линк препаратов [15]. Противовоспалительные свойства ПН подкрепляют их использование в терапии ОА, поскольку не только уменьшают воспалительный ответ, но и способствуют восстановлению суставного матрикса.

Уменьшая воспаление и ускоряя восстановление тканей, ПН способствуют созданию более благоприятных условий для применения ПСГК, что повышает эффективность последующей терапии.

Таким образом, сочетанное последовательное использование ПН и ПСГК открывает новые горизонты в лечении ОА, демонстрируя улучшение как структуры, так и функции суставов. Это подход позволяет достичь более стойких клинических результатов, что делает его перспективным направлением в управлении заболеваниями суставов.

В повседневной практике врачам-ревматологам приходится зачастую сталкиваться с ситуациями, когда основное ревматологическое заболевание, будь то ревматоидный артрит (РА) или анкилозирующий спондилит, удается успешно контролировать на фоне адекватной терапии, однако пациента продолжает беспокоить боль в суставах и нарушение его функции, связанное с развившимся и прогрессирующим вторичным ОА. Как правило, такие пациенты имеют дополнительно еще и сложный коморбидный фон, ограничивающий врача в возможностях медикаментозной терапии. Именно в таких случаях, на наш взгляд, ЛИТ с применением ПСГК может обеспечить хороший долгосрочный эффект при относительно минимальных (1–2 инъекции) терапевтических воздействиях, не оказывая при этом выраженного системного действия и системных нежелательных явлений. А для скорейшего оказания

помощи в таких ситуациях может быть как раз полезна стратегия с прекодиционированием сустава препаратами ПН. В нашей клинике в настоящее время идет накопление данных о положительном эффекте такого подхода. Кроме того, мы пытаемся разработать способы оценки терапевтического эффекта, в том числе с помощью УЗИ.

Ниже мы хотим поделиться достаточно наглядным, как нам кажется, клиническим примером из нашей собственной практики.

Клинический пример

Пациентка Д., 65 лет. Длительно наблюдается в Клинике факультетской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» по поводу серопозитивного РА. Дебют заболевания отмечен с конца 2003 г., когда впервые появились артриты голеностопных суставов, суставов кистей. Стационарно в Клинике факультетской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» диагностирован РА. Назначен базисный противовоспалительный препарат (БПВП) сульфасалазин 1,5 г/сут с положительным эффектом. Через 8 мес произошла самостоятельная отмена препарата ввиду купирования суставного синдрома. С 2007 г. отмечает усиление интенсивности болей, ограничение движений в мелких суставах кистей, стоп, лучезапястных, голеностопных, КС со скованностью по утрам в течение 2 ч. Самостоятельно принимала нестероидные противовоспалительные средства (Найз) 200 мг/сут с временным положительным эффектом.

С 05.2008 наблюдается отрицательная динамика в виде нарастания интенсивности артралгий мелких суставов кистей и стоп, КС, утренней скованности. Произведена коррекция БПВП, назначен метотрекат (МТХ) 10 мг/нед и преднизолон 10 мг/сут с постепенной отменой препарата. В сентябре 2011 г. увеличена доза МТХ до 25 мг/нед – без эффекта. С учетом неэффективности БПВП в ноябре 2011 г. инициирована гено-инженерная биологическая терапия – ГИБТ (тоцилизумаб) с положительным эффектом в виде купирования артритов суставов кистей, стоп. Однако сохраняется суставной синдром КС механического характера. С этого времени отмечено постепенное нарастание массы тела (индекс массы тела – ИМТ 35,9).

С 2017 г. наблюдаются резистентность к проводимой терапии, нарастание острофазовой активности, выполнена смена ГИБТ (ритуксимаб) с положительным эффектом. Однако сохраняются артралгии КС механического и нагрузочного характера на фоне дальнейшего повышения массы тела (ИМТ – 40,8).

С 2020 по 2023 г. на фоне проводимой ГИБТ ритуксимабом, БПВП (МТХ 25 мг/нед) достигнута низкая активность основного заболевания (DAS-28 – 2,2), уменьшилась интенсивность артралгий и артритов суставов кистей, стоп. Однако отмечаются дальнейшее нарастание массы тела (ИМТ – 51,7), формирование сгибательной контрактуры КС. На тот момент констатирован полный контроль над РА с отсутствием лабораторной активности и структурного прогрессирования. Однако у пациентки на первый план выходили вторичные явления полиостеоартрита с вовлечением КС (двусторонний гонартроз 2–3-й степени по Келлгрену), хронический синовит левого КС и значимый коморбидный фон, включающий сахарный диабет 2-го типа, гипертоническую болезнь. Рентгенологически имели место выраженное сужение суставной щели и множественные остеофиты левого КС (рис. 1).

По данным УЗИ сохранялся синовит левого КС, вызывающий постоянные жалобы на боль и ограничение подвижности в указанном суставе (рис. 2).

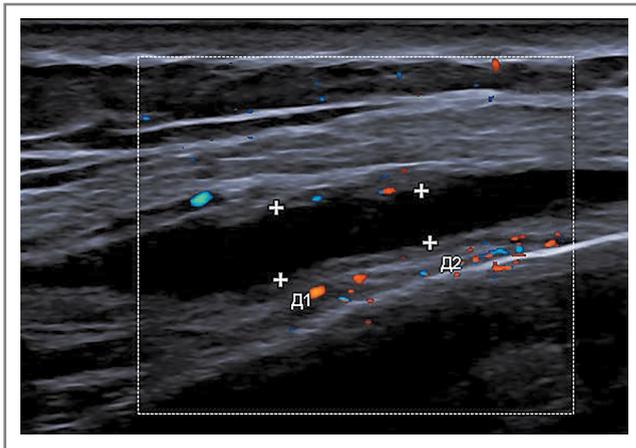


Рис. 2. Ультразвуковое исследование (синовит с гиперваскуляризацией в ЦДК).

Fig. 2. Ultrasound examination (synovitis with hypervascularization in color Doppler mapping).

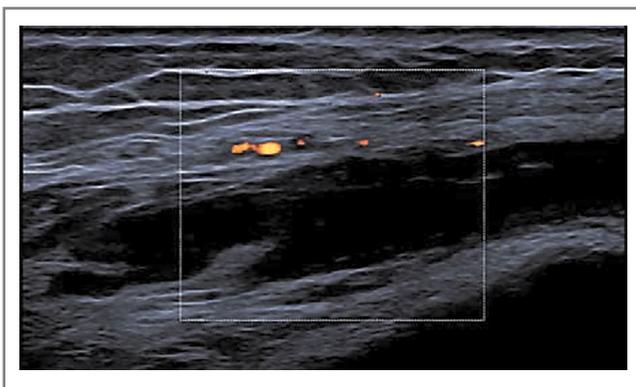


Рис. 3. Ультразвуковое исследование (синовит, уменьшение количества сосудистых сигналов).

Fig. 3. Ultrasound examination (synovitis, decrease in vascular signals).

Явления синовита расценены нами как проявления вторичного ОА. В связи с полиморбидным фоном пациентки (в анамнезе – сахарный диабет 2-го типа, морбидное ожирение, гипертоническая болезнь), для уменьшения количества принимаемых препаратов и чтобы избежать вероятных негативных последствий от применения нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов, принято решение применить ЛИТ.

С учетом наличия синовита I этапом проведено пре-кондиционирование сустава введением препарата ПН (Хронотрон®) 2 мл. Введение препарата пациентка перенесла удовлетворительно, болевых ощущений, нежелательных явлений не отмечала.

На контрольном осмотре через 1 нед явления синовита визуально не определялись, по данным УЗИ отмечалось незначительное количество жидкости в верхне-латеральном завороте в виде тонкой анэхогенной полоски. Количество сосудистых сигналов от синовиальной оболочки в режиме энергетического доплеровского картирования заметно уменьшилось (рис. 3).

Под УЗИ-навигацией выполнено внутрисуставное введение препарата Флексотрон® Кросс. Во время манипуля-



Рис. 4. Эластограмма суставного хряща до проведения ЛИТ.

Fig. 4. Elastogram of articular cartilage before local injection therapy.



Рис. 5. Эластограмма суставного хряща после проведения ЛИТ.

Fig. 5. Elastogram of articular cartilage after local injection therapy.

ции пациентка отмечала чувство распирания в суставе, сохраняющееся в течение первых 2 сут после введения.

При контрольном осмотре через 10 дней: КС визуально без признаков воспаления, на УЗИ-контроле признаков активного синовита не выявлено.

При контроле через 6 мес – синовит не рецидивировал. В настоящее время пациентка отмечает значимое улучшение качества жизни, расширение двигательной активности. По данным УЗИ-контроля признаков активного синовита не выявлено. Отмечена незначительная положительная динамика по толщине гиалинового хряща. Кроме того, произведена оценка эластических свойств гиалинового хряща методом эластометрии, показавшая также незначительную положительную динамику в эластометрических показателях гиалинового хряща: 14,78 kPa до лечения (рис. 4) и 1,72 kPa – после (рис. 5).

Данная методика не является апробированной для оценки качества терапии ОА, однако, на наш взгляд, имеет определенные перспективы в данном направлении и требует дальнейшего исследования.

Заключение

Таким образом, интеграция ПН в процесс лечения ОА обогащает терапевтические стратегии, открывая новые горизонты в управлении этим заболеванием. Сочетанное использование ПН и ГК способствует улучшению структуры и функции суставов, что в итоге приводит к более стойким клиническим результатам. Этот подход позволяет перейти на новый уровень в лечении заболеваний суставов, дополняя существующие методики новыми научными разработками и способствуя достижению оптимальных результатов терапии. Применение ПСГК продемонстрировало значимый эффект в лечении пациентов с ОА, особенно для того контингента пациентов, кто не получил должных результатов от традиционной терапии. Препарат не только улучшает механические свойства суставов и снижает болевые ощущения, но и оказывает выраженное противовоспалительное воздействие, способствуя более стойкому купиро-

ванию суставного синдрома. Таким образом, применение ПСГК является более предпочтительным у пациентов с целью долговременного улучшения качества жизни.

Комплексный подход в лечении ОА, такой как применение ПН для прекоondicionирования сустава перед ПСГК, открывает новые возможности в контроле над этим заболеванием, в частности осуществляется подготовка суставного аппарата перед введением ПСГК, а также усиливается общий терапевтический результат: стойкое купирование болевого синдрома, восстановление функции сустава, улучшение качества жизни пациентов.

Направления для дальнейших исследований включают в себя углубленное изучение взаимодействия ПСГК с иными биомолекулами и расширение знаний о ее механизмах действия. Это позволит оптимизировать терапию и разрабатывать новые, более эффективные методы лечения, способствующие улучшению состояния пациентов с ОА и другими суставными заболеваниями.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

БПВП – базисный противовоспалительный препарат
 ГИБТ – гено-инженерная биологическая терапия
 ГК – гиалуроновая кислота
 ИЛ – интерлейкин
 ИМТ – индекс массы тела
 КС – коленный сустав
 ЛИТ – локальная инъекционная терапия
 МТХ – метотрексат
 ОА – остеоартрит

ПН – полинуклеотиды
 ПСГК – перекрестно-сшитая гиалуроновая кислота
 РА – ревматоидный артрит
 СЖ – синовиальная жидкость
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 СНАР (Crosslinked Hyaluronic Acid Platform) – запатентованная технология шивки гиалуроновой кислоты
 MMPs – матриксные металлопротеиназы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Наумов А.В., Воробьева Н.М., Ховасова Н.О., и др. Распространенность остеоартрита и его ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1482-90 [Naumov AV, Vorobyeva NM, Khovasova NO, et al. The prevalence of osteoarthritis and its association with geriatric syndromes in people over 65: data from the Russian epidemiological study EVKALIP. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1482-90 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201268
2. Pereira TV, Jüni P, Saadat P, et al. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;e069722. DOI:10.1136/bmj-2022-069722
3. Девальд И.В., Ходус Е.А. Терапия дегенеративных изменений голеностопного сустава введением линейной гиалуроновой кислоты под ультразвуковой навигацией. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1192-6 [Devald IV. Therapy of degenerative changes in the ankle joint with US-guided linear hyaluronic acid injections. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1192-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202493
4. Hunt C, Provenzano DA, Eshraghi Y, et al. Should intra-articular hyaluronic acid be used routinely for knee osteoarthritis pain? *PM&R*. 2022;14(7):879-85. DOI:10.1002/pmrj.12740
5. Barbieri E, Capparucci I, Migliore A, et al. Efficacy of Intra-Articular Injection of a Blend of Cross-Linked-Linear Hyaluronic Acid in Knee Osteoarthritis. *IJCMCR*. 2023;30(4). DOI:10.46998/IJCMCR.2023.30.000741
6. Филатова Ю.С., Ильин М.В. Использование натрия гиалуроната для терапии заболеваний верхних конечностей. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):438-44 [Filatova TS, Soloviev IN. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of various localization: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(8):1014-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.08.201790
7. Дыдыкина И.С., Арутюнова Е.В., Коваленко П.С., Николаева Е.В. Методика прекоondicionирования сустава перед введением препаратов гиалуроновой кислоты кросс-линк ряда. *medi.ru*. Режим доступа: <https://medi.ru/info/28057/> Ссылка активна на 12.11.2024 [Dydykina IS, Arutyunova EV, Kovalenko PS, Nikolaeva EV. Method of Joint Preconditioning Before Administration of Cross-Link Series Hyaluronic Acid Preparations. *medi.ru*. Available at: <https://medi.ru/info/28057/> Accessed: 12.11.2024 (in Russian)].
8. Amirsaadat S, Amirazad H, Hashemihesar R, Zarghami N. An update on the effect of intra-articular intervention strategies using nanomaterials in osteoarthritis: Possible clinical application. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1128856. DOI:10.3389/fbioe.2023.1128856
9. Barbieri E, Capparucci I, Mannello F, et al. Efficacy of a Treatment for Gonarthrosis Based on the Sequential Intra-Articular Injection of Linear and Cross-Linked Hyaluronic Acids. *Muscle Ligaments Tendons J*. 2019;09(04):606. DOI:10.32098/mltj.04.2019.17
10. Choi SH, Kim HC, Jang SG, et al. Effects of a Combination of Polynucleotide and Hyaluronic Acid for Treating Osteoarthritis. *IJMS*. 2024;25(3):1714. DOI:10.3390/ijms25031714
11. Dallari D, Sabbioni G, Del Piccolo N, et al. Efficacy of Intra-Articular Polynucleotides Associated With Hyaluronic Acid Versus Hyaluronic Acid Alone in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial. *Clin J Sport Med*. 2020;30(1):1-7. DOI:10.1097/JSM.0000000000000569
12. Familiari F, Ammendolia A, Rupp MC, et al. Efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid in patients with genohumeral joint osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *J Orthopaed Res*. 2023;41(11):2345-58. DOI:10.1002/jor.25648

13. Hummer CD, Angst F, Ngai W, et al. High molecular weight Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):702. DOI:10.1186/s12891-020-03729-w
14. Ferkel E, Manjoo A, Martins D, et al. Intra-articular Hyaluronic Acid Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Product Properties. *CARTILAGE.* 2023;14(4):424-32. DOI:10.1177/19476035231154530
15. Теплякова О.В. Новые возможности использования гиалуроновой кислоты у пациентов с остеоартритом коленного сустава. *PMЖ.* 2023;7:22-6. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Novye_vozmoghnosti_ispolzovaniya_gialuronovoy_kisloty_u_pacientov_s_osteoartritom_kolenного_sustava/?ysclid=m3die7p5x954698681&utm_source=yandex.ru&utm_medium=organic&utm_campaign=yandex.ru&utm_referrer=yandex.ru. Ссылка активна на 12.11.2024 [Teplyakova OV. New Possibilities of Using Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis. *RMJ.* 2023;7:22-6. Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Novye_vozmoghnosti_ispolzovaniya_gialuronovoy_kisloty_u_pacientov_s_osteoartritom_kolenного_sustava/?ysclid=m3die7p5x954698681&utm_source=yandex.ru&utm_medium=organic&utm_campaign=yandex.ru&utm_referrer=yandex.ru. Accessed: 12.11.2024 (in Russian)].
16. Меньшикова И.В. Гиалуроновая кислота в лечении остеоартрита: инновации в инъекционной терапии. *Терапевтический архив.* 2024;96(8):820-5 [Menshikova IV. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis: innovations in injection therapy. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(8):820-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.08.202916
17. Guo Y, Yang P, Liu L. Origin and Efficacy of Hyaluronan Injections in Knee Osteoarthritis: Randomized, Double-Blind Trial. *Med Sci Monit.* 2018;24:4728-37. DOI:10.12659/MSM.908797
18. Ko PY, Li CY, Li CL, et al. Single Injection of Cross-Linked Hyaluronate in Knee Osteoarthritis: A 52-Week Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Pharmaceutics.* 2022;14(9):1783. DOI:10.3390/pharmaceutics14091783
19. Sun SF, Hsu CW, Lin HS, et al. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *J Bone Joint Surg.* 2017;99(6):462-71. DOI:10.2106/JBJS.16.00469
20. Богатов В.Б., Девальд И.В., Пастель В.Б., и др. Консенсус врачей-экспертов «О применении препаратов на основе полинуклеотидов для инъекционной терапии патологии верхней конечности, нижней конечности и позвоночника. *medi.ru.* Режим доступа: <https://medi.ru/info/28252/> Ссылка активна на 12.11.2024 [Bogatov VB, Dewald IV, Pastel VB, et al. Consensus of medical experts "On the use of drugs based on polynucleotides for injection therapy of pathology of the upper limb, lower limb and spine". *medi.ru.* Available at: <https://medi.ru/info/28252/> Accessed: 12.11.2024 (in Russian)].
21. Филатова Ю.С., Соловьев И.Н., Соловьев Е.И. Реконструктивная локальная инъекционная терапия. *medi.ru.* Режим доступа: <https://medi.ru/info/28334/> Ссылка активна на 12.11.2024 [Filatova YuS, Soloviev IN, Soloviev EI. Reconstructive local injection therapy. *medi.ru.* Available at: <https://medi.ru/info/28334/> Accessed: 12.11.2024 (in Russian)].
22. Yoon S, Kang JJ, Kim J, et al. Efficacy and Safety of Intra-articular Injections of Hyaluronic Acid Combined With Polydeoxyribonucleotide in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Ann Rehabil Med.* 2019;43(2):204-14. DOI:10.5535/arm.2019.43.2.204
23. Gennero L, Denysenko T, Calisti GF, et al. Protective effects of polydeoxyribonucleotides on cartilage degradation in experimental cultures. *Cell Biochem Function.* 2013;31(3):214-27. DOI:10.1002/cbf.2875
24. Свинцицкая И.С., Волков К.Ю. Умное сложение – это умножение: обзор сочетанного применения препаратов гиалуроновой кислоты и полинуклеотидов для внутрисуставного введения при остеоартрите. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(4):182-6 [Svintsitskaya IS, Volkov KYu. Smart addition is multiplication: a review concerning combined use of hyaluronic acid and polynucleotides for intra-articular administration in osteoarthritis. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(4):182-6 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2022-6-4-182-186
25. Zhang L, Lei N, Chang R, et al. Efficacy of intra-articular polynucleotides associated with hyaluronic acid vs hyaluronic acid alone in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial. *Medicine.* 2020;99(24):e20689. DOI:10.1097/MD.00000000000020689
26. Stagni C, Rocchi M, Mazzotta A, et al. Randomised, double-blind comparison of a fixed co-formulation of intra-articular polynucleotides and hyaluronic acid versus hyaluronic acid alone in the treatment of knee osteoarthritis: two-year follow-up. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):773. DOI:10.1186/s12891-021-04648-0
27. Guizzardi S, Uggeri J, Belletti S, Cattarini G. Hyaluronate Increases Polynucleotides Effect on Human Cultured Fibroblasts. *JCDSA.* 2013;03(01):124-8. DOI:10.4236/jcdsa.2013.31019

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.12.2024



OMNIDOCTOR.RU