

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Е. А. БЕЛЯЕВА¹, В. Н. РАЗИН²

¹ Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

² Многопрофильный медицинский центр «Консультант», Тула

Остеoarтрит — самое частое из выявляемых заболеваний суставов. Проблема эффективного лечения этого заболевания становится с каждым годом все более актуальной. В настоящее время в клинической практике используются препараты гиалуроновой кислоты с разной молекулярной массой. Особо выделяются препараты с наличием перекрестных молекул (cross-linked). Применение повторных внутрисуставных инъекций высокомолекулярной гиалуроновой кислоты в комплексной терапии остеоартрита тазобедренного сустава мотивирует больных к дальнейшему проведению лечения в связи с явно выраженным влиянием на регресс боли и расширение объема движений.

Ключевые слова: остеоартрит тазобедренного сустава, внутрисуставные инъекции, высокомолекулярная гиалуроновая кислота.

Остеoarтрит (ОА) — самое частое из выявляемых заболеваний суставов. Среди заболевших сотни миллионов жителей планеты. Число пациентов с ОА коленного сустава насчитывает 250 млн человек во всем мире. Распространенность ОА тазобедренного сустава примерно в 4 раза меньше, но также составляет внушительные цифры [1, 2]. Каждый врач в своей практике, независимо от специальности, сталкивается с подобными пациентами и понимает, насколько сильно может снижаться качество их жизни вследствие поражения опорных суставов нижних конечностей. Эти люди вынуждены ограничивать свою двигательную активность, они маломобильны, имеют депрессивные нарушения из-за хронической боли, могут демонстрировать болевое поведение и в результате теряют трудоспособность и утрачивают социальные контакты.

Учитывая высокую распространенность ОА и значительный вклад нозологии в причины инвалидизации пациентов, проблема эффективного лечения этого заболевания становится с каждым годом все более актуальной.

В диагностике ОА согласно современным рекомендациям мы опираемся прежде всего на клиническую картину, а не на инструментальные методы, поскольку изменения, выявляемые при рентгенологическом, КТ- и МРТ-исследованиях недостаточно специфичны и могут иметь место у людей как с типичными проявлениями ОА, так и при полном отсутствии симптомов [3, 4]. Основным клиническим проявлением ОА тазобедренного сустава является боль в паховой области, с возможной ирра-

диацией в ягодицу, по переднебоковой поверхности бедра. Как правило, это «механический» (после нагрузки) и «стартовый» (при начале движения после периодов покоя) тип боли. Отраженная боль может локализоваться в области коленного сустава, но при этом имеет неопределенный разлитой характер и провоцируется движениями не в коленном, а в тазобедренном суставе. Ограничения подвижности в тазобедренном суставе приводят к тому, что пациент перестает выполнять простые бытовые задачи: он не может самостоятельно обуваться, надевать носки, брюки, поднимать предметы с пола. Ранним признаком ОА тазобедренного сустава является ограничение внутренней ротации и болезненность и ограничение других движений в суставе [4]. Со временем может наблюдаться атрофия мышц, особенно четырехглавой мышцы бедра.

Тем не менее, если для диагностики ОА коленного сустава рентгенографическое исследование не обязательно, то в диагностике ОА тазобедренных суставов оно по-прежнему имеет важное значение. А метод МРТ должен использоваться для выявления ранних стадий асептического некроза головки бедренной кости, являющегося противопоказанием к внутрисуставным инъекциям препаратов в тазобедренный сустав.

Терапевтические подходы к лечению ОА многообразны и индивидуальны у каждого пациента. Традиционно в клинической практике применяются НПВП, медленнодействующие противовоспалительные средства (хондроитин, глюкозамин, диасце-реин и др), внутрисуставные инъекции препаратов

гиалуриновой кислоты и так называемых хондропротекторов, топические глюкокортикостероиды (введение их в тазобедренный сустав не практикуется в связи с риском развития асептического некроза головки бедренной кости). При присоединении нейропатической боли могут использоваться антиконвульсанты (прегабалин, габапентин), СИОЗС, ТЦА. Несмотря на наличие общих клинических рекомендаций, выбор и комбинация препаратов остается прерогативой лечащего врача, который учитывает множество факторов, определяющих соматический статус пациента, наличие противопоказаний к определенным видам лечения и отвечает за персонификацию терапии.

На первое место в лечении хронических заболеваний сегодня выходит безопасность проводимой терапии, поскольку пациентам требуются, как правило, длительные курсы приема одновременно нескольких лекарственных препаратов. В условиях оправданной полипрагмазии у пожилого пациента, обусловленной полиморбидностью, минимизация системной фармакотерапии становится первостепенной задачей. В этой ситуации локальная внутрисуставная терапия приобретает новое звучание. Преимуществами этого вида лечения являются безопасность при правильном проведении манипуляции, максимальная концентрация действующего вещества в очаге патологического процесса, а также мощное психотерапевтическое действие инвазивного вмешательства.

Препаратами с доказанной эффективностью и безопасностью при ОА являются производные гиалуриновой кислоты (ГК) для внутрисуставного введения, они рекомендованы к применению ведущими международными организациями по изучению ОА [5]. За более, чем 10-летний период проведено множество плацебоконтролируемых исследований эффективности и безопасности применения препаратов ГК при ОА. Так, например Кохрановский систематический обзор 2006 года включал 76 клинических исследований, продемонстрировавших

уменьшение болевого синдрома после внутрисуставного введения ГК пациентам с ОА [6, 7].

Обоснованием применения препаратов ГК при ОА служат научные данные, свидетельствующие о снижении концентрации эндогенной ГК в синовиальной жидкости при этой патологии в результате уменьшения размера ее молекул, фрагментации и ускорения диализа через синовиальную оболочку. Это приводит к нарушению функции синовиальной жидкости на уровне макро-, микро- и мини- гомеостаза. Экзогенная ГК при введении в сустав способствует нормализации процессов на всех этих уровнях (таб. 1) [6, 7].

В настоящее время в клинической практике используются препараты ГК с разной молекулярной массой. Они подразделяются на низкомолекулярные, средномолекулярные и высокомолекулярные. Особо выделяются препараты с наличием перекрестных молекул (cross-linked). Наличие значительного количества межмолекулярных поперечных связей в сочетании с высокой молекулярной массой позволяют добиваться выраженного обезболивающего эффекта, обусловленного тем, что период полураспада препарата приближается к 4-м неделям, что создает предпосылки для длительного катаболизма и способствует улучшению амортизационных свойств синовиальной жидкости. Уникальные свойства (большое количество поперечных связей и структура молекул) позволяют осуществлять одну инъекцию в сустав [8].

В практике врачей ортопедов и ревматологов наиболее часто введение ГК с хорошим клиническим эффектом проводится в коленный сустав. Данных о результативности применения препаратов ГК для лечения ОА тазобедренного сустава значительно меньше.

В реальной клинической практике высокомолекулярный препарат гиалуриновой кислоты с наличием перекрестных молекул (cross-linked) Ферматрон S был использован нами у 36 пациентов с ОА тазобедренного сустава. Пациенты распределились следующим образом: 4 человека в возрасте до 42 лет (1-М, 3-Ж) с диагнозом диспластический

Таблица 1

Нормализация функции синовиальной жидкости на трех уровнях гомеостаза

Макрогомеостаз	При введении ГК в сустав со сниженным, в результате синовита, содержанием природной ГК или с уменьшенной ее молекулярной массой и деградацией вследствие нарушения процессов синтеза происходит восстановление вязкоэластичных свойств синовиальной жидкости, стабилизация коллагеновых волокон капсулы и лигаментарного аппарата.
Минигомеостаз	Восстановление скорости транспорта метаболитов от клеток через синовиальную среду в лимфатические сосуды. Отмечается прямая зависимость скорости транссиновиального обмена от механических свойств синовиальной жидкости: при ОА скорость обмена возрастает в четыре раза, что приводит к нарушению трофических процессов в суставном хряще. Обнаружена возможность поддержания нормального уровня транссиновиального обмена за счет барьерной и механической функции ГК.
Микрогомеостаз	Восстановление вязкоэластичного окружения клеточных структур синовиальной оболочки, ноцицепторов, угнетение миграции, фагоцитоза и высвобождения простагландинов под действием ГК и стимуляция выработки собственной ГК синовиоцитами.

ОА тазобедренных суставов, II–III ст. по Келлгрону-Лоуренсу, 32 человека (6-М, 26-Ж, средний возраст $64 \pm 8,6$ лет) с диагнозом первичный ОА тазобедренного сустава III ст. по Келлгрону-Лоуренсу. Они испытывали интенсивный болевой синдром (62–75 мм по ВАШ), имели ограничение движений в суставе и не были настроены на хирургическое лечение ОА. Период наблюдения составил 3 года. За это время больные получили разное количество инъекций с интервалами от 6 до 12 мес. Во всех случаях наряду с использованием высокомолекулярного препарата гиалуроновой кислоты Ферматрона S, пациенты проводили традиционное лечение ОА: НПВП и медленнодействующие противовоспалительные препараты (хондроитин, глюкозамин).

Инъекции Ферматрона S проводились всем пациентам под контролем УЗИ, использовался переносной аппарат HONDA HS2100 с датчиком 3,5 МГц. Препарат вводился однократно с интервалом 6 или 8 или 12 мес. Инъекция проводилась иглой длиной не менее 70 мм надтрохантерным доступом (рис. 1, 2).



Рис. 1, 2. Проведение инъекции в тазобедренный сустав под контролем УЗИ

Переносимость лечения пациенты оценили в целом как отличную и хорошую (88,9%), удовлетворительная оценка была дана пациентами старшего возраста (11,1%) и ассоциировалась преимущественно с дискомфортом в суставе в первые сутки после инъекции, проходящим через 24–36 часов (таб. 2).

Наиболее мотивированы на лечение были больные с диспластическим ОА тазобедренного сустава. У всех пациентов этой группы интервалы между инъекциями составляли рекомендованные врачом 6 мес., то есть все они провели более 3-х инъекций. Ни у одного пациента с диспластическим ОА за период наблюдения не возникло потребности в эндопротезировании сустава в связи с положительным ответом на лечение: увеличением объема движений в суставе, уменьшением болевого синдрома и возможностью сохранять привычный активный образ жизни.

Оценка переносимости лечения пациентами

Характеристика переносимости лечения	N — (%)	Мотивация оценки
Отличная	18 (50%)	Ожидания боли при проведении процедуры и дискомфорта после нее не оправдались
Хорошая	14 (38,9%)	Страх перед инъекциями Кратковременная боль при проведении процедуры
Удовлетворительная	4 (11,1%)	Боль в месте инъекции Дискомфорт в первые сутки после инъекции

Среди пациентов с первичным ОА тазобедренного сустава результаты лечения зависели от количества проведенных инъекций и интервалов между ними. Так наилучший результат демонстрировали пациенты, соблюдавшие интервал между введениями 6–8 мес. (они провели три и более инъекций), менее эффективным было лечение при введении препарата раз в год (1–2 инъекции). Наибольший эффект от терапии, проявившийся в увеличении объема активных движений и уменьшении боли отметили пациенты, которые провели более 3-х инъекций Ферматрона S в тазобедренный сустав.

Для объективизации результатов проводимой терапии использовалась ВАШ, индекс Лекена и оценка объема движений в тазобедренном суставе.

Даже небольшое расширение объема движений в тазобедренном суставе позитивно субъективно оценивалось больными и повышало в дальнейшем приверженность лечению (стимулировано к проведению повторных инъекций) и стремление заниматься лечебной физкультурой (таб. 3).

Оценка боли по ВАШ во всех случаях проводилась при плановом осмотре через 1,5 мес. после проведения инъекции Ферматрона S. Обнаружена линейная зависимость между уменьшением показателя интенсивности боли и количеством проведенных внутрисуставных инъекций (рис. 3). Так, до лечения среднее значение боли по ВАШ составляло 67,5 мм, после 1-й инъекции — 61,1 мм, после 2-х — 50,6 мм, после 3-х — 42,1 мм, и более 3-х — 36,7 мм. Таким образом, повторные введения препарата благоприятно сказываются на состоянии пациента и способствуют регрессу болевого синдрома с течением времени. Интенсивность боли после третьей инъекции снизилась на 37,6%, что является достоверным показателем, а при проведении более трех инъекций на 45,2% по сравнению и исходными значениями.

Так как основной целью лечения ОА является избавление пациента от симптомов, доставляющих страдания: боли, тугоподвижности в суставе, огра-

Таблица 3

	Объем активных движений в тазобедренном суставе (градусы)			
	Сгибание	Отведение	Внутренняя ротация	Наружная ротация
До лечения	85,7±4,6	27,3±2,3	23,3±1,6	28,2±1,4
После 1-й инъекции	88,2±3,2	28,3±2,1	23,5±1,2	29,1±1,2
После 2-х инъекций	96,2±8,7	28,9±1,7	25,2±1,7	29,8±1,8
После 3-х инъекций	106,4±6,4	31,5±2,1	27,9±2,3	33,2±2,3
Более 3-х инъекций	118,8±7,2	34,1±1,4	29,2±1,4	36,1±1,4

ничения двигательной активности, — целесообразно для оценки эффективности терапии применять клинические индексы, объективизирующие динамику симптомов заболевания.

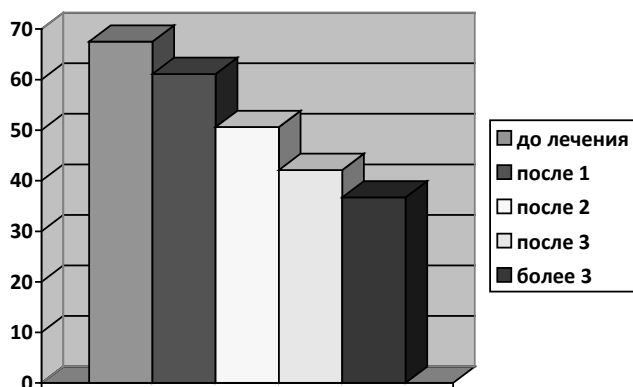


Рис. 3. Динамика боли по ВАШ в зависимости от количества внутрисуставных введений Ферматрона S

Альгофункциональный индекс Лекена для оценки тяжести ОА тазобедренного сустава был рассчитан у пациентов до лечения, после первой, второй и третьей инъекций. Он включает в себя три оценочные категории: боль или дискомфорт, максимальная дистанция ходьбы без боли, активность в течение дня. Третья часть опросника отличается у пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов [9]. Это необходимо для дифференциации происхождения функциональных нарушений, оценка в баллах проводится в зависимости от варианта ответа на каждый вопрос: просто — 0, с трудом — 1, невозможно — 2. (таб.4).

Динамика суммарного показателя индекса Лекена в зависимости от числа проведенных инъекций представлена на рис. 4. Если до начала лечения среднее значение индекса составляло 13,9 баллов, что соответствует *резко выраженной* тяжести заболевания, после одной инъекции имелась тенденция к положительной динамике, но значительного снижения индекса не происходило — 12,4 баллов, после второй инъекции тяжесть становилась *значительно выраженной*, то есть отмечался переход в другую оценочную категорию (11,8), а после третьей переходила в категорию *выраженной*, более легкой по сравнению с первыми двумя — 9,6 баллов. У пациентов получивших 3 внутрисуставные инъекции Ферматрона S отмечено снижение степени тяжести ОА тазобедренного сустава на 30,9% от исходных значений. Это можно расценивать как положительный эффект от проведенной терапии.

Общая удовлетворенность лечением (89%) при однократном введении Ферматрона S оказалось высокой, так как процедура проводилась амбулаторно, не сопровождалась выраженными болевыми ощущениями и нарушением функции сустава после манипуляции, не требовалось иммобилизации после ее проведения. Однократная манипуляция не вызывала у пациентов тревожности в связи с отсутствием необходимости повторных посещений врача через короткие промежутки времени (как для введения низкомолекулярных препаратов гиалуроновой кислоты № 3–5), у пациента имелась уверенность в том, что препарат введен в необходимую зону, так как введение осуществлялось под контролем УЗИ.

Таблица 4

Третий блок альгофункционального индекса Лекена для дифференцированной оценки тяжести поражения коленного и тазобедренного сустава при ОА

Индекс тяжести ОА тазобедренного сустава	<p>Можете ли вы, наклонившись вниз, надеть носки?</p> <p>Можете ли вы поднять предмет с пола?</p> <p>Можете ли вы подняться на один пролет лестницы?</p> <p>Можете ли вы сесть в машину</p>
Индекс тяжести ОА коленного сустава	<p>Можете ли вы пройти вверх один пролет лестницы?</p> <p>Можете ли вы пройти вниз один пролет лестницы?</p> <p>Можете ли вы убрать что либо на нижнюю полку шкафа, стоя на коленях?</p> <p>Можете ли вы идти по неровной дороге?</p> <p>Бывают ли стреляющие боли или/и внезапное ощущение потери опоры в большой конечности?</p>

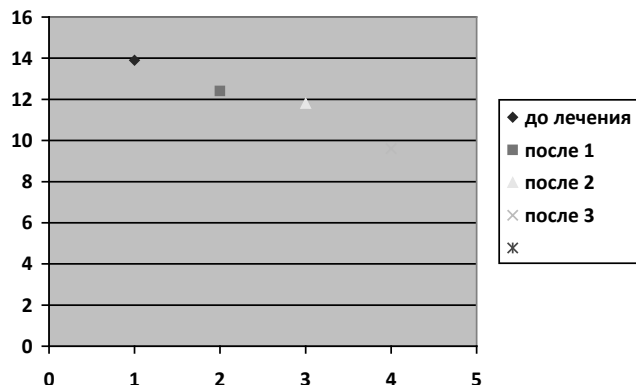


Рис. 4. Третий блок альгофункционального индекса Лекена для дифференцированной оценки тяжести поражения коленного и тазобедренного сустава при ОА

Оказалось, что те пациенты, которые проводили инвазивное лечение, в дальнейшем имели настроенность на долгосрочный прием медленнодействующих противовоспалительных препаратов, они демонстрировали высокую приверженность лечению, что в целом улучшало результаты комплексной терапии.

Несмотря на то что, число больных с ОА увеличивается в пожилом возрасте, сегодня мы имеем возможность продлить их активное долголетие, учитывая, что многие люди старшего возраста в наши дни сохраняют длительное время трудовую и социальную активность.

Применение повторных внутрисуставных инъекций высокомолекулярной гиалуроновой кислоты в комплексной терапии ОА тазобедренного сустава мотивирует больных к дальнейшему проведению лечения в связи с явно выраженным влиянием на регресс боли и расширение объема движений. Особое значение этот метод лечения приобретает для тех пациентов, которые имеют противопоказания к эндопротезированию сустава в связи с сопутствующей соматической патологией или отрицательно настроены в отношении хирурги-

ческого лечения, хотят отсрочить его проведение или избежать протезирования сустава.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Пьяных С.Е. Новые возможности в терапии остеоартрита. //Справочник поликлинического врача. 2015; (6–8):4–7
2. 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(7):1323–30.
3. Каратеев А.Е., Лиля А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология, 2018, (56), № 1, с 70–84.
4. Лесняк О.М. и соавт. Остеоартроз крупных суставов нижних конечностей. Москва. «ГЭОТАР-МЕДИА», 2016–144 с.
5. Hochberg M.C., Altman R. D., April K. T. American College of Rheumatology 2012. Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis Care & Research. April 2012; Vol. 64 № 4:465–474
6. Авдеева О.С.. Общие подходы к использованию методов восстановительной медицины в лечении остеоартроза/ Клиническая медицина и фармакология, 2015, № 3, С. 11–27
7. Верткин А.Л., Наумов А.В., Алексеева Л.И. Остеоартроз. Шедевры художественных галерей для докторов. — Москва, ЭКСМО, 2012. — 168 с.
8. Страхов М.А., Скорогляднов А.В. Современные тенденции использования средств, замещающих синовиальную жидкость, на основе связанной гиалуроновой кислоты в лечении пациентов с травмами и заболеваниями опорно-двигательного аппарата «ВЕСТНИК ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ ИМ. Н.Н. ПРИОРОВА»; № 4; 2013; стр. 2–6.
9. Коршунов Н.И. Актуальные вопросы ревматологии и терапии. Избранные лекции, выступления, демонстрации больных. — Ярославль, ООО «ИПК «Индиго»», 2016. — 376 с.

EFFICIENCY OF HIGH MOLECULAR HYALURONIC ACID IN OSTEOARTHRITIS OF THE TAZEBED JOINT

E. A. BELYAEVA, V. N. RAZIN

Osteoarthritis is the most common of the diagnosed joint diseases. The problem of effective treatment of this disease is becoming more relevant every year. At present, hyaluronic acid preparations with different molecular weights are used in clinical practice. Particularly stand out drugs with the presence of cross-linked molecules (cross-linked). The use of repeated intra-articular injections of high molecular weight hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the hip motivates patients to conduct further treatment in connection with a pronounced effect on the regression of pain and the expansion of the range of motion.

Keywords: hip osteoarthritis, intraarticular injections, high-molecular hyaluronic acid.