

УДК 616.728.3-007.2-085:615.2[ПроФЛЕКС]:616-07](045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872020261-67>

## Влияние различных концентраций proFLEX® INTRA на клиническое течение и динамику лабораторных показателей у пациентов разного возраста с гонартрозом II стадии

С. Е. Бондаренко <sup>1</sup>, Ф. С. Леонтьева <sup>1</sup>, Д. В. Морозенко <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

<sup>2</sup> Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

*Introduction: application of hyaluronic acid gel for intraarticular administration is actual topic of modern orthopaedic concerning to its therapeutical efficacy. Objective: to assess the influence of different concentrations of proFLEX® INTRA on the synovial fluid and biochemical blood markers in patients with the 2<sup>nd</sup> knee osteoarthritis stage in the different age groups. Materials and methods: 30 patients with Kellgren–Lawrence stage II knee osteoarthritis were examined. The first group consisted of 15 patients aged 40–50 years, in the second group the average age of patients was 50–70 years. Each group was divided into 3 subgroups (a, b, c) of 5 patients. In each group the first subgroup of patients received intra-articular 1 injection of proFLEX® INTRA 10 mg/ml 2.0 ml, I-b, II-b — 12 mg/ml 2.5 ml, I-c, II-c — 20 mg/ml 3.0 ml. Results: an inflammatory-dystrophic process in the knee joint of patients was found in both groups, which was more expressed in elderly patients. The dynamics of blood markers in patients of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups after the treatment showed a decreasing the level of inflammatory and dystrophic processes in the knee joints. In the 1<sup>st</sup> group 1 month after intra-articular injection, the content of glycoproteins and chondroitin sulfates (CS) decreased, did not reach the normative values. In subgroup II-c the level of glycoproteins and CS decreased, the concentration of interleukin-6 (IL-6) remained elevated comparing to subgroups II-a and II-b. Conclusions: it was found that patients with stage II knee osteoarthritis had increased CS and lower levels of hyaluronic acid in their synovial fluid. Markers of inflammation (glycoproteins and IL-6) and destruction markers (CS) in the blood serum changed unidirectionally and indicated a decreasing in the activity of inflammatory process after the injection of hyaluronic acid gel, which was clinically confirmed 1 month after intra-articular injection. In this case, the results after the re-examination of blood biomarkers of patients aged 40–50 years indicated a higher efficiency of hyaluronic acid gel injection with a concentration of 10 and 12 mg/ml, aged 50–70 years — a concentration of 20 mg/ml was confirmed by a decrease in the level of glycoproteins, CS and IL-6 in the blood of patients. Key words: knee osteoarthritis, blood biomarkers, synovial fluid, hyaluronic acid gel, intraarticular injection, aged patients.*

*Актуальним питанням сучасної ортопедії залишається застосування гелю гіалуронової кислоти для внутрішньосуглобового введення з огляду на його терапевтичну ефективність. Мета: оцінити вплив різних концентрацій proFLEX® INTRA на клінічний перебіг і динаміку лабораторних показників у пацієнтів різного віку з гонартрозом II стадії. Методи: обстежено 30 пацієнтів із гонартрозом II стадії за Kellgren–Lawrence. I група — 15 осіб у віці 40–50 років, II — 50–70, кожену групу розділили на 3 підгрупи (a, b, c) по 5 пацієнтів. Підгрупи Ia, IIa отримували внутрішньосуглобово 1 ін'єкцію proFLEX® INTRA в дозі 10 мг/мл 2,0 мл; I-b, II-b — 12 мг/мл 2,5 мл; I-c, II-c — 20 мг/мл 3,0 мл. Результати: запально-дистрофічний процес у колінних суглобах був сильніше виражений в осіб старшого віку. Динаміка показників крові в пацієнтів обох груп після лікування вказує на зниження рівня запальних і дистрофічних процесів у колінних суглобах. У I групі через місяць після введення препарату вміст глікопротеїнів і хондроїтинсульфатів (ХС) знизився, не досягнувши нормативних значень. У підгрупі II-c рівень глікопротеїнів і ХС знизився, концентрація інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) зберігалася підвищеною порівняно з підгрупами II-a та II-b. Висновки: у пацієнтів з гонартрозом II стадії спостерігається підвищення вмісту ХС і зниження рівня гіалуронової кислоти в синовіальній рідині. Маркери запалення (глікопротеїни й ІЛ-6) і деструкції (ХС) у сироватці крові змінюються односпрямовано та свідчать про зменшення активності запального процесу після введення гелю гіалуронової кислоти, що підтверджується даними клінічного обстеження через місяць. При цьому результати повторного дослідження біомаркерів крові пацієнтів у віці 40–50 років вказують на вищу ефективність гелю гіалуронової кислоти в концентрації 10 і 12 мг/мл, у віці 50–70 років — у концентрації 20 мг/мл, що підтверджується зниженням рівня глікопротеїнів, ХС та ІЛ-6 у сироватці крові. Ключові слова: гонартроз, кров, синовіальна рідина, гіалуронова кислота, внутрішньосуглобова ін'єкція, вік.*

**Ключевые слова:** гонартроз, кровь, синовиальная жидкость, гиалуроновая кислота, внутрисуставная инъекция, возраст

## Введение

Внутрисуставное введение различных препаратов гиалуроновой кислоты при лечении ранних стадий гонартроза на сегодня применяется достаточно широко в ортопедической практике как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами [1–4].

Известно, что гонартроз чаще диагностируется у пожилых людей и лиц с различными сопутствующими заболеваниями. Это ограничивает использование таких традиционных терапевтических препаратов, как ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные средства, опиоиды или дулоксетин. Поэтому применение гиалуроновой кислоты является разумной альтернативой у пациентов с гонартрозом, которые имеют противопоказания и/или недостаточно ответили на другие фармакологические препараты [5]. Кроме того, по результатам последних клинических исследований, введение в коленные суставы препаратов гиалуроновой кислоты чрезвычайно редко вызывает какие-либо местные реакции или инфекционные осложнения [6].

Существуют доказательства, что внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты при гонартрозе уменьшает боль и улучшает двигательную функцию сустава, тем самым выполняя роль смазки и амортизатора, а также ингибирует воспаление и уменьшает деграцию хряща [4, 7]. Таким образом, можно считать актуальным вопрос применения геля гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения с точки зрения его терапевтической эффективности в зависимости от возраста пациентов, их клинического состояния и концентрации препарата.

Компания АО «Дельта Медикел Промоушнз АГ» (Швейцария) представляет имплантат синовиальной жидкости proFLEX® INTRA — вязкоэластичный гель гиалуроната натрия, структурированный методом «энзим кросс-линк (enzymes cross-linked), который обеспечивает длительность эффекта до 9–12 мес. ProFLEX® INTRA имеет 3 концентрации — 10 мг/мл 2,0 мл, 12 мг/мл 2,5 мл и 20 мг/мл 3,0 мл и может стать решением в системе лечения остеоартроза за счет сочетания последних прогрессивных разработок в модификации молекулы и индивидуального подхода к пациентам.

*Цель исследования:* оценить влияние различных концентраций proFLEX® INTRA на клиническое течение и динамику лабораторных показателей у пациентов разного возраста с гонартрозом II стадии.

## Материал и методы

Исследование проведено на базе отделов патологии суставов и лабораторной диагностики и иммунологии ГУ «ИППС им. проф. М. И. Ситенко НАМН» в 2020 году. Обследовано 30 пациентов с остеоартрозом коленного сустава (гонартрозом) II стадии по Kellgren–Lawrence. Больных разделили на 2 группы: в I вошло 15 лиц в возрасте 40–50 лет, во II — 15 (50–70 лет).

Пациентов I и II групп разделили на подгруппы по 5 человек в каждой — I-a, I-b, I-c и II-a, II-b, II-c соответственно. В каждой группе больных первая подгруппа получала внутрисуставно 1 инъекцию proFLEX® INTRA 10 мг/мл 2,0 мл, вторая — 12 мг/мл 2,5 мл, третья — 20 мг/мл в количестве 3,0 мл. Применение препарата проводилось в соответствии с инструкцией. У всех пациентов, принимавших участие в исследовании, было получено письменное информированное согласие.

Материалы исследования прошли экспертизу комитета по биоэтике при ГУ «ИППС им. проф. М. И. Ситенко НАМН» в соответствии с международными требованиями и получили положительное заключение (протокол № 203 от 27.04.2020).

Критерии включения пациентов были следующие: гонартроз II стадии односторонний, I группа (n = 15) — возраст от 40 до 50 лет, II группа (n = 15) — возраст от 50 до 70 лет; женщин — по 8, мужчин — по 7 в каждой группе (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов I (от 40 до 50 лет) и II групп (от 50 до 70 лет)

Характеристика пациентов	Группа		Ст. значимость разницы
	I (n = 15)	II (n = 15)	
Пол (М/Ж)	7/8	7/8	—
Возраст (годы)	47,4 ± 2,3	60,6 ± 8,3	p < 0,050
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	27,6 ± 1,4	28,3 ± 3,6	p > 0,050
VAS при ходьбе	4,3 ± 0,9	5,5 ± 0,5	t = -4,541; p = 0,001
OKS	19,8 ± 1,5	24,5 ± 1,3	t = -9,155; p = 0,001

Разделение больных на подгруппы проведено на основе показателей исследования крови (гликопротеинов как маркеров воспаления): в подгруппу «а» включены лица, у которых средний показатель содержания гликопротеинов был выше максимального значения референтного интервала на 20–30 %, подгруппу «б» — 31–40 %, «с» — на 60–70 %. Критерии исключения пациентов: ревматоидный и инфекционный артриты, подагра, большие осевые отклонения (варус более 5°, вальгус более 5°), инфекционный процесс в коленном суставе в анамнезе в период предыдущих 6 мес. и внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты или кортикостероидов в прошлом, сахарный диабет, неконтролируемая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ожирение II–IV степени.

Результаты исследования оценивали до и через 30 сут после введения препарата гиалуроновой кислоты по следующим критериям: шкалы VAS при ходьбе, Oxford Knee Score (OKS), биохимический анализ крови (гликопротеины, хондроитинсульфаты, С-реактивный белок, интерлейкин-6 (IL-6)). На протяжении периода наблюдения пациентам не разрешалось применять нестероидные противовоспалительные препараты, анальгетики и физиотерапию. В синовиальной жидкости перед введением препарата определяли: лейкоциты, белок, глюкозу, хондроитинсульфаты, гиалуроновую кислоту и IL-6 [8, 9]. Цифровой материал обработан с применением компьютерной программы Statistica v. 10. Достоверность различий определяли с помощью критерия Вилкоксона с расчетом медианы (Me) и квартилей (25–75 %) [9].

Данные шкал VAS и OKS обработаны статистически с расчетом среднего и его стандартного отклонения. Сравнение между подгруппами проведено с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с апостериорным тестом Дункана, сравнение между периодами наблюдений — с помощью Т-теста для парных выборок. Анализ выполнен в пакете прикладных программ IBM Statistics SPSS 20.0.

Выявлено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) различие между двумя группами: по показателю боли по шкале VAS при ходьбе в I группе —  $(4,3 \pm 0,9)$  балла, во II группе —  $(5,5 \pm 0,5)$  балла, состояние коленного сустава по шкале OKS —  $(19,8 \pm 1,5)$  и  $(24,5 \pm 1,3)$  баллов, соответственно.

При этом в I группе по шкале VAS при ходьбе пациенты преимущественно оценивали боль на 4 (40,0 %) и 5 (33,3 %) баллов, во II — 5 (53,3 %) и 6 (46,7 %) баллов. По оценке OKS максималь-

ный балл был 22, тогда как во II группе — от 23 до 26.

## Результаты и их обсуждение

Результаты лечения по динамике болевого синдрома (VAS при ходьбе) и состоянию пациентов по шкале OKS в I группе приведены в табл. 2.

Анализ показал, что до лечения между подгруппами как по показателю VAS, так и по OKS не выявлено статистических различий ( $p > 0,05$ ). В каждой из 3 подгрупп после лечения уровень боли по VAS имел тенденцию к значимому ( $p < 0,01$ ) уменьшению. Так, уровень боли по VAS в группе I-a с  $(4,0 \pm 0,7)$  через 30 дней после лечения снизился до  $(2,0 \pm 0,7)$  балла, I-b — с  $(4,2 \pm 0,8)$  до  $(2,0 \pm 0,7)$ , I-c — с  $(4,6 \pm 1,1)$  до  $(2,2 \pm 0,4)$ . Оценка по OKS в подгруппах также статистически значимо ( $p < 0,01$ ) снизилась: в подгруппе I-a с  $(20,2 \pm 1,8)$  до  $(12,2 \pm 1,1)$  балла, I-b — с  $(19,2 \pm 1,30)$  до  $(12,8 \pm 0,8)$ , I-c — с  $(20,0 \pm 1,6)$  до  $(11,6 \pm 1,1)$  балла.

Результаты лечения по динамике болевого синдрома (VAS при ходьбе) и состоянию пациентов по шкале OKS во II группе приведены в табл. 3.

Касательно результатов анализа, до лечения состояние больных по оценкам шкал VAS и OKS было статистически ( $p > 0,05$ ) близким. Через 30 дней после лечения у всех больных отмечали значимое ( $p < 0,01$ ) улучшение. Однако следует отметить, что согласно результатам дисперсионного анализа итоги лечения по шкале VAS между подгруппами значимо ( $p = 0,010$ ) отличались. По данным апостериорного теста Дункана в подгруппе II-c балл по VAS  $(2,6 \pm 0,6)$  на уровне  $\alpha = 0,05$  отличался от такового в подгруппах II-b  $(3,4 \pm 0,5)$ , II-a  $(3,8 \pm 0,4)$ . Аналогично отличались результаты лечения в подгруппах по показателю OKS ( $p = 0,015$ ). В подгруппах II-b и II-c  $(18,8 \pm 0,8)$  результаты на уровне  $\alpha = 0,05$  были лучше, чем в II-a.

После исследования показателей синовиальной жидкости в I и II группах пациентов установлено, что уровень лейкоцитов и содержание белка не отличались от нормативных показателей. Однако обнаружено снижение уровня глюкозы и гиалуроновой кислоты, а уровень хондроитинсульфатов и IL-6 был повышен по сравнению с нормативными, что свидетельствует о воспалительно-дистрофических процессах в коленных суставах, которые были сильнее выражены у пациентов старшей возрастной группы (табл. 4).

Динамика лабораторных показателей крови у больных I группы указывает на снижение

уровня воспалительных и дистрофических процессов в коленных суставах. В подгруппе I-c с наиболее выраженными метаболическими нарушениями по данным биохимического исследования крови до лечения, через месяц после введения препарата содержание гликопротеинов снизилось, но не достигло диапазона нормативных значений. Подобное выявлено для показателя хондроитинсульфатов, что говорит об уменьшении деструктивных процессов. Уровень С-реактивного белка также снизился в сравнении с показателем

до введения препарата. Таким образом, исходя из динамики показателей крови у пациентов с гонартрозом после применения препарата, установлено существенное снижение маркеров воспаления и деструкции в тех подгруппах, где использован proFLEX® INTRA с концентрацией гиалуроновой кислоты 10 и 12 мг/мл (табл. 5).

Динамика показателей крови у пациентов II группы также свидетельствует о снижении активности воспалительного и деструктивного процессов в коленных суставах, что отражается

Таблица 2

Динамика показателей VAS и OKS у пациентов I группы

Показатель		Подгруппа			Ст. значимость различия
		I-a (n = 5)	I-b (n = 5)	I-c (n = 5)	
VAS при ходьбе	до лечения	4,0 ± 0,7	4,2 ± 0,8	4,6 ± 1,1	F = 0,560; p = 0,585
	через 30 дней	2,0 ± 0,7	2,0 ± 0,7	2,2 ± 0,4	F = 0,167; p = 0,848
	ст. значимость различия	t = 4,472; p = 0,011	t = 5,880; p = 0,004	t = 4,707; p = 0,009	—
OKS	до лечения	20,2 ± 1,8	19,2 ± 1,3	20,0 ± 1,6	F = 0,568; p = 0,581
	через 30 дней	12,2 ± 1,1	12,8 ± 0,8	11,6 ± 1,1	F = 1,688; p = 0,226
	ст. значимость различия	t = 7,016; p = 0,002	t = 26,128; p = 0,001	t = 7,483; p = 0,002	—

Таблица 3

Динамика показателей VAS и OKS у пациентов II группы

Показатель		Подгруппа			Ст. значимость различия
		II-a (n = 5)	II-b (n = 5)	II-c (n = 5)	
VAS при ходьбе	до лечения	5,4 ± 0,5	5,4 ± 0,5	5,6 ± 0,5	F = 0,222; p = 0,804
	через 30 дней	3,8 ± 0,4	3,4 ± 0,5	2,6 ± 0,6	F = 7,000; p = 0,010
	ст. значимость различия	t = 6,532; p = 0,003	t = 4,472; p = 0,011	t = 6,708; p = 0,003	—
OKS	до лечения	24,0 ± 1,6	24,8 ± 1,1	24,8 ± 1,3	F = 0,593; p = 0,568
	через 30 дней	20,4 ± 1,1	17,8 ± 1,5	18,8 ± 0,8	F = 6,143; p = 0,015
	ст. значимость различия	t = 9,000; p = 0,001	t = 22,136; p = 0,001	t = 18,974; p = 0,001	—

Таблица 4

Лабораторные показатели синовиальной жидкости у пациентов с гонартрозом II стадии перед внутрисуставным введением геля гиалуроната proFLEX® INTRA (Me, 25–75 %)

Показатель	Группа						Референтный интервал [9, 11]
	I (n = 15)			II (n = 15)			
	I-a	I-b	I-c	II-a	II-b	II-c	
Лейкоциты (Г/л)	0,10 0,10–0,20	0,20 0,10–0,20	0,40 0,30–0,40	0,30 0,30–0,40	0,30 0,30–0,40	0,50 0,40–0,50	0,10–0,50
Белок (г/л)	18,00 12,0–20,0	22,00 21,0–23,0	25,00 22,0–28,0	17,00 16,0–17,0	18,00 17,0–19,0	24,00 23,0–25,0	4,50–31,50
Глюкоза (ммоль/л)	1,80 1,70–1,90	1,60 1,60–1,70	1,20 1,20–1,30	1,50 1,40–1,50	1,80 1,70–1,80	1,20 1,20–1,30	3,50–5,50
Гиалуроновая кислота (г/л)	2,86 2,70–2,90	2,60 2,53–2,60	2,37 2,37–2,46	2,11 1,89–2,15	2,15 2,14–2,32	1,76 1,70–1,82	2,62–4,40
Хондроитинсульфаты (г/л)	0,213 0,210–0,221	0,220 0,210–0,230	0,295 0,285–0,296	0,254 0,250–0,270	0,247 0,239–0,250	0,330 0,328–0,337	0,013–0,167
IL-6 (пг/мл)	24,32 24,21–25,26	27,52 27,50–28,13	32,51 31,44–33,30	25,40 25,20–26,40	24,70 23,82–25,67	39,20 38,40–39,67	4,40–4,57

в снижении уровня гликопротеинов, II-6 и хондроитинсульфатов через месяц после введения препарата (табл. 5).

Следует также отметить, что в подгруппе II-с с наиболее выраженным воспалением по данным биохимических исследований до лечения, через месяц после введения препарата уровень гликопротеинов и хондроитинсульфатов достоверно снизился по сравнению с двумя другими подгруппами, при этом концентрация II-6 сохранилась повышенной по сравнению с показателем в подгруппах II-а и II-б. Уровень С-реактивного белка во II группе пациентов снизился после введения препарата гиалуроновой кислоты только в подгруппе II-с. Исходя из полученных результатов, во II группе пациентов наиболее высокая эффективность лечения установлена в случае применения геля гиалуроновой кислоты с концентрацией 20 мг/мл.

#### Обсуждение

Результаты нашего исследования подтверждаются данными работ, опубликованных в базе данных PubMed. Согласно O. Miltner и соавт. [13], внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты было эффективно и безопасно для пациентов с гонартрозом, т. к. приводило к уменьшению болевого синдрома и улучшению функции сустава.

В плацебо контролируемом исследовании препарат гиалуроновой кислоты был более эффективен по сравнению с плацебо для снижения болевого синдрома и улучшения функции коленного сустава (по шкалам WOMAC и VAS) [14]. Эффект лечения проявлялся в течение первых 6 недель. Это наблюдение подтверждено другими работами, в которых были использованы препараты гиалуроновой кислоты при лечении остеоартроза коленного сустава [15–17].

Наличие на рынке препаратов гиалуроновой кислоты с разной молекулярной массой поднимает вопрос о том, какой из них лучше для пациентов с остеоартрозом коленного сустава. В своем исследовании I. Gigis и соавт. [18] не обнаружили различий в эффективности применения препаратов низко- и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты у пациентов с гонартрозом в сроки наблюдения до года после введения препарата. При этом в работе D. Usar и соавт. [19] показано, что у больных разных возрастных групп в ближайшие сроки наблюдения эффективность введения препарата высокомолекулярной гиалуроновой кислоты одинакова, однако на протяжении года у пациентов старшей возрастной группы эффективность действия препарата уменьшается по сравнению с больными среднего возрастной группы [18].

Таблица 5

#### Динамика лабораторных показателей крови у пациентов после внутрисуставного введения геля гиалуроната proFLEX® INTRA (Me, 25–75 %)

Показатель	До введения препарата			Через месяц после введения препарата			Референтный интервал [9, 11, 12]
	I группа						
	I-a (n = 5)	I-b (n = 5)	I-c (n = 5)	I-a (n = 5)	I-b (n = 5)	I-c (n = 5)	
Гликопротеины (г/л)	0,90 0,88–0,92	1,02 0,97–1,06	1,15 1,10–1,17	0,64* 0,64–0,67	0,67* 0,66–0,67	0,86* 0,84–0,86	0,40–0,72
Хондроитинсульфаты (г/л)	0,202 0,198–0,210	0,250 0,243–0,258	0,321 0,310–0,324	0,130* 0,128–0,138	0,149* 0,147–0,156	0,182* 0,180–0,188	0,070–0,100
С-реактивный белок (мг/л)	< 6,0	< 6,0	6,0 6,0–6,0	< 6,0	< 6,0	< 6,0	< 6,0
II-6 (пг/мл)	18,53 18,44–19,04	17,70 17,62–17,90	22,43 22,40–22,78	13,15* 12,95–13,21	11,72* 11,60–11,78	16,73* 15,98–16,78	2,91–7,29
II группа							
	II-a (n = 5)	II-b (n = 5)	II-c (n = 5)	II-a (n = 5)	II-b (n = 5)	II-c (n = 5)	
Гликопротеины (г/л)	0,91 0,90–0,96	1,03 1,00–1,04	1,22 1,20–1,24	0,82* 0,80–0,84	0,80* 0,78–0,84	0,77* 0,73–0,78	0,40–0,72
Хондроитинсульфаты (г/л)	0,250 0,248–0,296	0,280 0,278–0,285	0,343 0,321–0,352	0,242* 0,239–0,244	0,240* 0,238–0,246	0,214* 0,210–0,214	0,070–0,100
С-реактивный белок (мг/л)	6,0 6,0–6,0	6,0 6,0–6,0	6,0 6,0–6,0	6,0 6,0–6,0	6,0 6,0–6,0	< 6,0*	< 6,0
II-6 (пг/мл)	22,45 21,40–23,00	23,83 23,76–24,20	25,87 24,21–26,05	15,90* 15,05–15,96	14,67* 14,60–15,00	19,30* 19,02–19,33	2,91–7,29

\* — достоверно по Вилкоксоу в сравнении с показателем в каждой подгруппе до введения препарата ( $p < 0,05$ ).

В нашем исследовании разделение групп по возрасту показало, что при одинаковой стадии гонартроза изначальные показатели боли по шкале VAS и функционального состояния по шкале OKS у пациентов старшей группы хуже, чем у более молодых. Это может быть обусловлено более выраженным воспалительным процессом и дегенеративными изменениями в пораженных суставах у лиц старшего возраста, что отражается в биохимических показателях крови (гликопротеинах и хондроитинсульфатах), а также синовиальной жидкости, в частности, более низкой концентрацией в ней гиалуроновой кислоты по сравнению с пациентами младшей группы.

Мы установили, что в I группе больных (40–50 лет) происходило стабильное улучшение их состояния: достоверно уменьшилась боль по VAS во время ходьбы и улучшилась функция сустава по шкале OKS одинаково во всех подгруппах, независимо от концентрации геля гиалуроната натрия proFLEX® INTRA. Мы считаем, что это связано с улучшением метаболических процессов в синовиальной жидкости коленных суставов за счет введения этого препарата, что уменьшало степень воспаления и дегенеративных изменений по показателям биохимического исследования крови. В данной ситуации введение геля гиалуроновой кислоты интраартикулярно стимулировало улучшение подвижности коленных суставов и активировало синтез собственных компонентов синовиции.

Во II группе (40–50 лет) выявлено статистически значимое уменьшение болевого синдрома по шкале VAS и улучшение функционального состояния сустава по шкале OKS в подгруппе, где использован гель гиалуроновой кислоты с концентрацией 20 мг/мл. Согласно нашим исследованиям это связано с возрастом: у старших пациентов (группа II) концентрация гиалуроновой кислоты в синовиции изначально была ниже, чем у больных I группы, поэтому внутрисуставное введение геля только с наибольшей концентрацией гиалуроновой кислоты позволило восстановить амортизационные свойства суставной жидкости, тем самым улучшив функциональное состояние коленных суставов.

Ограничения этого исследования связаны с небольшим количеством пациентов в группах, коротким сроком наблюдения и отсутствием плацебо контроля. Однако введение физиологического раствора в коленный сустав больного гонартрозом поднимает этический вопрос, поскольку препараты гиалуроновой кислоты широко

используются и доказали свою безопасность и эффективность по сравнению с плацебо.

## Выводы

У пациентов с гонартрозом II стадии обнаружено повышение содержания хондроитинсульфатов и снижение уровня гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости. После введения имплантата синовиальной жидкости proFLEX® INTRA маркеры воспаления (гликопротеины и IL-6) и дегенерации (хондроитинсульфаты) в сыворотке крови изменяются однонаправленно и свидетельствуют об уменьшении активности воспалительного процесса после введения геля гиалуроновой кислоты, что подтверждается данными клинического обследования через месяц после применения препарата. При этом результаты повторного исследования биомаркеров крови пациентов I группы (40–50 лет) указывают на более высокую эффективность геля гиалуроновой кислоты в концентрации 10 и 12 мг/мл, II группы (50–70 лет) — в концентрации 20 мг/мл, что подтверждается снижением уровня гликопротеинов, хондроитинсульфатов и IL-6 в крови пациентов.

**Конфликт интересов.** Один из авторов является консультантом АО «Дельта Медикел Промоушнз АГ».

## Список литературы

1. Efficacy and safety of Hylan versus Hyaluronic Acid in the treatment of knee osteoarthritis / W. L. Dai, Z. M. Lin, D. H. Guo [et al.] // *The Journal of Knee Surgery*. — 2018. — Vol. 32 (3). — P. 259–268. — DOI: 10.1055/s-0038-1641142.
2. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis / W. He, M. Kuang, J. Zhao [et al.] // *International Journal of Surgery*. — 2017. — Vol. 39. — P. 95–103. — DOI: 10.1016/j.ijssu.2017.01.087.
3. Hyaluronic acid in knee osteoarthritis: preliminary results using a four months administration schedule / M. Abate, D. Vanni, A. Pantalone, V. Salini // *International Journal of Rheumatic Diseases*. — 2017. — Vol. 20 (2). — P. 199–202. — DOI: 10.1111/1756-185X.12572.
4. Вирва О. С. Препарати гіалуронової кислоти в лікуванні патології опорно-рухової системи (огляд літератури) / О. С. Вирва, Н. О. Ашукіна // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 2018. — № 1 (610). — С. 117–124. — DOI: 10.15674/0030-598720181117-124.
5. Use of intraarticular hyaluronic acid in the management of knee osteoarthritis in clinical practice / C. Cooper, F. Rannou, P. Richette // *Arthritis Care & Research*. — 2017. — Vol. 69 (9). — P. 1287–1296. — DOI: 10.1002/acr.23204.
6. Severe acute localized reactions following intra-articular hyaluronic acid injections in knee osteoarthritis / R. L. Ong, M. Runa, Z. Xiao [et al.] // *Cartilage*. — 2020. — Vol. 17. — P. 1–13. — DOI: 10.1177/1947603520905113.
7. The association between different molecular weights of hyaluronic acid and CHAD, HIF-1 $\alpha$ , COL2A1 expression in chondrocyte cultures / D. Sirin, N. Kaplan, I. Yilmaz [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. — 2018. — Vol. 15 (5). — P. 4205–4212. — DOI: 10.3892/etm.2018.5943.
8. Камышников В. С. *Справочник по клинико-биохими-*

- ческим исследованиям в лабораторной диагностике / В. С. Камышников. М. : Медпресс-информ, 2009. — 896 с.
9. Морозенко Д. В. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у сучасній клінічній та експериментальній медицині / Д. В. Морозенко, Ф. С. Леонтьєва // Молодий вчений. — 2016. — № 2 (29). — P. 168–172.
  10. Petrie A. *Medical Statistics at a Glance* / A. Petrie, C. Sabin. — 4<sup>th</sup> Edition. — Wiley-Blackwell, 2019. — 208 p.
  11. Марущак О. П. Діагностика ранньої перипротезної інфекції після ендопротезування колінного та кульшового суглобів (клінічне дослідження) : дис. ... канд. мед. наук / О. П. Марущак. — Харків, 2019. — 201 с.
  12. Вміст цитокінів у сироватці крові на остеоартроз / В. А. Філіпенко, Ф. С. Леонтьєва, Д. В. Морозенко, І. В. Корж // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2012. — № 3. — С. 52–55. — DOI: 10.15674/0030-59872012352-55.
  13. Efficacy of intraarticular hyaluronic acid in patients with osteoarthritis — a prospective clinical trial / O. Miltner, U. Schneider, C. H. Siebert [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage*. — 2002. — Vol. 10 (9). — P. 680–686. — DOI: 10.1053/joca.2002.0815.
  14. Petrella R. J. prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee / R. J. Petrella, M. Petrella // *The Journal of Rheumatology*. — 2006. — Vol. 33. — P. 951–956.
  15. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis — meta-analysis / R. Bannuru, N. Natov, U. Dasi [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2011. — Vol. 19 (6). — P. 611–619. — DOI: 10.1016/j.joca.2010.09.014.
  16. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis / A. W. Rutjes, P. Juni, B. R. da Costa [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. — 2012. — Vol. 157. — P. 180–191. — DOI: 10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473.
  17. Hyaluronate improves pain, physical function and balance in the geriatric osteoarthritic knee: a 6-month follow-up study using clinical tests / S. Sun, C. Hsu, C. Hwang [et al.] // *Osteoarthritis & Cartilage*. — 2006. — Vol. 14 (7). — P. 696–701. — DOI: 10.1016/j.joca.2006.01.010.
  18. Comparison of two different molecular weight intra-articular injections of hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis / I. Gigis, E. Fotiadis, A. Nenopoulos [et al.] // *Hippokratia*. — 2016. — Vol. 20 (1). — P. 26–31.
  19. Intra-articular hyaluronic Acid as treatment in elderly and middle-aged patients with knee osteoarthritis / D. Ucar, D. Dıraçoglu, T. Suleyman, N. Capan // *The Open Rheumatology Journal*. — 2013. — Vol. 7 (1). — P. 38–41. — DOI: 10.2174/1874312901307010038.

Статья поступила в редакцию 04.05.2020

---

## THE INFLUENCE OF DIFFERENT CONCENTRATION OF proFLEX® INTRA ON CLINICAL PROGRESSION AND DYNAMICS OF LABORATORY TEST VALUES IN DIFFERENT AGE PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHROSIS

S. Ye. Bondarenko<sup>1</sup>, F. S. Leontyeva<sup>1</sup>, D. V. Morozenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

<sup>2</sup> National University of Pharmacy, Kharkiv. Ukraine

✉ Stanislav Bondarenko, Doctor of Traumatology and Orthopaedics: bondarenke@gmail.com

✉ Frieda Leontyeva, PhD in Biol. Sci.: alwisia@i.ua

✉ Dmytro Morozenko: Doctor of Veter. Sci.: d.moroz.vet@gmail.com