

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВНУТРИСУСТАВНЫХ ИНЪЕКЦИЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В СОЧЕТАНИИ С ПОЛИНУКЛЕОТИДОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА

Seihee Yoon, MD, Jung Joong Kang, MD, Jungin Kim, MD,
Seunghun Park, MD, Jong Moon Kim, MD, PhD

Ann Rehabil Med 2019;43(2):204-214
pISSN: 2234-0645 · eISSN: 2234-0653
<https://doi.org/10.5535/arm.2019.43.2.204>

Кафедра реабилитационной медицины, больница Университета Конкук
в Чунджу, Медицинский факультет Университета Конкук, Чунджу, Корея

Получено 27 июля 2018 г.; Принято 25 октября 2018 г.

Автор, ответственный за переписку: Чон Мун Ким

Кафедра реабилитационной медицины, больница Университета Конкук в Чунджу, Медицинский факультет Университета Конкук, 82 Гугвон-даэро, Чунджу 27376, Южная Корея. Тел.: +82-43-840-8890, факс: +82-43-840-8968, электронная почта: rmjmk@kku.ac.kr

ORCID: Сихи Юн (<http://orcid.org/0000-0002-2153-666X>); Jung Joong Kang (<http://orcid.org/0000-0003-2726-7824>); Чжен Ким (<http://orcid.org/0000-0003-2999-3264>); Seunghun Park (<http://orcid.org/0000-0002-3008-5768>); Хонг Мун Ким (<http://orcid.org/0000-0003-0702-4243>).

(cc) Эта статья находится в открытом доступе и распространяется на условиях некоммерческой лицензии Creative Commons «С указанием авторства» (<http://creativecommons.org/>), разрешающей неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение в любой среде при надлежащем цитировании оригинальной работы.

Авторская медицина © 2019 Кореяская академия реабилитационной медицины

Цель

Оценить клиническую эффективность и безопасность внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты (ГК) в комбинации с полидезоксирибонуклеотидом (ПДРН) у пациентов с остеоартритом коленного сустава по сравнению с введением только ГК.

Методы

Текущее одноцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование было проведено с участием 36 пациентов с остеоартритом коленного сустава в нашем медицинском учреждении. Все подходящие по критериям отбора пациенты ($n = 30$) были поровну распределены по двум группам лечения (испытательная группа «ГК + ПДРН» и контрольная группа «ГК»). Для оценки эффективности пациентов оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индексу остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастера (WOMAC) и шкале Общества патологии коленного сустава (KSS), которые использовались в качестве показателей эффективности. Мы отслеживали зависящие от времени изменения показателей эффективности на исходном уровне, а также через 1, 3 и 6 месяцев. Впоследствии мы сравнили различия в изменениях этих показателей через 6 месяцев от исходного уровня между двумя группами. Кроме того, мы оценивали безопасность по таким критериям, как частота развития нежелательных явлений, возникающих на фоне лечения (НЯВЛ), нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и любых других осложнений, служащих показателями безопасности.

Результаты

Были выявлены статистически значимые различия в изменениях показателей ВАШ, показателей WOMAC во всех доменах, кроме «Скованность», общих показателей WOMAC и показателей KSS во всех доменах через 6 месяцев от исходного уровня между двумя группами ($p < 0,05$). В нашей серии не было зарегистрировано НЯВЛ, НЛР и любых других осложнений.

Вывод

Внутрисуставные инъекции ГК в сочетании с ПДРН можно рассматривать в качестве аль-

тернативного метода лечения остеоартрита коленного сустава, однако для того, чтобы подтвердить потенциальную эффективность предлагаемой комбинации, необходимы дальнейшие крупномасштабные и многоцентровые исследования.

Ключевые слова

Остеоартрит коленного сустава, внутрисуставные инъекции, гиалуроновая кислота, полидезоксирибонуклеотиды

Введение

Остеоартроз, или остеоартрит (ОА), является наиболее распространенной формой суставного заболевания, поражающего в основном тазобедренные и коленные суставы, а также суставы кистей и голеностоп [1]. При ОА повышается риск развития различных осложнений, инвалидизации и функциональных нарушений [2]. По статистике, во всем мире ОА страдает 151 миллион человек. Симптомная форма ОА коленного сустава стала наиболее распространенной формой ОА у пожилых людей в возрасте 65 лет и старше [3-5]. Кроме того, ОА значительно повышает нагрузку на систему здравоохранения [6].

Существуют различные методы лечения пациентов с ОА. Предпринимались попытки проведения внутрисуставных инъекций кортикостероидов, применения анальгетиков, противовоспалительных препаратов, полимеризованного коллагена и антицитокиновых препаратов или гиалуроновой кислоты (ГК), называемых добавками, улучшающими вязкость (вискосупплементарная терапия), с целью усиления местных эффектов и уменьшения выраженности системных побочных эффектов [7].

ГК является препаратом медленного действия для лечения симптомной формы ОА. В литературе опубликованы работы, подтверждающие его умеренную эффективность в отношении боли при ОА коленного сустава [8]. Согласно мета-анализу ранее опубликованных исследований этой серии, ГК продемонстрировала

превосходную эффективность в облегчении боли по сравнению с плацебо-контролируемой группой [9,10]. Более того, недавно были предприняты попытки повысить эффективность ГК и снизить ее цитотоксичность [11,12]. Кроме того, изучалось ее комбинированное применение с противовоспалительными препаратами [13].

На сегодняшний день для лечения пациентов с ОА коленного сустава используются полимерные молекулы ДНК, такие как полидезоксирибонуклеотиды (ПДРН) и полинуклеотиды (ПН). Zazgyva с соавт. [14] в своей работе показали, что инъекции ПН эффективны при лечении пациентов с симптомным ОА коленного сустава. Кроме того, в двух клинических исследованиях оценивалась эффективность ПН и ПН в сочетании с ГК по сравнению с монотерапией ГК [15,16]. ПДРН эффективны при лечении пациентов с подошвенным фасциитом, пояснично-крестцовой радикулопатией и тендинопатией надостной мышцы. Кроме того, сообщалось, что ПДРН эффективны при ревматоидном артрите на животных моделях [17-20]. В отличие от НПВП, ПДРН оказывают противовоспалительное действие без метаболических побочных эффектов, что делает их возможной альтернативой стероидам для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата. Согласно обзору литературы, исследований, сравнивающих эффективность ПДРН в сочетании с ГК с эффективностью монотерапии ГК у пациентов с ОА коленного сустава, довольно мало.

Основываясь на имеющихся данных, мы провели настоящее исследование для оценки эффективности и безопасности внутрисуставного введения ГК в сочетании с ПДРН по сравнению с применением монотерапии ГК у пациентов с ОА коленного сустава.

Материалы и методы

Исследуемая популяция и условия

Для текущего одноцентрового проспективного рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования критерии включения

были следующими: (1) мужчины или женщины в возрасте 50 лет и старше; (2) пациенты со стойким наличием боли в коленных суставах более 2 мес; (3) пациенты с рентгенологическими признаками, такими как образование остеофитов, сужение суставной щели и уплощение головки бедренной кости, которые указывают на степень II или III по Келлгрэну-Лоуренсу (КЛ). Критерии исключения для текущего исследования были следующими: (1) пациенты с наличием в анамнезе любого лечения, которое может повлиять на результаты текущего исследования (например, операции, включая эндопротезирование коленного сустава, фармакологическое лечение, инъекции ГК, физиотерапию и ЛФК); (2) пациенты с другими сопутствующими заболеваниями, которые могут повлиять на результаты текущего исследования; (3) пациенты, получившие инъекции стероидов; (4) пациенты с травмой или переломом коленного сустава в анамнезе; (5) пациенты с повышенной чувствительностью к исследуемым препаратам; (6) пациенты, которые, по нашему мнению, не подходили для участия в исследовании.

Текущее исследование было одобрено Институциональным наблюдательным советом больницы Чхунджу Университета Конкук (№ 2017-06-016). Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании. Настоящее исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Обоснование оценки размера выборки

Объем выборки оценивали по уменьшению изменений оценки по ВАШ. Подразумевалось, что никакого взаимодействия между двумя методами лечения не произойдет. Следовательно, мы рассчитали размер выборки путем сравнения двух средних значений со стандартным отклонением 90 [21]. Принимая во внимание уровень значимости 5%, статистическую мощность 90% и частоту исключения из исследования 20%, размер выборки по нашим расчетам должен был составить 15 человек на группу.

Протокол лечения

В общей сложности 30 зарегистрированных пациентов были рандомизированы в две груп-

пы с использованием рандомизации методом переставленных блоков. Пациентам группы лечения (n=15) и контрольной группы (n=15) внутрисуставно вводили ГК (1%) в сочетании с ПДРН (Placentex Inj.; Mastelli srl, Сан-Ремо, Италия) и отдельно ГК. Для инъекций применялась игла 21G. Лечение проводили один раз в неделю (всего три раза).

Для внутрисуставных инъекций исследуемых препаратов область колена полностью дезинфицировали раствором бетадина, а затем колено полностью разгибали. Далее надколенник отодвигали вверх и смещали в сторону. Затем вводилась игла, в поперечном направлении между суставной поверхностью и пателлофemorальным сочленением в середине надколенника. Внутрисуставные инъекции исследуемых препаратов проводились через верхнелатеральный надколенниковый доступ опытным врачом в асептических условиях в соответствии со стандартными рекомендациями по внутрисуставным инъекциям. В группе лечения после внутрисуставного введения ПДРН последовало введение ГК без смены игл. В обеих группах мы использовали внутрисуставную инъекцию исследуемых препаратов с сохранением маскировки кодов лечения. До этого выполняли артроцентез для предотвращения выпота в коленном суставе, а также для подтверждения правильности размещения иглы в коленном суставе [22].

Для анализа синовиальной жидкости в стерильных условиях удаляли избыток жидкости и отбирали аликвоту приблизительно в объеме 6 мл. Изменений прозрачности, цвета и вязкости синовиальной жидкости не наблюдалось.

Оценка пациентов и используемые критерии

Состояние пациентов оценивали соавторы, не участвовавшие в выполнении инъекций исследуемого препарата. Пациентов оценивали по эффективности и безопасности в начале исследования, а затем через 1, 3 и 6 месяцев. Пациентов оценивали по уровню боли с помощью шкалы ВАШ. Кроме того, пациентов попросили ответить на анкету, которую они заполняли самостоятельно, используя индекс

остеоартроза Университетов Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC) и шкалу общества патологии коленного сустава (KSS).

Методы оценки

ВАШ

ВАШ представляет собой прямую линию с конечными точками, указывающими крайние пределы («полное отсутствие боли» и «максимально выраженная боль, которую только можно представить»). Для оценки боли пациентов просили отметить уровень боли на линии между двумя конечными точками. Соответственно, их уровень боли определялся как расстояние от точки, указывающей на «полное отсутствие боли» [23].

WOMAC

WOMAC представляет собой анкету для самостоятельного заполнения, состоящую из 24 вопросов, разделенных на три подшкалы (боль, скованность и физическая функция). В текущем исследовании мы использовали формат 5-балльной шкалы Лайкерта: «нет» (0), «легкая» (1), «умеренная» (2), «тяжелая» (3) и «крайне выраженная» (4). Баллы по каждой подшкале определялись путем суммирования баллов по компонентам каждой подшкалы — возможный диапазон баллов: боль (0–20), скованность (0–8) и физическая функция (0–68). Окончательные общие баллы (возможный диапазон баллов от 0 до 96) определялись путем суммирования баллов по каждой подшкале [24]. В настоящем исследовании мы использовали корейскую версию WOMAC, надежность и валидность которой описаны в литературе [25] (Приложение 1).

KSS

KSS сочетает в себе субъективную и объективную информацию и отличает оценку коленного сустава (боль, стабильность и диапазон движений) от функциональной оценки пациента (способность ходить и подниматься и спускаться по лестнице) [26]. Однако в текущем исследовании мы использовали корейскую версию KSS 2011 года, которая состояла из четырех подшкал: (А) объективные оценки колена (7 пунктов, 100 баллов); (В) оценка симптомов (3 пункта, 25 баллов); (С) оценки

удовлетворенности пациентов (5 пунктов, 40 баллов); (D) показатели функциональной активности (19 пунктов, 100 баллов). Надежность и валидность корейской версии KSS 2011 года описаны в литературе [27,28] (Приложение 2).

Показатели эффективности и оценка результатов

Для оценки эффективности пациентов оценивали по шкалам ВАШ, WOMAC и KSS, все из которых служили мерой эффективности. Мы отслеживали зависящие от времени изменения показателей эффективности на исходном уровне, а также через 1, 3 и 6 месяцев. Впоследствии мы сравнили различия в изменениях этих показателей через 6 месяцев от исходного уровня между двумя группами. Кроме того, мы провели анализ в зависимости от назначенного лечения (ИТТ).

Популяция ИТТ включает всех пациентов, которым был присвоен номер рандомизации после включения в текущее исследование. Мы исключили следующие группы пациентов: (1) пациенты, которые были включены в текущее исследование, даже если они не соответствовали критериям включения/исключения во время скринингового визита; (2) пациенты, которые были включены в текущее исследование, но не проходили лечение; (3) пациенты, которые были включены в текущее исследование, но не подвергались анализу эффективности.

Показатели безопасности и оценка

Безопасность мы оценивали по таким критериям, как частота развития нежелательных явлений, возникающих на фоне лечения (НЯВЛ), нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и любых других осложнений, служащих показателями безопасности.

Статистический анализ

Данные выражены как среднее ± стандартное отклонение. Статистический анализ был выполнен с использованием SPSS версии 18.0 для Windows (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Мы сравнили различия в изменениях показателей эффективности через 6 месяцев по сравнению с исходным уровнем между двумя группами, используя t-критерий Стью-

дента. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Baseline screening (n=36)	Базовый скрининг (n=36)
Other treatments that might affect the results of the current study (n=3) Steroid therapy (n=2) Trauma or injury to the knee joint (n=1) Excluded cases (n=6)	Другие методы лечения, которые могут повлиять на результаты текущего исследования (n=3) Терапия стероидами (n=2) Травма или повреждение коленного сустава (n=1) Исключенные случаи (n=6)
Randomization (n=30)	Рандомизация (n=30)
Study treatments (n=30)	Исследуемые методы лечения (n=30)
Trial group (n=15)	Опытная группа (n=15)
Control group (n=15)	Контрольная группа (n=15)
Loss of follow-up (n=1)	Утрата связи для последующего наблюдения (n=1)
Intent-to-treat set (n=14) Safety set (n=14)	Популяция ИТТ (n=14) Популяция для оценки безопасности (n=14)
Intent-to-treat set (n=15) Safety set (n=15)	Популяция ИТТ (n=15) Популяция для оценки безопасности (n=15)

Рис. 1. Схема исследования В общей сложности 30 зарегистрированных пациентов были рандомизированы в две группы лечения. За исключением одного случая потери для последующего наблюдения в контрольной группе, остальные 29 пациентов завершили все исследование.

Результаты

Исходные характеристики пациентов

Из 36 набранных пациентов в общей сложности 30 пациентов соответствовали критериям включения/исключения и были рандомизированы в две группы лечения. Однако в контрольной группе был один случай потери для последующего наблюдения. Таким образом, 15 пациентов основной группы и 14 пациентов контрольной группы полностью завершили исследование.

Наша клиническая серия пациентов состояла из 13 мужчин и 16 женщин со средним возрастом $65,10 \pm 4,53$ года. Пациенты имели рост $160,14 \pm 8,73$ см, вес $65,45 \pm 10,78$ кг, ИМТ $25,45 \pm 3,15$ кг/м². По рентгенологическим данным было 20 с оценкой II степени по шкале К-Л и 9 пациентов с оценкой III степени. Исходные характеристики пациентов каждой группы представлены в таблице 1.

Зависимые от времени изменения в показателях результатов эффективности и результатах эффективности

Изменения показателей эффективности в динамике в каждой группе показаны в таблице 2. Наблюдались статистически значимые различия в изменениях показателей ВАШ через 6 месяцев по сравнению с исходным уровнем между двумя группами ($p=0,0001$). Кроме того, наблюдались статистически значимые различия в изменениях показателей WOMAC во всех областях, кроме «скованности», через 6 месяцев от исходного уровня между двумя группами ($p = 0,0001$ для боли, $p = 0,5731$ для скован-

ности и $p = 0,0001$ для физической функции). Кроме того, между двумя группами наблюдались статистически значимые различия в изменениях общего балла WOMAC через 6 месяцев по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,0001$).

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в каждой группе.

	Опытная группа (n=15)	Контрольная группа (n=14)	P-значение
Возраст (лет)	$65,33 \pm 4,78$	$64,86 \pm 4,45$	$>0,05$
Пол			
Мужской	7	6	
Женский	8	8	
Рост (см)	$160,40 \pm 8,98$	$159,86 \pm 8,78$	$>0,05$
Масса (кг)	$64,93 \pm 10,79$	$66,00 \pm 11,14$	$>0,05$
ИМТ (кг/м ²)	$25,18 \pm 3,19$	$25,74 \pm 3,20$	$>0,05$
Степень по шкале К-Л			-
I	11	9	
II	4	5	

Значения представлены как среднее \pm стандартное отклонение. ИМТ, индекс массы тела; К-Л, Келлгрэн-Лоуренс.

Таблица 2. Изменения показателей эффективности в динамике в каждой группе

	Опытная группа (n=15)				Контрольная группа (n=14)			
	Исходный уровень	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	Исходный уровень	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
ВАШ	$71,27 \pm 5,24$	$39,20 \pm 5,07$	$33,33 \pm 5,42$	$38,13 \pm 4,47$	$70,43 \pm 4,94$	$42,00 \pm 4,17$	$38,93 \pm 4,73$	$43,57 \pm 4,77$
WOMAC								
Боль	$13,60 \pm 1,68$	$7,47 \pm 2,07$	$6,40 \pm 1,55$	$7,73 \pm 1,98$	$13,14 \pm 1,96$	$7,86 \pm 2,35$	$8,21 \pm 2,04$	$9,64 \pm 2,10$
Скованность	$4,93 \pm 1,44$	$3,20 \pm 1,26$	$3,27 \pm 1,16$	$4,06 \pm 0,96$	$5,21 \pm 1,31$	$3,43 \pm 1,02$	$3,86 \pm 1,10$	$4,21 \pm 0,58$
Физическое функционирование	$35,87 \pm 5,77$	$20,13 \pm 4,53$	$22,20 \pm 4,87$	$22,86 \pm 4,21$	$34,79 \pm 6,04$	$21,57 \pm 5,67$	$23,36 \pm 4,94$	$24,93 \pm 4,34$
Всего	$54,40 \pm 7,58$	$30,80 \pm 5,40$	$31,86 \pm 5,37$	$34,67 \pm 4,91$	$53,14 \pm 8,55$	$32,86 \pm 6,92$	$35,43 \pm 6,58$	$38,79 \pm 5,22$
KSS								
Целевое колено	$33,67 \pm 5,50$	$37,00 \pm 7,27$	$36,67 \pm 7,24$	$34,33 \pm 6,23$	$32,86 \pm 7,77$	$37,50 \pm 8,72$	$36,79 \pm 7,99$	$34,28 \pm 8,29$
Симптом	$4,80 \pm 1,15$	$12,73 \pm 2,49$	$15,00 \pm 2,04$	$13,07 \pm 2,46$	$4,86 \pm 1,17$	$11,79 \pm 2,39$	$12,93 \pm 2,40$	$10,79 \pm 1,80$
Удовлетворенность пациента	$13,87 \pm 5,21$	$27,73 \pm 3,99$	$28,53 \pm 3,34$	$25,87 \pm 4,75$	$12,29 \pm 4,76$	$26,43 \pm 2,38$	$27,43 \pm 3,72$	$25,14 \pm 6,69$
Функциональная активность	$52,67 \pm 10,50$	$74,40 \pm 9,22$	$73,27 \pm 10,08$	$69,53 \pm 9,80$	$53,57 \pm 12,31$	$74,64 \pm 10,46$	$71,07 \pm 11,12$	$67,50 \pm 9,35$
Всего	$105,00 \pm 19,41$	$151,87 \pm 18,34$	$153,47 \pm 17,61$	$142,80 \pm 16,38$	$103,57 \pm 24,11$	$150,36 \pm 19,38$	$148,21 \pm 20,50$	$137,71 \pm 21,79$

Значения представлены как среднее \pm стандартное отклонение. ВАШ, визуальная аналоговая шкала; WOMAC, индекс остеоартрита университетов Западного Онтарио и Макмастера; KSS, оценки Общества патологии коленного сустава.

Таблица 3. Конечные показатели клинической эффективности

	Опытная группа (n=15)			Контрольная группа (n=14)			P-значение
	Исходный уровень	6 месяцев	Δ	Исходный уровень	6 месяцев	Δ	
ВАШ	71,27±5,24	38,13±4,47	-33,14±0,77	70,43±4,94	43,57±4,77	-27,86±0,17	0,0001*
WOMAC							
Боль	13,60±1,68	7,73±1,98	-5,87±0,30	13,14±1,96	9,64±2,10	-3,5±0,14	0,0001*
Скованность	4,93±1,44	4,06±0,96	-0,87±0,48	5,21±1,31	4,21±0,58	-1,0±0,73	0,5731
Физическое функционирование	35,87±5,77	22,86±4,21	-13,01±1,56	34,79±6,04	24,93±4,34	-9,86±1,7	0,0001*
Всего	54,40±7,58	34,67±4,91	-19,73±2,61	53,14±8,55	38,79±5,22	-14,35±3,33	0,0001*
KSS							
Целевое колено	33,67±5,50	34,33±6,23	0,66±0,73	32,86±7,77	34,28±8,29	1,42±0,52	0,0034*
Удовлетворенность пациента	13,87±5,21	25,87±4,75	12,00±0,46	4,86±1,17	10,79±1,80	5,93±0,63	0,0001*
Симптом	4,80±1,15	13,07±2,46	8,27±1,31	12,29±4,76	25,14±6,69	12,85±1,93	0,0001*
Функциональная активность	52,67±10,50	69,53±9,80	16,86±0,7	53,57±12,31	67,50±9,35	13,93±2,96	0,0009*
Всего	105,00±19,41	142,80±16,38	37,8±3,03	103,57±24,11	137,71±21,79	34,14±2,32	0,0012*

Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение.

ВАШ, визуальная аналоговая шкала; WOMAC, индекс остеоартрита университетов Западного Онтарио и Макмастера; KSS, оценки Общества патологии коленного сустава.

* $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента.

Наблюдались статистически значимые различия в изменениях показателей KSS по всем доменам через 6 месяцев от исходного уровня между двумя группами ($p = 0,0034$ для объективных показателей коленного сустава, $p = 0,0001$ для показателей удовлетворенности пациентов, $p = 0,0001$ для показателей симптомов и $p = 0,0001$ для показателей удовлетворенности пациентов, $p = 0,0009$ для баллов функциональной активности). Кроме того, между двумя группами наблюдались статистически значимые различия в изменениях общего балла KSS через 6 месяцев по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,0012$) (таблица 3).

Результаты оценки безопасности

В нашей серии не было зарегистрировано НЯВЛ, НЛР и любых других осложнений.

Обсуждение

Таким образом, наши результаты показали статистически значимое улучшение по ВАШ, WOMAC, за исключением показателей «скованности» и KSS в группе лечения по сравнению с контрольной группой. Эти результаты свиде-

тельствуют о том, что у пациентов, получавших ГК в сочетании с ПДРН, показатели эффективности были статистически значимо выше по сравнению с группой монотерапии ГК. Таким образом, можно сделать вывод, что комбинация ПДРН с ГК повышала эффективность ГК при лечении пациентов с ОА коленного сустава. Как уже указывалось ранее, Dallari и соавт. [16] показали, что комбинация ПН (одной из полимерных молекул ДНК) с ГК повышает эффективность ГК при лечении ОА коленного сустава. В совокупности мы можем сделать вывод, что имеется достаточно доказательств того, что внутрисуставная инъекция ГК в сочетании с противовоспалительными препаратами, такими как ПДРН, потенциально может уменьшать выраженность боли у пациентов с ОА коленного сустава без заметных побочных эффектов по сравнению с монотерапией ГК [13].

К настоящему времени получено мало информации о влиянии ПДРН на усиление противовоспалительного действия ГК. На сегодняшний день такие эффекты были предположены в экспериментальных исследованиях, но не были подтверждены в клинических условиях. Bitto с соавт. [20] в своей работе показали, что ПДРН влияет

на уровне цитокинов, таких как высокоподвижная группа бокс-1 (HMGB-1), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-10 в хондроцитах человека. В хондроцитах человека после лечения ПДРН наблюдалось повышение уровней ИЛ-10. ИЛ-10 играет важную роль в ингибировании синтеза провоспалительных цитокинов в активированных макрофагах, Т-клетках и полиморфноядерных лейкоцитах, снижении синтеза матриксных металлопротеиназ (ММП), подавлении экспрессии главного комплекса гистосовместимости класса II и снижении пролиферации Th1-лимфоцитов. Следовательно, можно сделать вывод, что эффекты терапии ПДРН также могут возникать, по крайней мере частично, из-за повышения экспрессии ИЛ-10, который участвует в подавлении повышенной экспрессии ранних и поздних воспалительных факторов. Более того, согласно данным Генпеге и соавт. [29], после обработки ПДРН в хондроцитах продемонстрировано физиологическое отложение внеклеточных матриц, таких как агрекан и коллаген II типа, сопровождающееся ингибированием деградации протеогликанов в хрящевых эксплантатах. Кроме того, сообщалось о снижении уровней MMP-2 и -9 после лечения ПДРН. В целом, эти данные свидетельствуют о том, что влияние ПДРН на облегчение боли может быть обусловлено противовоспалительным действием.

В текущем исследовании мы также обнаружили, что внутрисуставные инъекции ПДРН в сочетании с ГК повышают эффективность ГК в улучшении функций коленного сустава; показатели физической функции WOMAC и функциональной активности KSS в группе лечения статистически значимо увеличились по сравнению с контрольной группой ($p=0,0001$ и $p=0,0009$ соответственно). Это наблюдение согласуется с результатами ранее опубликованного исследования, показывающего, что ПН, являющаяся одной из полимерных молекул ДНК, эффективно улучшала показатели KSS и WOMAC в сочетании с ГК по сравнению с монотерапией ГК при лечении ОА коленного сустава [16]. Поскольку другие методы лечения, такие как фармакологические методы лечения, физиотерапия, ЛФК и эндопротезирование, эффективно улучшают функции коленного сустава, мы, опираясь на полученные в этом ис-

следовании данные, предлагаем считать ПДРН в сочетании с ГК альтернативным методом лечения пациентов с ОА коленного сустава.

Таким образом, наши результаты показывают, что внутрисуставные инъекции ГК в сочетании с ПДРН могут повышать эффективности монотерапии ГК при лечении ОА коленного сустава. Однако неизвестно, в какой степени наши данные можно экстраполировать на общую практику, поскольку мы оценивали небольшое количество пациентов, которые проходили лечение в одном неспециализированном медицинском учреждении. По-видимому, мы не могли полностью исключить возможность систематической ошибки отбора. В будущем для подтверждения наших результатов необходимы крупномасштабные и многоцентровые исследования.

Конфликт интересов

О потенциальном конфликте интересов, имеющем отношение к этой статье, не сообщалось.

Авторский вклад

Концептуализация: Ким Дж. М., Юн С. Методология: Ким Дж. М., Юн С. Формальный анализ: Ким Дж., Пак С. Администрация проекта: Кан Дж. Дж., Юн С. Визуализация: Пак С. Написание – первоначальный вариант: Юн С., Кан Дж. Дж. Написание – рецензирование и редактирование: Ким Дж. М., Юн С. Утверждение окончательной версии рукописи: все авторы.



flexotron.ru
chronotron.su

Ссылки

- Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull* 2013;105:185-99.
- Rosemann T, Laux G, Kuehle T. Osteoarthritis and functional disability: results of a cross sectional study among primary care patients in Germany. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:79.
- Bhatia D, Bejarano T, Novo M. Current interventions in the management of knee osteoarthritis. *J Pharm Bioallied Sci* 2013;5:30-8.
- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008;58:26-35.
- Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1. The disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000;133:635-46.
- Le TK, Montejano LB, Cao Z, Zhao Y, Ang D. Health care costs in US patients with and without a diagnosis of osteoarthritis. *J Pain Res* 2012;5:23-30.
- Iannitti T, Lodi D, Palmieri B. Intra-articular injections for the treatment of osteoarthritis: focus on the clinical use of hyaluronic acid. *Drugs R D* 2011;11:13- 27.
- Chard J, Dieppe P. Update: treatment of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47:686-90.
- Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1704-11.
- Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD005321.
- Hashizume M, Mihara M. Desirable effect of combination therapy with high molecular weight hyaluronate and NSAIDs on MMP production. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:1513-8.
- Onur TS, Sitron CS, Dang A. Co-administration of hyaluronic acid with local anaesthetics shows lower cytotoxicity than local anaesthetic treatment alone in bovine articular chondrocytes. *Bone Joint Res* 2013;2: 270-5.
- Euppayo T, Punyapornwithaya V, Chomdej S, Ongchai S, Nganvongpanit K. Effects of hyaluronic acid combined with anti-inflammatory drugs compared with hyaluronic acid alone, in clinical trials and experiments in osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18:387.
- Zazgyva A, Gergely I, Russu OM, Roman C, Pop TS. Polynucleotides versus sodium hyaluronate in the local treatment of knee osteoarthritis. *Acta Medica Transilvanica* 2013;2:260-3.
- Vanelli R, Costa P, Rossi SM, Benazzo F. Efficacy of intra-articular polynucleotides in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;18: 901-7.
- Dallari D, Sabbioni G, Del Piccolo N, Carubbi C, Veronesi F, Torricelli P, 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* 2018 Apr 10 [Epub]. <http://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000569>.
- Kim JK, Chung JY. Effectiveness of polydeoxyribonucleotide injection versus normal saline injection for treatment of chronic plantar fasciitis: a prospective randomised clinical trial. *Int Orthop* 2015;39:1329-34.
- Kang KN, Kim TW, Koh JW, Oh HB, Mun JU, Seo MS, et al. Effect of transforaminal epidural polydeoxyribonucleotide injections on lumbosacral radiculopathy: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7174.
- Yoon YC, Lee DH, Lee MY, Yoon SH. Polydeoxyribonucleotide injection in the treatment of chronic supraspinatus tendinopathy: a case-controlled, retrospective, comparative study with 6-month follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* 2017;98:874-80.
- Bitto A, Polito F, Irrera N, D'Ascola A, Avenoso A, Nastasi G, et al. Polydeoxyribonucleotide reduces cytokine production and the severity of collagen-induced arthritis by stimulation of adenosine A(2A) receptor. *Arthritis Rheum* 2011;63:3364-71.
- Dougados M, Leclaire P, van der Heijde D, Bloch DA, Bellamy N, Altman RD. Response criteria for clinical trials on osteoarthritis of the knee and hip: a report of the Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical Trials response criteria initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:395-403.
- Lee JK, Lee BY, Shin WY, An MJ, Jung KI, Yoon SR. Effect of extracorporeal shockwave therapy versus intraarticular injections of hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis. *Ann Rehabil Med* 2017;41: 828-35.
- Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J* 2006;15 Suppl 1:S17-24.
- Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833-40.
- Bae SC, Lee HS, Yun HR, Kim TH, Yoo DH, Kim SY. Cross-cultural adaptation and validation of Korean Western Ontario and McMaster Universities (WOM- AC) and Lequesne osteoarthritis indices for clinical research. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:746-50.
- Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res* 1989;(248):13-4.
- Scuderi GR, Bourne RB, Noble PC, Benjamin JB, Lonner JH, Scott WN. The new Knee Society Knee Scoring System. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:3-19.
- Kim SJ, Basur MS, Park CK, Chong S, Kang YG, Kim MJ, et al. Crosscultural adaptation and validation of the Korean version of the New Knee Society Knee Scoring System. *Clin Orthop Relat Res* 2017;475:1629- 39.
- Gennero L, Denysenko T, Calisti GF, Vercelli A, Vercelli CM, Amedeo S, et al. Protective effects of polydeoxyribonucleotides on cartilage degradation in experimental cultures. *Cell Biochem Funct* 2013;31:214-27.