

Результаты применения полиакриламидного геля Нолтрексин у пациентов с различной стадией гонартроза в амбулаторной практике



В. И. Кузнецов

В. И. Кузнецов

ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи № 15», Волгоград

РЕЗЮМЕ

Введение. Остеоартрит коленных суставов является наиболее распространенным заболеванием суставов, поражающим более 80% людей старше 55 лет. Приоритетным методом лечения гонартроза считается локальная инъекционная терапия с введением эндопротезов синовиальной жидкости на основе гиалуроновой кислоты, включенная во второй этап алгоритма ESCO 2019. Вязкоэластичные полиакриламидные гели для внутрисуставного введения с 2003 года также показали высокую эффективность при симптоматическом лечении ОА. С 2018 года активно применяется новый эндопротез синовиальной жидкости ПААГ третьего поколения Нолтрексин.

Цель исследования. Сравнение эффективности и безопасности применения вископротеза Нолтрексин с пероральным применением НПВП у пациентов с гонартрозом I–III стадии.

Материалы и методы. 40 пациентов с гонартрозом участвовали в сравнительном исследовании эффективности и безопасности инъекционной терапии Нолтрексином 4,0 мл № 2 (группа исследования, А) и перорального применения НПВП 200 мг в сутки (группа сравнения, В). НПВП принимали в группах А и В, срок терапии в обеих группах составлял 1 месяц. Результаты оценивали стандартными методами осмотра, включая измерение объема движений в суставе, и балльной оценкой физических признаков, тестами с ходьбой по лестнице и на расстояние, ВАШ, WOMAC, индекс Лекена.

Результаты. В группе А выявлено более значимое снижение боли по ВАШ до 15–20 мм при гонартрозе I–II стадии и до 25–30 мм при III стадии, снижение индекса Лекена до 1–2 и 3–4 баллов соответственно. В группе В с терапией по схеме, а далее – «по требованию» в течение 6 месяцев выявлено снижение ВАШ на 8–9-е сутки, через 6 месяцев наблюдения уровень боли при I–II стадии – не выше 20–25 мм, при III – не ниже 40–45 мм. Индекс Лекена снижался до 2 баллов при I–II стадии и до 6–7 баллов – при III. Данные WOMAC коррелировали с ВАШ.

Выводы. 1) Нолтрексин может использоваться как безопасный эндопротез синовиальной жидкости в виде локальной инъекционной терапии у пациентов с недостаточным эффектом от хондропротекторов и НПВП. 2) Нолтрексин рекомендуется использовать на всех стадиях остеоартроза, а также у коморбидных пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартрит, гонартроз, эндопротез синовиальной жидкости, Нолтрексин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Results of use of polyacrylamide gel Noltrexsin in patients with different grades of gonarthrosis in outpatient practice

V. I. Kuznetsov

Clinical Emergency Hospital No. 15, Volgograd, Russia

SUMMARY

Introduction. Osteoarthritis of the knee joints is the most common joint disease affecting more than 80% of people over 55 years of age. The priority method for the treatment of gonarthrosis is the use of local injection therapy with the introduction of synovial fluid endoprosthesis based on hyaluronic acid, included in the Second Step of the ESCO 2019 algorithm. Viscoelastic polyacrylamide gels for intra-articular administration since 2003 have also shown their high efficiency in the symptomatic OA treatment. Since 2018, the new 3rd generation PAAG endoprosthesis of synovial fluid, Noltrexsin, has been actively used.

Objective. To compare the efficacy and safety of Noltrexsin viscoprosthesis use with oral NSAIDs in patients with grade I–III of gonarthrosis.

Materials and methods. 40 patients with gonarthrosis participated in a comparative study of the efficacy and safety of injection therapy Noltrexsin 4.0 ml No. 2 (study group, A) and oral administration of NSAIDs 200 mg per day (comparison group, B). NSAIDs were taken in groups A and B, the duration of therapy in both groups was 1 month. The results were evaluated by standard examination methods, including measuring the range of motion in the joint and scoring of physical signs, tests with walking up the stairs and at a distance, VAS, WOMAC, Lequesne Index.

Results. In group A, a more significant reduction in pain according to VAS was revealed to 15–20 mm at the grade I–II of gonarthrosis and up to 25–30 mm in the grade III, a decrease in the Lequesne index to 1–2 and 3–4 points, respectively. In group B with a standard therapy, and then on-demand within 6 months, a decrease in VAS was revealed on the 8–9th day, and after 6 months the level of pain at the grade I–II did not exceed 20–25 mm, at the grade 3 it did not decrease below 40–45 mm. The Lequesne Index decreased to 2 points at the grade I–II and to 6–7 points at the grade III. Changes of WOMAC index correlated with VAS.

Conclusions. 1. Noltrexsin can be used as a safe endoprosthesis of synovial fluid in the form of local injection therapy in patients with insufficient effect of chondroprotectors and NSAIDs. 2. Noltrexsin is recommended for use at all stages of arthrosis, as well as in comorbid patients.

KEY WORDS: osteoarthritis, gonarthrosis, synovial fluid endoprosthesis, Noltrexsin.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Введение

Общие сведения

Остеоартроз (ОА) относится к гетерогенной группе заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща и субхондральной кости [7–10, 18, 20].

ОА с поражением коленных суставов (гонартроз) различной этиологии является наиболее распространенным заболеванием суставов, поражающим более 80% людей старше 55 лет [8]. В нашей стране ОА страдает около 15 миллионов человек. По данным статистики, в России распространенность ОА за последние годы возросла на 48%, а ежегодная первичная заболеваемость – более чем на 20%, что связано с глобальным

старением населения. Это заболевание встречается у каждого третьего пациента в возрасте от 45 до 64 лет и у 60–70% – старше 65 лет [5–9]. Остеоартроз является второй по частоте причиной инвалидизации после сердечно-сосудистых заболеваний и одной из основных причин хронического болевого синдрома и временной нетрудоспособности, значительно снижающих качество жизни пациентов [18]. В ближайшее время распространенность ОА будет неуклонно расти, что связано с увеличением продолжительности жизни населения и процентного соотношения лиц с ожирением в возрасте 60 лет и старше [18, 20].

Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с остеоартритом (ОА) предусматривают различные методы лечения, среди которых есть как фармакологические, так и нефармакологические, направленные преимущественно на уменьшение клинических проявлений болезни, коррекцию функциональной недостаточности суставов, ограничение прогрессирования заболевания и в конечном счете на улучшение качества жизни больных [20]. Лечение больных с ОА чаще проводится в амбулаторных условиях, за исключением случаев купирования выраженной боли, при неэффективности амбулаторной терапии или необходимости хирургического вмешательства [20, 22, 23]. Для консервативного лечения ОА чаще всего применяют как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС) внутрисуставно, так и препараты глюкозамина, хондроитина и средства для внутрисуставного введения, содержащие гиалуроновую кислоту (ГК), или препараты полиакриламидного геля (ПААГ). Разработка и внедрение в клиническую практику хондропротекторов существенно поменяли представления о технологиях лечения [7–9]. Среди этих средств центральное место занимает ГК для внутрисуставного введения, представляющая собой полисахаридный полимер.

Применение ГК при ОА

Приоритетным методом лечения гонартроза (ГА) считается использование локальной инъекционной терапии (ЛИТ) с введением эндопротезов синовиальной жидкости [6]. В мировой практике наиболее часто используют протезы суставной жидкости, содержащие ГК в концентрации 10 мг/мл [4, 6, 7]. Эффективность инъекций препаратов ГК, применяемых при ОА, прежде всего для купирования суставных болевых синдромов, – тема для дискуссий в медицинском мире [4]. По результатам экспертного консенсуса 2019 года на основании метааналитического обзора данных были обновлены международные рекомендации по лечению пациентов с ГА, коксартрозом и «полиартикулярным» ОА [5, 6]. Сформулированы базовый принцип и ключевые положения в пошаговом алгоритме терапии ГА, согласно которому на шаге 2 при неэффективности НПВП в купировании боли предложена внутрисуставная ЛИТ: ГКС при острой боли и воспалении либо инъекции ГК в случае менее выраженной боли, но при необходимости достижения более длительного эффекта [7–9]. Таким образом, эксперты утвердили обоснованность виско-supplementation на ранних этапах в алгоритме лечения ОА.

Средства, содержащие ГК, оказывают, по данным некоторых авторов [10–12], структурно-модифицирующее действие. Последнее позволяет более эффективно воздействовать на прогрессирование ОА и потенциально снизить

необходимость в эндопротезировании сустава [7–11]. Впервые применение препаратов ГК для лечения пациентов с ОА было предложено в 1942 году Т.А. Balazs, но только в 1970-х годах появились препараты ГК, пригодные для использования у человека. В 1998 году применение имплантатов ГК для внутрисуставного введения при ОА было одобрено Управлением по санитарному контролю за продуктами и медикаментами министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) [7, 11].

Кроме обеспечения вязкоупругих свойств синовиальной жидкости, ГК играет важную роль в поддержании структурных и функциональных характеристик суставного хряща. Систематические обзоры показали, что клинический эффект после внутрисуставного (в/с) введения гиалуронатов длится 5–13 недель [1–4]. В организме гиалуронаты расщепляются ферментами класса гиалуронидазы, при этом период их полураспада в суставе колеблется от нескольких дней до 3 недель [5, 6]. Некоторые клинические исследования продемонстрировали, что вискоsupplementation гиалуронатами увеличивает риск побочных эффектов [4, 7–13]. На фоне этого перспективным направлением становится вископротезирование, особенно при наличии противопоказаний к фармакотерапии и (или) хирургическому лечению ОА. Вископротезирование представляет собой замену синовиальной жидкости синтетическим лубрикантом, который по своим физическим характеристикам близок к нормальной синовиальной жидкости.

Применение ПААГ при ОА

С 2003 года российский производитель предложил оригинальный вариант решения проблемы вискоsupplementation и восстановления утраченных механических свойств синовиальной жидкости при ОА – синтетический препарат Нолтрекс™ [9]. Полиакриламидный эндопротез второго поколения Нолтрекс является хорошо известным медицинским изделием и уже 18 лет применяется в клинической практике в России, европейских странах, США и Канаде. За этот период проведено более миллиона внутрисуставных инъекций. Безопасность и эффективность Нолтрекса были доказаны в 11 клинических исследованиях [7–10, 14]. Известны другие вязкоэластичные полиакриламидные гели (ПААГ), которые также показали высокую эффективность при симптоматическом лечении ОА и исследованы в том числе в детском возрасте [8, 9].

Первые исследования Нолтрекса провели в МОНИКИ имени Н. Ф. Владимирского в 2000–2004 годах [8, 9, 14–17]. Исследователи проанализировали результаты лечения 50 пациентов с I–IV стадией ГА и длительностью заболевания менее 10 лет. Оценка результатов лечения проводилась через 7 дней, 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев после последней инъекции. Отмечено достоверное уменьшение боли как в покое, так и при активных движениях и ходьбе. Спустя 18 месяцев интенсивность болевого синдрома в покое и при движении, объем движений в суставе оставались достоверно менее выраженными, чем до введения эндопротеза. Было показано, что эффективность Нолтрекса мало зависела от индивидуальных характеристик пациентов (пол, возраст) и течения заболевания [30].

Долгосрочные эффективность и безопасность Нолтрекса были подтверждены в крупном многоцентровом проспек-

тивном контролируемом исследовании [8–10, 14, 15]. Из 527 включенных взрослых пациентов с ГА исследование завершили 408. Длительность исследования составила 104 недели. Препарат назначался курсом из трех еженедельных инъекций по 2,5 мл. Продолжительность эффекта составила более 52 недель, при невысоких стадиях – до 104 недель, что существенно дольше, чем продолжительность лечебного эффекта ГК. На конечном этапе показатели снизились, однако, несмотря на это, около 92 % пациентов отметили некоторый уровень удовлетворенности лечением, в том числе 80 % были удовлетворены или очень довольны. Исследование подтвердило хорошую переносимость и безопасность Нолтрекса: не было отмечено серьезных нежелательных явлений, а наиболее частым осложнением являлась артралгия (9,3 % пациентов) [9, 12, 15]. Эффективность, простота применения и высокая безопасность Нолтрекса отмечены и украинскими авторами: ни у одного из 67 пациентов с ГА не было зафиксировано побочных эффектов (воспаление, аллергические реакции) [11].

Казахский ревматолог Ж. Б. Агибаева на примере 20 человек показала, что введение Нолтрекса при ГА обеспечивало значительное улучшение клинических показателей. Так, суставной индекс снижался уже через 24 часа более чем в 1,5 раза, дальнейшая его динамика обеспечивала наилучший уровень среди всех групп обследованных. В качестве контроля было обследовано 13 больных ОА, которые получали соответствующее комплексное лечение без внутрисуставного введения лекарств. Автор пришла к выводу, что Нолтрекс обладает хорошим эффектом искусственной суставной смазки, уменьшает боль и хруст в суставах и не обладает побочным действием. У больных ОА II стадии достоверный эффект наступает после второй инъекции, при III стадии – после третьей инъекции [27–30].

Сравнительное контролируемое исследование было проведено в РУДН. 60 пациентов с гонартрозом были разделены на две равные группы. В обеих группах пациентам назначалась одинаковая терапия НПВС в течение 10 дней, в одной из групп проводили ЛИТ с курсовым введением Нолтрекса. Результаты оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) боли и индекса WOMAC. Длительность исследования составила 9 месяцев. В группе НПВС к концу исследования уровень боли повышался. В группе Нолтрекса отмечалось значительное купирование симптомов, через 3 месяца после лечения были зафиксированы достоверно более низкий уровень боли и улучшение функции [15].

Новая схема введения была изучена в ходе открытого многоцентрового клинического исследования на базе МОНИКИ имени М. Ф. Владимирского, МОГВВ и муниципальных больниц Московской области. 236 пациентам со II–IV стадией ГА однократно вводили Нолтрекс. Оценку проводили с использованием опросника Лекена. В результате исследования в большинстве случаев был получен стойкий клинический эффект, выразившийся в быстром (1–6 недель) улучшении двигательной активности пациентов, снижении или купировании болевого синдрома, существенном улучшении качества жизни пациентов. Через 24 недели после инъекции эффект не только не ослабевает, но в большинстве случаев закрепляется или становится чуть более выраженным. За счет большой продолжительности защитного действия достигается столь длительная разгрузка сустава и компенсирующих его функ-

цию мышц, что происходит восстановление изометрических и динамических возможностей нижних конечностей [15].

Имеющиеся отечественные и зарубежные данные клинических тестов на животных и клинических исследований показывают высокую эффективность и безопасность применения ПААГ в качестве эндопротеза синовиальной жидкости при ОА. ПААГ является стабильным биоинертным и биосовместимым соединением, не распадается на момеры, не вызывает каких-либо токсических или воспалительных реакций и не обладает сенсibilизирующим или мутагенным действием. ПААГ – синтетический материал, который не содержит компонентов биологического происхождения и, в отличие от ГК, практически не вызывает аллергических реакций. Тканевая реакция выражается транзиторной гиперплазией синовиоцитов и выселением в полость сустава макрофагов и синовиоцитов. Введение ПААГ не приводит к дистрофии суставных поверхностей. Использование эндопротеза на основе ПААГ дает быстрое снижение боли и улучшение функции сустава. Механизм действия связан со смазывающими свойствами эндопротезов, длительная разгрузка сустава способствует восстановлению возможностей конечностей, увеличение количества фагоцитов и синовиоцитов может стимулировать анаболический цитокиновый ответ [27, 29, 30]. В организме человека отсутствуют специфические ферменты, расщепляющие ПААГ. Благодаря этому срок действия эндопротеза на основе ПААГ в разы превышает срок действия ГК, что является неоспоримым преимуществом таких протезов синовиальной жидкости.

Информация об эндопротезе Нолтрексин

С 2018 года в клинической практике активно применяется новый эндопротез синовиальной жидкости ПААГ Нолтрексин (Noltrexsin, производитель – Bionoltra SA, Швейцария). Швейцарская компания Bionoltra участвует в научно-исследовательской деятельности и разработках медицинских изделий с 2008 года и инициирует создание новых формул, исследования и тестирование продукции. Bionoltra приобрела у компании «Научный центр „Биоформ“» (Россия) запатентованную формулу «материал – биополимер водосодержащий с ионами серебра стерильный „Аргиформ“», на основе которой производится медицинское изделие Нолтрекс. Совместно с европейскими специалистами компания разработала усовершенствованную инновационную технологию производства формулы на основе трехмерного полиакриламида. Нолтрексин является оригинальным биополимерным эндопротезом синовиальной жидкости третьего поколения.

По данным производителя, Нолтрексин является новым препаратом с доказанной высокой эффективностью, выраженной вискоасплементацией и высокой степенью биосовместимости. Нолтрексин на основе трехмерного полиакриламида со стабилизирующим pH-буфером и ионизированным серебром максимально эффективен при любой стадии остеоартрита, обеспечивает длительную механическую и биохимическую стабилизацию сустава и безопасен при введении в сустав и выведении из организма. Нолтрексин состоит из единой макромолекулы с более плотной сшивкой, что делает его более совершенным продуктом, для которого требуется меньшее число инъекций на курс лечения. Эндопротез имеет один из самых высоких показателей молекулярной массы – показатель M_r выше 14 МДа, и за счет высокой вязкости восстанавливает

нормальную биохимическую среду сустава. Повторный курс при его применении необходим спустя 9–24 месяца за счет высокой устойчивости ПААГ к ферментативному, оксидативному и гидролитическому расщеплению.

Особенности терапии ОА

Эффективность SYSADOA (симптоматических препаратов замедленного действия для лечения ОА) широко обсуждалась в медицинском сообществе многие годы, и до последнего времени отношение к ним существенно различалось в разных странах. В последнее время опубликованы многочисленные рекомендации по ведению больных ОА: EULAR [7, 8, 10], ACR [7, 8], OARSI [18]. ESCEO провело анализ предложений различных экспертных групп для создания консенсуса по ведению больных ОА [7, 8, 18]. В результате был создан алгоритм ведения ОА, в котором четко прослеживается осторожный подход к применению НПВП, подтверждается эффективность медленно действующих препаратов (хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата и гидрохлорида, диацереина, неомыляемых соединений масла авокадо и масла сои, а также внутрисуставного введения ГК).

Лечение ОА затрудняет наличие коморбидных состояний [15, 16, 30] у подавляющего большинства пациентов, 60 % которых имеют два и более сопутствующих заболевания [16, 30]. Ведущим симптомом при ОА является боль, поэтому необходима анальгетическая терапия. По заключению OARSI, именно наличие коморбидной патологии зачастую делает классическую терапию ОА неадекватной [15, 16]. По мнению экспертов OARSI, имеется умеренный риск неудачи терапии при наличии у пациента сахарного диабета, артериальной гипертензии, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, депрессии и ожирения, а также высокий риск при наличии в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений, инфаркта миокарда и почечной недостаточности [15–17]. В первую очередь эти заболевания являются факторами риска развития осложнений при использовании НПВП [15, 16].

В 2014 году ESCEO был предложен алгоритм ведения больных с ГА, отражающий последовательное применение основных методов терапии заболевания [18]. При продолжающемся болевом синдроме после применения ацетаминофена, симптоматических препаратов замедленного действия, локальных форм препаратов (шаг 1) и при противопоказаниях для приема НПВП эксперты предлагают рассматривать вопрос о применении внутрисуставного введения ГК и ГКС [18, 30]. Существует определенная обратная зависимость эффективности ЛИТ от рентгенологической стадии ОА, хотя можно наблюдать хорошие результаты и при IV стадии ГА [7, 10, 11].

Показания к внутрисуставному введению заменителей синовиальной жидкости:

- достоверный диагноз первичного или вторичного ГА (посттравматического, после удаления мениска, на фоне ортопедических аномалий);
- механический ритм боли (боль возникает в суставе преимущественно во время нагрузки и вечером после нагрузки);
- отсутствие признаков синовита (нет местной гипертермии, выпота в суставе);
- I–III рентгенологическая стадия ГА.

Наличие признаков синовита является относительным противопоказанием для введения эндопротезов на ос-

нове ГК или ПААГ [7, 11, 12, 14]. В этой ситуации показано обязательное купирование воспаления (например, внутрисуставное введение ГКС), а затем, при сохранении механического ритма боли при отсутствии признаков синовита, проведение курса инъекций эндопротеза. Введение эндопротеза на основе ПААГ рекомендуется начинать не ранее чем через 7–10 дней после купирования воспаления. При двустороннем ОА возможно проведение инъекций одновременно в оба сустава [11, 12].

В нашем исследовании мы впервые изучили свойства усовершенствованного медицинского изделия Нолтрексин при проведении вископротезирования в коленных суставах у пациентов с гонартрозом. В группу лечения входили пациенты в том числе с коморбидными состояниями, что должно продемонстрировать не только эффективность и безопасность самой локальной инъекционной терапии Нолтрексином при ОА, но также применимость такого лечения в будущем у пациентов, которые либо не имеют возможности получить стандартную терапию первого шага или первой части второго шага по алгоритму, либо имеют противопоказания к проведению эндопротезирования сустава.

Материалы и методы

Постмаркетинговое моноцентровое сравнительное обсервационное исследование проводилось с 2019 по 2021 год в поликлиническом отделении клинической больницы скорой медицинской помощи № 15 Волгограда. Авторы заявляют об отсутствии вовлеченности производителя Bionoltra в инициацию, разработку дизайна, формат проведения и обработку результатов данного исследования.

Целевой группой в исследовании были пациенты с идиопатическим одно- или двусторонним гонартрозом I–III стадии с рентгенологически верифицированным диагнозом соответствующей стадии (по классификации J. Kellgren, J. Lawrence; 1975). Общая длительность наблюдения – 12 месяцев, кратность визитов – на 30-й, 60-й, 180-й и 360-й день.

В исследование включались пациенты, ранее не получавшие лечение с применением полиакриламидного геля Нолтрексин или его аналогового предшественника Нолтрекс, а также НПВП в краткосрочном периоде непосредственно перед участием в исследовании. В группе исследования А у пациентов с ГА I–III стадии проводился курс локальной инъекционной терапии полиакриламидным гелем Нолтрексин 4,0 мл № 2 на фоне противовоспалительной терапии НПВП. Контрольная группа В получала только НПВП. Среди НПВП был выбран таблетированный препарат с активным веществом нимесулид в дозировке 100 мг, который применялся по стандартной схеме.

Основные критерии включения:

- желание и способность больного принять участие в исследовании;
- подписанное добровольное информированное согласие;
- рентгенологически верифицированный диагноз гонартроза I–III стадии с определением степени сужения суставной щели;
- боль при движении более 40 мм по ВАШ;
- отсутствие в анамнезе ЛИТ по поводу гонартроза с применением ПААГ Нолтрексин или Нолтрекс;

- прием стабильной дозы НПВП не менее чем за 2 недели до исследования;
- нормальные показатели клинического анализа крови (лейкоциты $\geq 4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин $\geq 120\text{--}150 \text{ г/л}$);
- нормальные биохимические показатели крови (креатинин $70\text{--}110 \text{ мкмоль/л}$ или клиренс креатинина $> 60 \text{ мл/мин}$; общий билирубин $\leq 1,5$ раза от верхней границы нормы (ВГН); АЛАТ, АСАТ, ЩФ $< 2,5$ раза ВГН);
- отсутствие кристаллов моноурата натрия в удаленной синовиальной жидкости при артроцентезе у пациентов с синовитом (поляризационная микроскопия);
- возраст от 50 до 82 лет;
- ожидаемая продолжительность жизни – 6 и более месяцев.

Для наблюдения допускались пациенты, имеющие артериальную гипертензию I–II стадии, ожирение с индексом массы тела (ИМТ) не более 35 (А. Quetelet, 1869), без признаков хронической почечной недостаточности и с показателями креатинина крови не более 110 мкмоль/л , показателями мочевой кислоты не более 360 мкмоль/л , имеющие в анамнезе язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, бронхиальную астму вне обострения.

Критерии не включения

Из сравнительного клинического наблюдения были исключены пациенты с индексом коморбидности 5 и более баллов (М.Е. Charlson, P. Pompei; 1987), перенесшие инсульт или инфаркт миокарда, принимающие варфарин, со злокачественными новообразованиями, состоящие на учете.

Так как, согласно инструкции производителя Bionotra, диабет является относительным противопоказанием, учитывая легкую уязвимость тканей при данном заболевании, пациентов, имеющих сахарный диабет, отбирали с особой осторожностью. Исключали больных с диабетическими осложнениями: декомпенсация метаболического обмена, нейротрофические поражения кожных покровов, острая периферическая нейропатия и декомпенсированная диабетическая ангиопатия.

Режимы лечения пациентов

Режим лекарственного лечения вне зависимости от группы. Подбор препаратов для лечения пациентов с ГА I–III стадии во всех группах наблюдения был составлен в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ОА с учетом возраста и коморбидности пациентов [6–12]. Все пациенты получали НПВП с действующим веществом нимесулид 100 мг/таб. в стандартной дозировке 200 мг в сутки в течение периода до 30 дней с последующим приемом «по требованию». Из препаратов для внутрисуставного введения группы ГКС при необходимости применялся стероид с действующим веществом бетаметазон $5 \text{ мг} / 2 \text{ мг/мл}$, который использовали для купирования асептического воспаления только при наличии синовита и при условии отсутствия язвенного анамнеза.

Режим лечения в контрольной группе В. Пациенты получали в качестве препарата сравнения только таблетированные НПВП (нимесулид) по схеме: 200 мг в сут-

ки в течение 14 дней с последующим снижением дозы до 100 мг в сутки в период от 14 дней до 1 месяца.

Режим лечения в группе исследования А. Пациенты получали НПВП по аналогичной схеме. Также они получали инъекционный курс внутрисуставного лечения с введением ПААГ Нолтрексин $2,0 \text{ мл}$ на шприц по схеме $4,0 \text{ мл}$ на инъекцию, всего две инъекции с интервалом 7 дней; анестезия 2 %-ным лидокаином $2,0 \text{ мл}$. Особенности анестезии описаны ниже.

Обоснование особенностей ЛИТ Нолтрексин в исследовании

Стандартная схема от производителя согласно инструкции по применению подразумевает до пяти инъекций объемом $2,0 \text{ мл}$, при этом общее количество инъекций на курс (суммарный объем эндопротеза) зависит от стадии ОА, типа сустава, его анатомических особенностей и наполнения ПААГ в процессе курсового введения. Однако в случае с коленным суставом допустимо единовременное введение двойного объема, то есть два шприца за процедуру.

В нашей практике мы придерживаемся принципа «чем меньше внутрисуставных инъекций в курсе лечения, тем выше безопасность процедур». Мы понимаем, что любой производитель максимально исключает риски по своей продукции и эндопротезы имеют идеальную стерилизацию, которая проверяется по внутренним стандартам качества. Тем более что в ПААГ Нолтрексин содержится ионизированное серебро, которое поддерживает стерильность эндопротеза при введении его в невоспаленный сустав. Несмотря на вышеперечисленное, нельзя быть уверенным в абсолютной стерильности любой инъекции, и вот почему. Дело в том, что любая инъекция несет потенциальный риск заноса кожного микророскута (который не всегда может быть стерильным) через просвет иглы. В этой связи, безусловно, соблюдая все правила асептических манипуляций, мы вдвое сокращаем общее количество вмешательств и применяем кратные внутрисуставные инъекции с двойным объемом эндопротеза.

Также мы применяем метод дробного введения анестетика. При проколе суставной капсулы в сухой сустав вводится стартовая порция анестетика в количестве $1/2$ общей дозы для манипуляции. Далее шприц с анестетиком отсоединяется от иглы, к ней подсоединяется шприц с эндопротезом, который вводится в полном объеме, после этого через ту же иглу вводится остальная половина дозы анестетика. Таким образом мы обеспечиваем не только равномерное распределение анестезирующего препарата в полости сустава с очень вязким эндопротезом, но также промываем иглу от остатков ПААГ, тем самым избегая потери эндопротеза в «мертвом» пространстве просвета иглы.

Оценка результатов

Для оценки эффективности лечения применяли различные взаимодополняющие методы обследования пациентов. Проводили традиционное физикальное обследование, которое дополняли цифровой и балльной оценкой параметров:

- объем коленных суставов определяли в средней трети с помощью сантиметровой ленты;
- объем движений в суставах измеряли с помощью гониометра;

- припухлость сустава оценивали в баллах (от 0 до 2, где 2 – максимальная припухлость);
- болезненность при пальпации по ходу суставной щели определяли в баллах (от 0 до 2).

Проводили тесты с ходьбой по лестнице и на расстоянии – определяли время ходьбы (в секундах), необходимое для преодоления 10 ступеней по лестнице, а также для прохождения дистанции 30 м по прямой. Уровень боли оценивали с помощью 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), применяли альгофункциональные индексы WOMAC и Лекена. Опросник качества жизни EQ-5D заполняли до начала лечения.

Сравнение полученных результатов проводили по следующим показателям: 1) выраженность боли в коленном суставе в покое и при движении по ВАШ через 1, 2, 6, 12 месяцев наблюдения; 2) функциональную активность по индексу WOMAC, суммарный индекс Лекена (тяжести гонартроза) – через 6–12 месяцев.

Результаты

В исследование были включены 40 пациентов с гонартрозом I–III стадии. Большую часть (80%) испытуемых составили женщины от 50 до 82 лет, в остальных случаях были мужчины в возрасте от 60 до 80 лет. Пациенты были равномерно распределены по двум группам с учетом степени ОА, клинических проявлений, пола и возраста, а также ИМТ (табл. 1).

Группа исследования А ($n = 20$) состояла из 12 пациентов с ГА I и II стадии и 8 пациентов – III стадии, практически аналогичное распределение пациентов по степени ГА было в контрольной группе В ($n = 20$). Все пациенты получали НПВП по схеме, пациенты группы А – Нолтрексин согласно протоколу. ГКС был назначен однократно всего 3 пациентам с реактивным синовитом из 16 больных с ГА III стадии, что составило менее 10% от общего числа пациентов в группах (табл. 2).

Исходный уровень боли по ВАШ 100 мм и индекс по опроснику EQ-5D в группах наблюдения были примерно одинаковы. Опросник EQ-5D также заполнялся с использованием шкалы 100 мм, однако согласно правилам оценки (в отличие от боли по ВАШ) 100 баллов – это наилучшее состояние здоровья, а 0 – наихудшее (табл. 3).

В группе А у всех 20 пациентов ЛИТ с введением Нолтрексина продемонстрировало достоверное и более значимое снижение боли по ВАШ до 15–20 мм при ГА I–II стадии и до 25–30 мм при III стадии, увеличение толерантности к нагрузке. Снижение индекса Лекена до 1–2 и 3–4 баллов соответственно (рис. 1, 2). Пациентам с ГА I–II стадии нимесулид был отменен на 8-е сутки, уровень боли по ВАШ через 6 месяцев не превышал 15–20 мм. Нимесулид пациенты при III стадии ГА продолжали принимать в дозе 200 мг в сутки в течение 14–17 дней с последующим переходом на прием «по требованию» в дозе от 100 до 200 мг в сутки в течение всего периода наблюдения (перед нагрузкой, после нагрузки). Уровень боли по ВАШ при III стадии ГА снижался на 14–17-й день и медленно подвергался регрессу с исходных значений 80–85 мм до 30–35 мм, уменьшилась частота рецидивов выраженного болевого синдрома и реактивного синовита.

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа А ($n = 20$)	Группа В ($n = 20$)	P
Возраст, годы, $M \pm s$	51–83 ($67 \pm 7,3$)	50–82 ($66 \pm 6,2$)	0,05
ИМТ, $кг/м^2$, $M \pm s$	30,0 \pm 5,02	27,3 \pm 6,03	0,09

Примечание: М – среднее значение; s – стандартное отклонение; p – t-критерий Стьюдента.

Таблица 2
Режимы лекарственной и ЛИТ Нолтрексин у пациентов с ГА I–III стадии

Лечение	Нимесулид р.о.	Потребность в НПВП через 1 месяц от начала исследования	Бетамета-зон внутрисуставно	Нолтрексин внутрисуставно
Группы				
Группа А (20)	+	6 пациентов	1	+
Группа В (20)	+	8 пациентов	2	–

Таблица 3
Исходный уровень боли по ВАШ и значение индекса EQ-5D ($p = 0,05$)

Стадия ОА	Группа лечения, оценка	I	II	III
Группа А	Боль по ВАШ	42,0 \pm 6,13	65,0 \pm 4,70	81,0 \pm 7,02
	EQ-5D	79,0 \pm 6,54	60,0 \pm 3,68	38,0 \pm 5,37
Группа В	Боль по ВАШ	44,0 \pm 7,25	68,0 \pm 3,57	85,0 \pm 4,78
	EQ-5D	80,0 \pm 7,11	59,0 \pm 4,52	35,0 \pm 3,17

Повторные курсы Нолтрексин (через 6 месяцев) потребовались четырем пациентам с двусторонним ГА III стадии.

В группе В (20 пациентов) терапия с применением нимесулида «по требованию» в течение 6 месяцев у 12 пациентов с ГА I–II стадии привела к снижению боли по ВАШ на 8–9-е сутки с последующим снижением дозы НПВП до 100 мг в день и отменой на 7–14-й день. Через 6 месяцев наблюдения уровень боли по визуально-аналоговой шкале у пациентов с I–II стадией гонартроза не превышал 20–25 мм, у пациентов с III стадией гонартроза уровень боли по визуально-аналоговой шкале не снижался менее 40–45 мм. Индекс Лекена, соответственно, снижался до 2 баллов при гонартрозе I–II стадии и до 6–7 баллов при гонартрозе III стадии (рис. 1, 2).

При оценке применяли опросник WOMAC LK с применением шкалы Ликерта (R. Likert, 1932) при ответе на каждый вопрос. При использовании такой модификации опросника интервалы значений по субшкалам составляют: для субшкалы боли WOMAC-A от 0 до 20, для субшкалы скованности WOMAC-B от 0 до 8, для субшкалы функциональности сустава WOMAC-C от 0 до 68. По всем 17 пунктам шкалы WOMAC за весь период наблюдения в течение 12 месяцев пациенты группы А отмечали более значимое и достоверное ($p < 0,05$) улучшение подвижности пораженных суставов (рис. 3). Выявлено достоверное снижение боли у пациентов с ГА I–II стадии ($p < 0,05$).

Повышение толерантности к нагрузке на конечности на фоне лечения наиболее значимым было у пациентов с I–II стадией гонартроза, а также в группе А при всех стадиях ГА. Так, в группе А, получавшей Нолтрексин и НПВП, при I–II стадии повышение толерантности было очень выраженным (+++), при III – выраженным (++). В группе В, получавшей только НПВП, повышение толерантности при I–II стадии было выраженным (++), при III – умеренным (+).

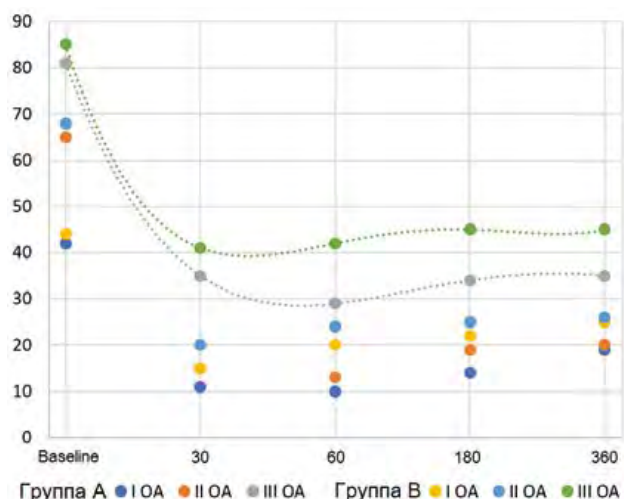


Рисунок 1. Динамика оценки боли по ВАШ в группах в течение 12 месяцев

Рецидивы реактивных синовитов, ассоциированных с увеличением нагрузки на суставы на фоне улучшения общего состояния здоровья, наблюдались только в трех случаях и только при III стадии ГА: в группе А зафиксирован один случай рецидива синовита, в группе В – два. Таким пациентам было назначено однократное внутрисуставное введение бетаметазона с последующим клиническим улучшением и достижением ремиссии. За весь период наблюдения не выявлено ни одного случая НПВП-индуцированной гастропатии, что подтверждает безопасность и целесообразность применения в качестве НПВП нимесулида в амбулаторной практике.

Обсуждение

Существующие многочисленные рекомендации по ведению больных OA коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей, разработанные ACR (American College of Rheumatology), EULAR (European League Against Rheumatism), OARSI (Osteoarthritis Research Society International), ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases), содержат данные об эффективности тех или иных методов лечения, безопасности и нежелательных реакциях, имеющие различные уровни доказательности. В 2019 году прежние

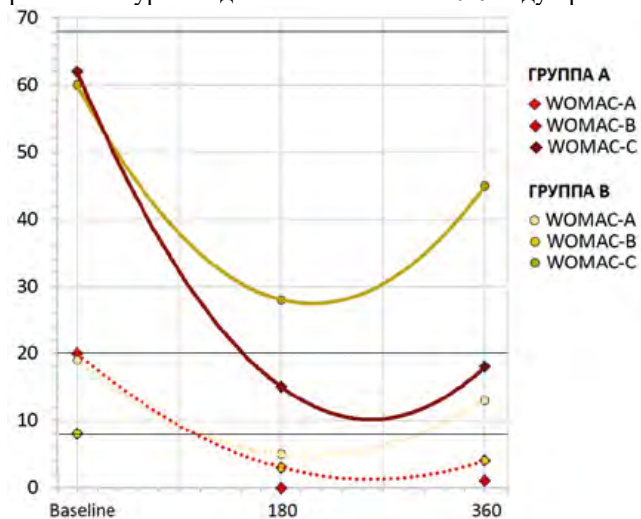


Рисунок 3. Динамика альгофункциональной оценки по опроснику WOMAC в группах в течение 12 месяцев

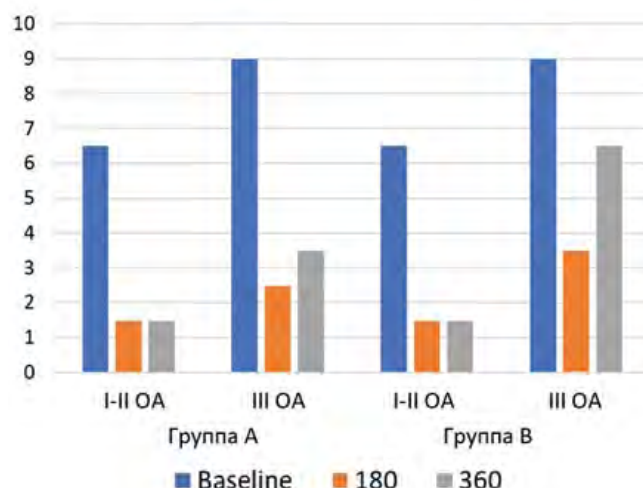


Рисунок 2. Динамика оценки индекса Лекена в группах в течение 12 месяцев

рекомендации были обновлены с использованием доказательной системы GRADE, новых систематических обзоров и метаанализов (ESCEO, OARSI) [7, 8, 18]. Метаанализы плацебо-контролируемых исследований SYSADOA доказали, что глюкозамин, хондроитина сульфат, диацереин, неомыляемые соединения масла авокадо и сои оказывают при OA положительное действие (от незначительного до умеренного) [22, 23]. ESCEO рекомендует использование этих препаратов для базисного лечения OA [7, 8, 21–23]. В частности, применение при OA кристаллического глюкозамина сульфата в нескольких исследованиях продолжительностью от 6 месяцев до 3 лет доказало его преимущество перед плацебо по влиянию на боль [21]. По эффективности это лечение соответствовало действию коротких курсов НПВП. Хондроитина сульфат обладает способностью замедлять прогрессирование OA, оказывает выраженное обезболивающее действие, хотя мнения исследователей по данному вопросу не всегда совпадают. Недавно опубликованное исследование показало его клинически значимое симптоматическое действие и способность эффективно замедлять прогрессирование структурных изменений хряща [23, 24].

Известно, что изменение свойств синовиальной жидкости (СЖ) играет большую роль (как механическую, так и патогенетическую) в развитии и прогрессировании OA. При OA снижаются эластичность и вязкость СЖ и, как следствие, ухудшается ее лубрикативная и протективная функция. ГК входит в состав СЖ и экстрацеллюлярного матрикса, она выполняет важную задачу в поддержании пластичности и эластичности суставного хряща, а также вязкости, эластичности и лубрикативных свойств СЖ, играет роль фильтра для продуктов деградации хряща, защищает болевые рецепторы на синовиальной мембране [20, 21, 23, 25–27]. У больных ГА уменьшаются концентрация и протяженность цепей ГК [27]. Это легло в основу гипотезы, согласно которой уменьшение вязкости СЖ может быть причиной боли при OA, и послужило предпосылкой для использования инъекций ГК и ПААГ в замещение СЖ [11, 18, 19]. Дальнейшие многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что эндопротезы СЖ не только улучшают ее смазывающие свойства, но и оказывают антикатаболическое и анаболическое действие, влияя на патогенетически значимые факторы при OA.

Введение вископротезов СЖ обеспечивает следующие эффекты:

1. влияние на матриксные протеогликаны, коллагены и гиаладгерины в синовиоцитах, хондроцитах и других клетках;
2. воздействие на регуляцию синтеза эндогенной ГК, протеогликанов и коллагенов; ингибирование экспрессии и функции энзимов, участвующих в деградации хряща; регуляция апоптоза; ингибирование воспалительного ответа;
3. подавление экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ-1 β и матриксной металлопротеиназы-3 (ММП) (стромелизин), которая участвует в деградации матриксных компонентов протеогликанов, ингибирует вызванную ИЛ-1 β стимуляцию продукции ММП-1, ММП-2 и ММП-13, возможно, через взаимодействие ГК с CD44 на хондроцитах;
4. подавление апоптоза хондроцитов и деградации хряща, по данным морфометрического анализа, предупреждение изменений содержания протеогликанов;
5. противовоспалительное действие: ингибирование миграции лейкоцитов, фагоцитоза лейкоцитами, пролиферации лимфоцитов, продукции простагландинов, предупреждение оксидативного повреждения и ингибирования противовоспалительных цитокинов; уменьшение числа активированных макрофагов и лимфоцитов в СЖ, уменьшение синовиальной эффузии у больных ОА [21–24, 26–29].

В нашей практике локальную инъекционную терапию с введением Нолтрексина мы проводили как при одностороннем поражении коленного сустава, так и при двустороннем поражении, при дегенеративном повреждении менисков, передней крестообразной связки, хондромалиции мыщелков. Встречались случаи комбинации одно- и двустороннего поражения коленных суставов, унilaterальный гонартроз с коксартрозом. Часть пациентов со II и III стадией коксартроза получали Нолтрексин по схеме 2,0 мл в неделю, всего две инъекции с хорошим результатом. Причем сразу после введения при условии УЗ-навигации и деликатного проведения процедуры мы осуществляем разработку объема движений в суставе максимально до нормы. С одной стороны, это позволяет выполнять анестезия 2 %-ным лидокаином 6 мл, с другой – Нолтрексин, который, попадая в щель сустава, сразу значительно снижает его ригидность. В этом случае выполняется не менее 15 движений в суставе в горизонтальной плоскости, пока пациент находится в положении лежа на боку.

Кроме того, часть пациентов, которые ранее в течение 10–20 лет наблюдения у ревматолога получали различные нестабилизированные и стабилизированные препараты ГК, но позже стали демонстрировать завершение периода благополучия на фоне терапии гиалуронатами (появились рецидивы синовитов, ассоциированных с нагрузкой), в настоящее время получают Нолтрексин. Наконец, немаловажную роль играет приверженность пациентов к ЛИТ у конкретного врача и доверие, которое они испытывают к специалисту.

На приеме у ревматологов часто встречаются диспластические коксартрозы на фоне дисплазии соединительной ткани – марфаноподобный синдром, синдром Элерса – Данло. Чаще всего это женщины в возрасте от 25

до 60 лет. Некоторым таким пациентам требуется эндопротезирование, при этом показанием является не только нарушение функции опоры и ходьбы, но и грубый характер морфологических изменений головки бедренной кости и вертлужной впадины, когда консервативно помочь пациенту становится уже невозможно.

Врач-интернист (ревматология – «королева внутренних болезней») чаще других коллег-терапевтов сталкивается с коморбидными, сложными, с клинической точки зрения, пациентами. Нередко такие пациенты длительно страдают ОА крупных синовиальных суставов и комбинацией внутренних заболеваний, на фоне которых развиваются реактивные синовиты. При этом они обладают таким перечнем коморбидности, который делает невозможным проведение эндопротезирования либо на момент наблюдения, либо пожизненно. Вот неполный список таких заболеваний: хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, хронические обструктивные бронхолегочные заболевания, хроническая ишемия мозга без острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе или с таковым, язвенная болезнь желудка и ДПК в анамнезе, колоректальный рак, рак яичников, рак молочной железы в анамнезе. Большую часть работы с такими пациентами, за исключением случаев острых состояний (нарушение ритма, ОНМК и др.), в качестве терапевта и кардиолога осуществляет врач-ревматолог на приеме в соответствии с клиническими рекомендациями.

Заключение

Медицинское изделие Нолтрексин для внутрисуставного введения при лечении ОА относится к вископротезам синовиальной жидкости на основе ПААГ третьего поколения со сверхвысокой вязкостью. По рекомендации ведущих специалистов Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова (ЦИТО) Минздрава РФ, препараты ПААГ следует применять при отсутствии достаточного обезболивающего эффекта пероральных хондропротекторов и НПВП. Учитывая выраженное анальгетическое действие и быстроту развития эффекта, у больных с интенсивной суставной болью можно использовать Нолтрексин и на более ранних этапах развития ОА.

Внутрисуставное введение препарата ПААГ Нолтрексин – это эффективный метод терапии ОА, прежде всего крупных суставов, дающий длительный симптом-модифицирующий эффект. Наличие у геля структурно-модифицирующих свойств не было подтверждено данными исследований, что является закономерным фактом, так как полиакриламидные гели являются инертными соединениями, но благодаря их высочайшей вязкости задача применения – осуществление защиты тканей сустава от ударного повреждения и при трении. Нолтрексин подходит для лечения ОА любого синовиального сустава. Для мелких суставов рекомендуется использовать уменьшенную дозировку – 2 мл или менее. Доза (объем) введения подбирается индивидуально и корректируется по мере достижения клинического эффекта.

Наконец, при проведении медико-экономического анализа у 60 больных, получавших либо стандартную терапию гонартроза (НПВП), либо инъекции ПААГ, выявлено достоверно значимое увеличение эффекта, оце-

ненного по индексам Лекена и WOMAC ($p < 0,0001$), с 1-го по 12-й месяц наблюдения без повышения стоимости лечения. Таким образом, включение полиакриламидного геля Нолтрексин в комплекс лечебных мероприятий при ОА позволяет существенно улучшить качество жизни пациентов на длительный период.

Выводы

1. Нолтрексин может использоваться как безопасный эндопротез синовиальной жидкости в виде локальной инъекционной терапии у пациентов с недостаточным эффектом от хондропротекторов и НПВП.
2. Нолтрексин рекомендуется использовать на всех стадиях остеоартроза, а также у коморбидных пациентов.
3. Полученные данные позволяют рекомендовать при I–III стадии ГА локальную терапию полиакриламидным гелем Нолтрексин в комбинации с коротким курсом нимесулида как преимущественный метод лечения в сравнении с назначением одного НПВП. Рекомендуется амбулаторно использовать выявленные преимущества и возможности локальной терапии Нолтрексином у пациентов с различной степенью гонартроза и различной степенью коморбидности. Необходимо продолжить наблюдение за группами больных остеоартрозом различной стадии для выработки более рациональных фармакологических и немедикаментозных стратегий с целью повышения качества жизни и улучшения состояния пациентов.

Список литературы / References

1. Богданович И.П. Внутрисуставное введение протезов синовиальной жидкости под контролем УЗИ. Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии: сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием. Гродно, 2020. С. 30–32. URL: http://www.grsmu.by/files/file/science/konferenciya/sbornik_rad_eco_med_24092020.pdf#page=30
2. Богданович И.П. Intra-articular introduction of synovial fluid prostheses under ultrasound control. Modern issues of radiation and environmental medicine, radiation diagnostics and therapy: a collection of materials of the Republican scientific and practical conference with international participation. Grodno, 2020. pp. 30–32.
3. Гурова Н.Е., Сумная Д.Б., Родина А.А., Кинзерский А.А., Кинзерский С.А. Лечение коксартроза и гонартроза протезами синовиальной жидкости. Научно-спортивный вестник Урала и Сибири. 2019. № 2 (22). С. 44–49.
4. Gurova N.E., Sumnaya D.B., Rodina A.A., Kinzersky A.A., Kinzersky S.A. Treatment of coxarthrosis and gonarthrosis with synovial fluid prostheses. Scientific and Sports Bulletin of the Ural and Siberia. 2019. No. 2 (22). pp. 44–49.
5. Даревич Е.Н. Есть повод гордиться. Opinion leader. 2017. № 3–1 (5). С. 56–60.
6. Darievich E.N. There is a reason to be proud. Opinion leader. 2017. No. 3–1 (5). pp. 56–60.
7. Даревич Е.Н. Лечение гонартроза: эффект есть. Opinion Leader. 2018. № 7. С. 78–82. URL: https://www.noltrex.ru/assets/media/publikacii/2018_ol_lechenie_arthroza_effekt_est.pdf
8. Darievich E.N. Treatment of gonarthrosis: there is an effect. Opinion Leader. 2018. No. 7. pp. 78–82.
9. Дианов С.В., Челябинова Н.А., Селин Д.А., Алимгомедов Ш.М. Комплексное консервативное лечение гонартроза. Актуальные вопросы современной медицины: материалы III Международной конференции Прикаспийских государств. 2018. С. 61–62.
10. Dianov S.V., Chelichakova N.A., Selin D.A., Alimagomedov Sh.M. Complex conservative treatment of gonarthrosis. Actual issues of modern medicine: materials of the III International Conference of the Caspian States. 2018. pp. 61–62.
11. Елисеева Л.Н., Карташова С.В., Бледнова А.Ю., Семизарова И.В. Преимущества использования протекторов синовиальной жидкости при гонартрозе. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019. Т. 3. № 11–2. С. 103–106. URL: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Preimushchestva_ishpolzovaniya_protectorov_sinovialnoy_gidkosti_pri_gonartraze/
12. Eliseeva L.N., Kartashova S.V., Blednova A.Yu., Semizarova I.V. Advantages of using synovial fluid protectors in gonarthrosis. Russian Medical Journal. Medical Review. 2019. Vol. 3. No. 11–2. pp. 103–106.
13. Загородный Н.В. Применение эндопротезов синовиальной жидкости на основе полиакриламидного гидрогеля при остеоартрозе. Opinion Leader. 2018. № 8. С. 84–93.
14. Zagorodny N.V. The use of synovial fluid endoprosthesis based on polyacrylamide hydrogel in osteoarthritis. Opinion Leader. 2018. No. 8. pp. 84–93.
15. Загородный Н.В., Карпович Н.И., Канаяев А.С., Карпович О.В., Скворцов Д.В., Абдулхабилов М.А., Хиджазин В.Х., Момбеков А.О., Ананьин Д.А. Комплексное лечение пациентов с гонартрозом. Opinion Leader. 2019. № 1 (19). С. 102–110. URL: <https://www.noltrex.ru/assets/media/publikacii/2019-kompleksnoe-lechenie-pacientov-s-gonartrazom.pdf>

- Zagorodny N.V., Karpovich N.I., Kanaev A.S., Karpovich O.V., Skvortsov D.V., Abdulkhabirov M.A., Hijazin V.Kh., Mombekov A.O., Ananyin D.A. Complex treatment of patients with gonarthrosis. Opinion Leader. 2019. No. 1 (19). pp. 102–110.
9. Загородный Н.В., Страхов М.А. Клиническое использование в лечении суставных болевых синдромов синтетического вископротеза Нолтрекс™. Opinion Leader. 2019. № 7–2 (25). С. 24–32. URL: <https://www.noltrex.ru/assets/media/publikacii/Strahov-A-1k-2kvn-3kvn-4kvn.pdf>
- Zagorodny N.V., Strakhov M.A. Clinical use of synthetic Noltrex™ viscoprosthesis in the treatment of joint pain syndromes. Opinion Leader. 2019. No. 7–2 (25). pp. 24–32.
10. Загородный Н.В., Скворцов Д.В., Карпович Н.И., Абдулхабилов М.А., Карпович О.В., Хиджазин В.Х., Момбеков А.О., Ананьин Д.А. Биомеханические показатели походки при внутрисуставном введении биогеля Нолтрекс™ у пациентов с тяжелой стадией гонартроза. Opinion Leader. 2019. № 1 (19). С. 94–100. URL: <https://www.noltrex.ru/assets/media/publikacii/2019-pokazateli-pokhodki-pri-vvedeniiblogella.pdf>
- Zagorodny N.V., Skvortsov D.V., Karpovich N.I., Abdulkhabirov M.A., Karpovich O.V., Hijazin V.Kh., Mombekov A.O., Ananyin D.A. Biomechanical gait parameters during intra-articular administration of Noltrex™ biogel in patients with severe gonarthrosis. Opinion Leader. 2019. No. 1 (19). pp. 94–100.
11. Загоруйко Ю.Ю., Загоруйко Е.Ю. Особенности растворов гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения и современные тенденции в их разработке (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020. Т. 9. № 2. С. 45–54. URL: <https://www.pharmjournal.ru/jour/article/viewFile/756/723>
- Zagoruko Yu.Yu., Zagoruko E.Yu. Features of hyaluronic acid solutions for intra-articular administration and current trends in their development (review). Development and registration of medicines. 2020. Vol. 9. No. 2. pp. 45–54.
12. Зар В.В., Волошин В.П., Мартынов А.Д. Функциональная оценка результатов внутрисуставного введения Нолтрекс™ при лечении пациентов с гонартрозом. Opinion Leader. 2018. № 3. С. 62–69.
- Zar V.V., Voloshin V.P., Martynov A.D. Functional evaluation of the results of intra-articular administration of Noltrex™ in the treatment of patients with gonarthrosis. Opinion Leader. 2018. No. 3. pp. 62–69.
13. Кавалерский Г.М., Кавалерский М.Г., Дугина Ю.Л., Рукин Я.А. Сравнительная характеристика реологических свойств внутрисуставных протезов на основе гиалуроновой кислоты. Кафедра травматологии и ортопедии. 2018. № 1 (31). С. 18–22. URL: <https://ripart.info/upload/kav.pdf>
- Kavalersky G.M., Kavalersky M.G., Dugina Yu.L., Rukin Ya.A. Comparative characteristics of rheological properties of intra-articular prostheses based on hyaluronic acid. Department of Traumatology and Orthopedics. 2018. No. 1 (31). pp. 18–22.
14. Карпович Н.И., Загородный Н.В., Канаяев А.С., Карпович О.В., Абдулхабилов М.А., Ананьин Д.А., Гусайниев Т.Р. Локальная инъекционная терапия пациентов с гонартрозом. Пироговский форум травматологов-ортопедов. Москва, 2019. С. 142–144.
- Karpovich N.I., Zagorodny N.V., Kanaev A.S., Karpovich O.V., Abdulkhabirov M.A., Ananyin D.A., Gusainiev T.R. Local injection therapy of patients with gonarthrosis. Pirogovsky forum of traumatologists-orthopedists. Moscow, 2019. pp. 142–144.
15. Карпович Н.И., Загородный Н.В., Скворцов Д.В., Канаяев А.С., Абдулхабилов М.А., Шадыан А.Н., Дамаж А. Комплексное лечение пациентов с тяжелой стадией гонартроза с применением внутрисуставных введений полиакриламидного геля Нолтрекс™. Opinion Leader. 2017. № 5. С. 70–77.
- Karpovich N.I., Zagorodny N.V., Skvortsov D.V., Kanaev A.S., Abdulkhabirov M.A., Shadyan A.N., Damazh A. Complex treatment of patients with severe gonarthrosis using intra-articular injections of polyacrylamide gel Noltrex™. Opinion Leader. 2017. No. 5. pp. 70–77.
16. Карпович Н.И., Загородный Н.В., Скворцов Д.В., Канаяев А.С., Абдулхабилов М.А., Ананьин Д.А., Хиджазин В.Х. Полиакриламидный гель в лечении пациентов с гонартрозом. Весенние дни ортопедии. Москва, 2019. С. 90–93.
- Karpovich N.I., Zagorodny N.V., Skvortsov D.V., Kanaev A.S., Abdulkhabirov M.A., Ananyin D.A., Hijazin V.H. Polyacrylamide gel in the treatment of patients with gonarthrosis. Spring days of orthopedics. Moscow, 2019. pp. 90–93.
17. Карпович Н.И., Загородный Н.В., Скворцов Д.В., Канаяев А.С., Абдулхабилов М.А., Шадыан А., Дамаж А. Применение полиакриламидного геля Нолтрекс в комплексном лечении пациентов с терминальным гонартрозом. Организационные и клинические вопросы оказания помощи больным в травматологии и ортопедии: сборник тезисов XIII межрегиональной научно-практической конференции. Воронеж, 2017. С. 81–83. URL: <https://docplayer.com/70832923-Organizatsionnye-i-klinicheskie-voprosy-okazaniya-pomoshchi-bolnym-v-travmatologii-i-ortopedii.html>
- Karpovich N.I., Zagorodny N.V., Skvortsov D.V., Kanaev A.S., Abdulkhabirov M.A., Shadyan A., Damazh A. The use of noltrex polyacrylamide gel in the complex treatment of patients with terminal gonarthrosis. Organizational and clinical issues of patient care in traumatology and orthopedics: a collection of abstracts of the XIII interregional scientific and practical conference. Voronezh, 2017. pp. 81–83.
18. Корнилов Н.Н., Денисов А.А. Парадигма раннего гонартроза: обзор современных возможностей диагностики и лечения (часть 1). Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 12–2. С. 238–243. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/paradigma-rannego-gonartraza-obzor-sovremennyh-vozmozhnostey-dagnostiki-i-lecheniya-chast-1>
- Kornilov N.N., Denisov A.A. The paradigm of early gonarthrosis: a review of modern diagnostic and treatment capabilities (part 1). Therapeutic archive. 2017. Vol. 89. No. 12–2. pp. 238–243.
19. Корочина К.В., Чернышева Т.В., Корочина И.Э., Полякова В.С., Аверьянов А.А. Патогистологические особенности синовиальной оболочки пациентов с гонартрозом поздних стадий. Оренбургский медицинский вестник. 2017. Т. 7. № 3 (19). С. 15–18. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogistologicheskie-osobennosti-sinovialnoy-obolochki-patsientov-s-gonartrazom-pozdnyh-stadiy>
- Korochina K.V., Chernysheva T.V., Korochina I.E., Polyakova V.S., Averyanov A.A. Pathohistological features of the synovial membrane of patients with late-stage gonarthrosis. Orenburg Medical Bulletin. 2017. Vol. 7. No. 3 (19). pp. 15–18.
20. Косарева М.А., Михайлов И.Н., Тишков Н.В. Современные принципы и подходы к лечению гонартроза. Современные проблемы науки и образования. 2018. № 6. С. 69. URL: <https://www.science-education.ru/pdf/2018/6/28292.pdf>
- Kosareva M.A., Mikhailov I.N., Tishkov N.V. Modern principles and approaches to the treatment of gonarthrosis. Modern problems of science and education. 2018. No. 6. p. 69.
21. Кузьмин В.И., Черкашов А.М., Шарамко Т.Г., Горохов М.А. Опыт консервативного и оперативного лечения больных с гонартрозом. II Международный конгресс ассоциации ревматологов: тезисы докладов конгресса. Москва, 2018. С. 84–85. URL: https://2021.rheumo.surgery/public/uploads/RVM/2018/abstracts_rvm_2018.pdf
- Kuzmin V.I., Cherkashov A.M., Sharamko T.G., Gorokhov M.A. Experience of conservative and operative treatment of patients with gonarthrosis. II International Congress of the Association of rheumatologists: abstracts of the Congress reports. Moscow, 2018. pp. 84–85.

22. Мазуров В.И., Лесняк О.М. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Москва: Е-нот, 2017. 528 с.
Mazurov V.I., Lesnyak O.M. Rheumatology. Pharmacotherapy without errors. Moscow: E-noto, 2017. 528 p.
23. Минасов Т.Б., Минасов Б.Ш., Гинойан А.О., Саубанов Р.А., Якупова Е.Р., Хайрутдинов Р.Ф., Ахмедлинова А.А. Возможности базисной терапии субкомпенсированного гонартроза. Opinion Leader. 2020. № 11 (40). С. 40–44.
Minasov T.B., Minasov B.Sh., Ginoyan A.O., Saubanov R.A., Yakupova E.R., Khairutdinov R.F., Akhmedlinova A.A. Possibilities of basic therapy of subcompensated gonarthrosis. Opinion Leader. 2020. No. 11 (40). pp. 40–44.
24. Паникар В.И. Особенности клиники, диагностики и лечения гонартроза в старческом возрасте. Автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.30. Паникар В.И. [Место защиты: ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»]. Белгород, 2020. 24 с. <https://www.disscat.com/content/osobennosti-kliniki-diagnostiki-i-lecheniya-gonartrroza-v-starsheskom-vozraste>
Panikar V.I. Features of the clinic, diagnosis and treatment of gonarthrosis in old age: abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences: 14.01.30. Panikar V.I. [Place of defense: Belgorod State National Research University]. Belgorod, 2020. 24 p.
25. Рябинин С.В., Самодай В.Г., Пелешенко Е.И. Повышение клинической эффективности лечения гонартроза с использованием индивидуализированной схемы терапии. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019. Т. 18. № 3. С. 66–73.
Ryabinin S.V., Samodai V.G., Peleshenko E.I. Improving the clinical effectiveness of gonarthrosis treatment using an individualized therapy regimen. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2019. Vol. 18. No. 3. pp. 66–73.
26. Страхов М.А., Ахпашев А.А. Оценка эффективности и безопасности курсового применения эндопротеза синовиальной жидкости Нолтрексин™ у пациентов с гонартрозом II–IV стадии. Поликлиника. 2020. № 2. С. 50–54. URL: <http://www.poliklin.ru/imagearticle/20202/50-54.pdf>
Strakhov M.A., Akhpashev A.A. Evaluation of the effectiveness and safety of the course use of the Noltrex™ synovial fluid endoprosthesis in patients with gonarthrosis of stage II–IV. Polyclinic. 2020. No. 2. pp. 50–54.
27. Трофимов Е.А., Мазуров В.И. Комбинированная медикаментозная терапия посттравматического гонартроза: данные трехлетнего проспективного исследования. Терапия. 2021. Т. 7. № 4 (46). С. 155–161. URL: <https://www.alltop.ru/upload/iblock/a0c/a0c4975d8446fd4902bd325068750052.pdf>
Trofimov E.A., Mazurov V.I. Combined drug therapy of post-traumatic gonarthrosis: data from a three-year prospective study. Therapy. 2021. Vol. 7. No. 4 (46). pp. 155–161.
28. Трофимова А.С. Влияние различных медикаментозных методов лечения на клиническое течение гонартроза: автореф. дис. соиск.к.м.н.: 14.01.04. Трофимова Анна Сергеевна [Место защиты: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации]. Санкт-Петербург, 2018. 21 с. <https://www.disscat.com/content/vliyanie-razlichnykh-medikamentoznykh-metodov-lecheniya-na-klinicheskoe-techenie-gonartrroza>
Trofimova A.S. The influence of various medical methods of treatment on the clinical course of gonarthrosis: abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences: 14.01.04. Trofimova Anna Sergeevna [Place of defense: Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov]. St. Petersburg, 2018. 21 p.
29. Хабаров В.Н., Иванов П.А. Биомедицинское применение гиалуроновой кислоты и ее химически модифицированных производных. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 91 с. URL: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/10/NF0015014.pdf>
Khabarov V.N., Ivanov P.L. Biomedical application of hyaluronic acid and its chemically modified derivatives. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 91 p.
30. Хело М.Д., Ахтыамов И.Ф., Абдуллах А.М., Саид Ф.М. Лечение гонартроза – современные тенденции и проблемные вопросы. Практическая медицина. 2018. № 7–1. С. 48–53. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/18155362>
Helo M.D., Akhtyamov I.F., Abdullah A.M., Said F.M. Treatment of gonarthrosis – modern trends and problematic issues. Practical medicine. 2018. No. 7–1. pp. 48–53.

Статья поступила / Received 16.11.21

Получена после рецензирования / Revised 21.11.21

Принята к публикации / Accepted 21.11.21

Сведения об авторе

Кузнецов Владимир Иванович, к.м.н., врач-ревматолог. E-mail: kbsmp15@mail.ru.
ORCID: 0000-0003-4456-7028

ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи № 15», г. Волгоград

Для переписки: Кузнецов Владимир Иванович. E-mail: kbsmp15@mail.ru

Для цитирования: Кузнецов В.И. Результаты применения полиакриламидного геля Нолтрексин у пациентов с различной стадией гонартроза в амбулаторной практике. Медицинский алфавит. 2021; (33): 20–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-20-29>

About author

Kuznetsov Vladimir I., PhD Med, rheumatologist. E-mail: kbsmp15@mail.ru.
ORCID: 0000-0003-4456-7028

Clinical Emergency Hospital No. 15, Volgograd, Russia

For correspondence: Kuznetsov Vladimir I. E-mail: kbsmp15@mail.ru

For citation: Kuznetsov V.I. Results of use of polyacrylamide gel Noltrexin in patients with different grades of gonarthrosis in outpatient practice. Medical alphabet. 2021; (33): 20–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-20-29>

NOLTREXSIN

ОРИГИНАЛЬНЫЙ БИОПОЛИМЕРНЫЙ
ЭНДОПРЕТЕЗ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ
ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ





noltrexsin.ru

+

Максимально эффективен
при любой стадии остеоартрита

BIONCLTRA
SWISS PRODUCT

+ Доказанная высокая эффективность
+ Выраженная вискозапплементация
+ Высокая степень биосовместимости

+7 499 394 51 82
info@noltrexsin.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ