

УДК 616.728.3-007.248-085

<https://doi.org/10.23888/HMJ2022103277-288>

Применение маннитол термостабилизированных ГК-комплексов в лечении гонартроза

М. Н. Рябова[✉], А. В. Селезнев, И. А. Фокин, Д. Р. Шодиев, М. Н. Дмитриева

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Рябова Маргарита Николаевна, rmn62doc@yandex.ru

АННОТАЦИЯ

Введение. Гиалуроновая кислота (ГК) представляет собой природный гликозаминогликан, являющийся неотъемлемым компонентом, как матрикса суставного хряща, так и синовиальной жидкости с уникальными реологическими свойствами, которые теряются при гонартрозе, что приводит к снижению вязкоэластичных характеристик синовиальной жидкости и разрушению хряща.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения медицинского изделия — стерильный биополимерный протез синовиальной жидкости «Гиетро» (Huetro) в одноразовом шприце для внутрисуставного введения концентрацией 1,5% — 2 мл в лечении гонартроза.

Материалы и методы. На базе ортопедического отделения ГБУ РО ОКБ, г. Рязань в период с сентября 2020 по апрель 2022 гг. было проведено открытое проспективное несравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности применения стерильного биополимерного протеза синовиальной жидкости «Гиетро» (Huetro) концентрацией 1,5% — 2 мл у 30 больных гонартрозом 2–3 стадий по Келлгрэну–Лоуренсу. Перед первым введением, а также через 3 и 6 месяцев после оценивались: выраженность клинических симптомов по шкалам ВАШ, WOMAC, Leken; качество жизни по адаптированному опроснику SF-36; биохимические маркеры: хрящевой олиgomатриксный пептид (COMP), металл-матриксная протеиназа 3 (MMP 3) на иммуноферментном планшетном анализаторе StatFax (Awareness Technology, США).

Результаты. В целом исследуемый препарат хорошо переносился пациентами: только в 6,7% случаев наблюдалась минимальная локальная болезненность после инъекции. Нами выявлено статистически значимое уменьшение уровня MMP-3 сыворотки крови к 6 месяцам наблюдения, что отражает снижение воспалительного компонента при остеоартрозе исследуемых суставов. Также отмечено постепенное увеличение уровня COMP к 6 месяцам исследования, что может свидетельствовать о том, что после проведенного курса лечения данный белок активируется для восполнения хрящевого матрикса. Показатели шкал ВАШ, WOMAC, альгофункционального индекса Leken продемонстрировали сходную положительную динамику: отмечено статистически достоверное уменьшение значений по таким параметрам как боль, тугоподвижность, нарушение функционирования к 3 месяцам наблюдения по сравнению с исходными; данная тенденция сохранилась к 6 месяцам. Уже к 3 месяцам после лечения отмечалось достоверное улучшение качества жизни по сравнению с исходным уровнем по субшкале физического компонента здоровья, данный эффект сохранялся до окончания исследования. По субшкале психологического компонента здоровья изменений в те же сроки выявлено не было.

Заключение. Курсовое применение при симптоматическом гонартрозе промежуточных стадий биополимерного протеза синовиальной жидкости «Гиетро», изготовленного на основе термостабилизированной маннитолом гиалуроновой кислоты, позволяет в сроки до 6 месяцев за счет восстановления вязко-эластичных и защитных свойств синовиальной жидкости безопасно и эффективно добиться снижения болевого синдрома, воспалительной реакции, улучшения функции пораженного сустава, способствуя повышению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота; маннитол; остеоартроз; протез синовиальной жидкости; внутрисуставные инъекции

Для цитирования:

Рябова М. Н., Селезнев А. В., Фокин И. А., Шодиев Д. Р., Дмитриева М. Н. Применение маннитол термостабилизированных ГК-комплексов в лечении гонартроза // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2022. Т. 10, № 3. С. 277–288. <https://doi.org/10.23888/HMJ2022103277-288>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2022103277-288>

HA-Complexes Thermally–Stabilized with Mannitol in Treatment of Gonarthrosis

Margarita N. Ryabova✉, Aleksandr V. Seleznev, Igor' A. Fokin, Dmitriy R. Shodiyev,
Mariya N. Dmitriyeva

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Corresponding author: Margarita N. Ryabova, rmn62doc@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hyaluronic acid (HA) is a natural glycosaminoglycan which is an integral component of both the matrix of articular cartilage and synovial fluid with its unique rheological properties that are lost in gonarthrosis, which leads to a decrease of viscoelastic characteristics of the synovia and destruction of the cartilage.

AIM: To evaluate the effectiveness and safety of the use of Hyapro sterile biopolymer synovial fluid prosthesis in a disposable syringe for intra-articular injection at a concentration of 1.5% — 2 ml in treatment of gonarthrosis.

MATERIALS AND METHODS: From September 2020 to April 2022 at settings of the orthopedic department of Ryazan Regional Clinical Hospital, an open prospective non-comparative study of the effectiveness and safety of Hyapro sterile biopolymer synovial fluid prosthesis at a concentration of 1.5% — 2 ml in 30 patients with 2 to 3 stage gonarthrosis according to Kellgren–Lawrence scale was carried out. Prior to the treatment, and also 3 and 6 months after, the severity of clinical symptoms on VAS, WOMAC, Leken scales, the quality of life according to SF-36 questionnaire were registered; the biochemical markers namely cartilaginous oligomatrix peptide (COMP), metal matrix proteinase 3 (MMR 3) were determined with the use of StatFax enzyme-linked plate analyzer (Awareness Technology, USA).

RESULTS: In general, the studied drug was well tolerated by patients: there were no typical for intra-articular injections cases of clinically important adverse reactions like prolonged pain at the injection site, expansion-like sensation, an elevation of local temperature, and changes in the color of skin or changes of the shape of the knee joint. Just transient local tenderness in 6.7% of injection cases was noted. We revealed a statistically significant decrease in serum MMR-3 levels by 6 months of follow-up, which reflects a reduction of the inflammatory component in osteoarthritis of the joint studied. Besides, a gradual increase in COMP levels by the 6th month of the study was found, which may be an evidence of activation of the protein after the course of treatment to replenish the cartilage matrix. The results on VAS, WOMAC scales, and Leken algofunctional index demonstrated similar positive dynamics: a statistically reliable decrease in such parameters as pain, stiffness, and impaired functioning by the 3rd month of follow-up compared with the initial level; this trend was remaining in 6 months. After 3 months of treatment, there was a reliable improvement of the quality of life on the subscale of the physical component of health compared with the initial level, which persisted until the end of the study. On the subscale of the psychological component of health, no changes were found during the period.

CONCLUSION: The course use of Hyapro biopolymer synovial fluid prosthesis on the basis of hyaluronic acid thermally stabilized with mannitol, in symptomatic gonarthrosis of intermediate stages, permits safely and effectively reduce pain and the inflammatory response, improve the function of the affected joint through restoration of viscoelastic and protective properties of synovial fluid for up to at least 6 months, improving the quality of life of patients.

Keywords: *hyaluronic acid; mannitol; osteoarthritis; synovial fluid prosthesis; intra-articular injections*

For citation:

Ryabova M. N., Seleznev A. V., Fokin I. A., Shodiyev D. R., Dmitriyeva M. N. HA-Complexes Thermally–Stabilized with Mannitol in Treatment of Gonarthrosis. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2022;10(3):277–288. <https://doi.org/10.23888/HMJ2022103277-288>.

Введение

Остеоартроз (ОА) — полиэтиологическое дегенеративно-дистрофическое заболевание сустава, возникновение и прогрессирование которого включает в себя изменение суставного хряща, синовиальной оболочки, субхондральной кости, связок и мышц посредством сложных патогенетических механизмов [1–3]. Распространенность симптоматического ОА коленного сустава во всем мире по данным различных авторов составляет от 3,8 до 42,4% [1, 4, 5]. Гонартрозом страдает более 20% населения в возрасте старше 45 лет [5]. Последствиями неуклонного прогрессирования данного заболевания часто становятся потеря работы, ранний выход на пенсию, инвалидность и эндопротезирование [4–6].

Существует множество методов консервативного лечения ОА, однако немногие из них могут рассматриваться как модифицирующие заболевание [4, 7]. Международные рекомендации различных медицинских сообществ по лечению гонартроза советуют начинать терапию с назначения немедикаментозного лечения [7, 8]. Однако для физических упражнений или снижения веса требуется, чтобы пациент как минимум, не испытывал боли. Парацетамол и нестероидные противовоспалительные средства достаточно широко применяются, но в тоже время, обладают значительной токсичностью, что особенно негативно сказывается на пациентах пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания и получающих одновременно несколько лекарственных препаратов [7, 8]. Поэтому часто как врачи, так и сами пациенты, страдающие гонартрозом, предпочитают внутрисуставную терапию [8–10].

Данные некоторых рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализов показывают, что введенная внутрь сустава гиалуроновая кислота (ГК) обеспечивает оптимальный баланс пользы/риска среди различных фармакологических методов лечения, применяемых для облегчения боли при ОА коленного сустава [7, 8].

ГК представляет собой природный гликозаминогликан, являющийся неотъ-

емлемым компонентом как матрикса суставного хряща, так и синовиальной жидкости с уникальными реологическими свойствами, которые утрачиваются при ОА, когда молекулярный вес ГК значительно уменьшается, что приводит к снижению вязкоэластичных характеристик синовии и разрушению хряща [10–12].

Установлено, что ГК разной молекулярной массы может проявлять разные, а иногда и противоположные биологические свойства. Например, ГК с высокой молекулярной массой обладает противовоспалительным действием, контролируя привлечение воспалительных клеток, тогда как молекулы с низкой — являются провоспалительными и способствуют ангиогенезу и ремоделированию тканей в процессе заживления ран [13, 14].

В настоящее время в мире производятся инъекционные формы препаратов ГК с низкой (500–730 кДа), средней (800–2000 кДа) и высокой молекулярной массой (~6000 кДа) [15]. Их терапевтическая эффективность может различаться в зависимости от происхождения ГК, способа производства, схемы лечения, объема, молекулярной массы, длины цепочек и наличия поперечных связей между ними, вязкоэластичности и других реологических свойств, комбинации с другими активными веществами, периода полураспада в суставе, а также фармакокинетики и фармакодинамики субстанции [16, 17]. Таким образом, данные исследований, полученные при использовании конкретных торговых марок некорректно переносить на весь класс протезов синовиальной жидкости, поскольку каждый препарат, несомненно, обладает конкретными физико-химическими и биологическими свойствами [17].

В сложившихся на данный момент экономических условиях актуальным представляется исследование результатов применения и более широкое внедрение в клиническую практику препаратов российских производителей [6, 18].

Новый отечественный протез синовиальной жидкости «Гиетро» (Huetro) (регистрационное удостоверение на продукцию № РЗН 2018/7552 от 31 августа

2018 г.) представляет собой комбинацию высокоочищенного фармацевтического гиалуроната натрия (молекулярная масса 1,25–1,8 млн Да), не содержащего белков животного происхождения (CAS 9067-32-7) и натурального антиоксиданта маннитола (ATX B05BC01, CAS 69-65-8). Особенностью изделия является стерилизация методом двойной микрофльтрации через мембранные фильтры без использования высоких температур.

При введении внутрь сустава ГК подвергается разрушению в результате различных реакций со свободными радикалами кислорода [11, 19, 20]. Маннитол же представляет собой полиол, обладающий антиоксидантными свойствами. Несколько исследований *in vitro* подтвердили эффективность маннитола для защиты ГК от свободно-радикально-опосредованной деградации. Маннитол блокирует образование свободных радикалов, замедляет ферментативную дегенерацию ГК. Таким образом, комбинация маннитола с ГК может обеспечить как более быстрое начало действия, так и увеличить продолжительность эффекта. Кроме того, маннитол может оказывать собственное обезболивающее действие, снижает развитие отеков, обладает противовоспалительным действием, выступает в качестве термостабилизатора [20, 21].

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения медицинского изделия стерильный биополимерный протез синовиальной жидкости «Гиapro» (Нуapro) в одноразовом шприце для внутрисуставного введения концентрацией 1,5% объемом 2 мл в лечении гонартроза.

Материалы и методы

На базе ортопедического отделения ГБУ РО ОКБ, г. Рязань в период с декабря 2020 по апрель 2022 гг. было проведено открытое проспективное несравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности применения медицинского изделия стерильный биополимерный протез синовиальной жидкости «Гиapro» (Нуapro) в одноразовом шприце для внутрисуставного введения концентрацией

1,5% объемом 2 мл у 30 больных гонартрозом II–III стадий по Келлгрону–Лоуренсу.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 09.12.2020).

Все пациенты дали информированное согласие до включения в исследование, которое проводилось в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации и надлежащей клинической практикой.

Оценка безопасности. Безопасность применения оценивалась врачом и пациентом по отсутствию неблагоприятных явлений в период наблюдения.

Оценка эффективности. Перед первым введением, а также через 3 и 6 месяцев после, оценивались выраженность клинических симптомов по шкалам: Leken, ВАШ (визуально аналоговая шкала), WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index); качество жизни по адаптированному опроснику SF-36. Биохимические маркеры: хрящевой олиgomатриксный пептид (COMP), металл-матриксная протеиназа 3 (MMP 3) измерялись методом ИФА с помощью наборов COMP EIA (Immunodiagnostic systems (IDS), USA) и Elisa Kit for Matrix Metalloproteinase 3 (Cloud-Clone Corp. (CCC), USA) соответственно.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 45 до 75 лет с гонартрозом II–III стадии, диагностированным соответственно рентгенологическим критериям Келлгрона–Лоуренса (подтвержденный рентгенограммой не более 6 месячной давности).

2. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

3. Желание и возможность выполнять требования протокола на протяжении всего исследования.

4. Согласие пациентов использовать адекватные методы контрацепции.

Критерии невключения:

1. Отягощенный аллергологический анамнез, гиперчувствительность к любому из компонентов, входящих в состав препарата «Гиapro».

2. Гонартроз I или IV рентгенологических стадий по классификации Келлгрена–Лоуренса.

3. Наличие у пациента на момент включения или в анамнезе метаболических, инфекционно-воспалительных, аутоиммунных заболеваний коленных суставов, а также других форм дегенеративно-дистрофических поражений исследуемого коленного сустава, помимо деформирующего остеоартроза.

4. Повреждения и заболевания кожи области исследуемого коленного сустава.

5. Реактивный синовит с клинически значимым выпотом в полость исследуемого коленного сустава на момент включения в исследование.

6. Внутрисуставное введение в коленные суставы глюкокортикоидов в течение 3 месяцев, предшествовавших включению в исследование.

7. Физиотерапевтическое лечение в течение последнего месяца, предшествовавшего включению в исследование.

8. Любые предшествующие хирургические вмешательства на целевом коленном суставе в течение периода < 1 года до Визита скрининга.

9. Клинически значимые последствия травм, операций, а также любые заболевания тазобедренных и голеностопных суставов, способных оказать влияние на динамику состояния исследуемого коленного сустава.

10. Предшествующее лечение препаратами, имеющими влияние на метаболизм хрящевой и костной ткани: пероральные или внутривенные бисфосфонаты < 3 месяцев; терипаратид или ралоксифен < 7 дней; диацереин, глюкозамин (сульфат или другие формы, ≥ 1500 мг/д), хондроитин сульфат или неомыляемые соединения авокадо и сои < 2 мес.; интраартикулярные инъекции гиалуроновой кислоты за 6 мес.; препараты со свойствами ингибиторов матриксных металлопротеиназ (например, тетрациклин или другие структурно связанные компоненты) за 6 месяцев до Визита скрининга.

11. Индекс массы тела > 35 кг/м².

12. Положительный анализ на ВИЧ, Гепатиты В и С и/или сифилис.

13. Любые сопутствующие соматические заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, затруднят интерпретацию результатов лечения, могут явиться препятствием к выполнению протокола настоящего клинического исследования или представлять опасность для пациента при его участии в данном исследовании.

14. Беременность и кормление грудью.

Исследуемый препарат и методика введения: биополимерный протез синовиальной жидкости «Гиетро» в одноразовом шприце для внутрисуставного введения концентрацией 1,5% — 2 мл вводился внутрисуставно 1 раз в неделю, трижды за курс лечения. Содержимое шприца вводилось в целевое колено через иглу 21-го калибра с использованием латерального доступа. Контрольные точки: 0 месяцев, 3 и 6 месяцев после начала лечения.

Статистическая обработка. Статистические вычисления выполнены с помощью программ IBM SPSS Statistics 2021 и MedCalc 20.111 (trial). Соответствие выборок нормальному распределению проверяли с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении величин использовали двухсторонний Т-критерий для зависимых групп, если распределение величин показателей не соответствовало нормальному, для определения статистической значимости в зависимых группах использовали критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Спирмена. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты

Всего было включено 30 пациентов. Средний возраст — 60 лет [95% ДИ 56,98; 63,55]. Из них женщин было 27, мужчин — 3. Индекс массы тела (ИМТ) — $m = 30,4$; [95% ДИ 28,93; 31,87]. Соотношение пациентов с поражением правого и левого коленных суставов — 1:1. У 22 пациентов установлен диагноз гонартроза II стадии; у 8 — III стадии.

В целом исследуемый препарат хорошо переносился больными. Из известных для внутрисуставных инъекций не-

желательных явлений нами не было отмечено ни одного клинически значимого случая продолжительной боли в месте инъекции, чувства «распираания», повышения локальной температуры и изменения цвета кожных покровов, контуров колленного сустава.

Только в 6,7% случаев наблюдалась минимальная локальная болезненность после инъекции.

Влияние введения препарата на уровень биохимических маркеров костно-хрящевого обмена в различные сроки наблюдения отражено в таблице 1.

Таблица 1. Динамика уровней биохимических маркеров COMP и MMP3

Биохимический маркер	0 месяцев Me [25Q;75Q]	3 месяца Me [25Q;75Q]	6 месяцев Me [25Q;75Q]	Наличие статистически значимого различия		
				0–3 месяца	0–6 месяцев	3–6 месяцев
COMP	1001 [853;1290]	1133 [979;1295]	1373 [1176;1652]	p = 0,165	p = 0,002	p ≤ 0,001
MMP3	3,6 [2,6;4,5]	3,2 [2,6;4,2]	2,7 [1,8;3,5]	p = 0,136	p = 0,001	p = 0,003

После введения препарата отмечалось статистически значимое ($p \leq 0.001$) снижение суммарных значений индекса Leken, как через 3 месяца от начала лечения, так и через 6 месяцев по сравнению с исходными данными, полученными при скрининге (табл. 2). Так согласно интерпретации результатов по шкале Leken проявления гонартроза из «выраженных» стали «умеренными», и в основном это достигалось за счет уменьшения болевого син-

дрома (при сидении, ходьбе и в ночное время) и улучшения функции сустава по следующим параметрам: спуск по 1 пролету лестницы, приседание или опускание на колени, ходьба по неровной поверхности. Достигнутый по перечисленным параметрам к 3 месяцам уровень улучшения статистически не отличался от такового и в 6 месяцев. Сходная тенденция наблюдалась при анализе данных интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ (табл. 2).

Таблица 2. Динамика алгофункционального индекса Leken и уровня боли по ВАШ

	0 месяцев Me [25Q;75Q]	3 месяца Me [25Q;75Q]	6 месяцев Me [25Q;75Q]	Наличие статистически значимого различия		
				0–3 месяца	0–6 месяцев	3–6 месяцев
Индекс Leken, баллы	10 [8;15]	6 [3;10]	6 [2,75;9,25]	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,062
Уровень боли по ВАШ, см	5 [4;6]	3 [2; 4]	2 [2;3,25]	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,236

Статистически значимая положительная динамика индекса WOMAC зарегистрирована к 3 месяцам наблюдения по сравнению с исходным как суммарно ($p < 0,0001$), так и по отдельным блокам шкалы: боль уменьшилась на 57%, тугоподвижность — на 66%, функционирование пораженного сустава улучшилось на 59% (табл. 3). Достигнутый уровень компенсации перечисленных параметров сохранялся вплоть до окончания наблюдения (имеется

статистически достоверная разница между исходными показателями и показателями в 6 месяцев наблюдения, $p < 0,0001$).

Как известно, гонартроз отрицательным образом сказывается на качестве жизни больных (табл. 4). Проводимое лечение привело к статистически значимому (0–3 месяцев, $p = 0,002$; 0–6 месяцев, $p = 0,001$) улучшению качества жизни за счет физического компонента здоровья, преимущественно из-за снижения ограни-

чений активности пациента на фоне болевого синдрома и повседневной активности, обусловленной физическим состоянием. При этом достоверных различий между показателями шкалы SF-36 в 3 и

6 месяцев после лечения обнаружено не было (3–6 месяцев, $p = 0,1064$). Изменений со стороны общего психологического компонента здоровья в те же сроки выявлено не было.

Таблица 3. Динамика результатов шкалы WOMAC

Наименование блока	0 месяцев Me [ДИ 95%]	3 месяца Me [ДИ 95%]	6 месяцев Me [ДИ 95%]	Наличие статистически значимого различия		
				0–3 месяца	0–3 месяца	0–3 месяца
Боль	7 [5,18;8,65]	3 [2;4]	3 [1,18;6]	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p = 0,7897$
Тугоподвижность	3 [2; 4]	1 [1; 2]	1,5 [0;2]	$p = 0,0015$	$p = 0,0036$	$p = 0,7680$
Функционирование	23,3 [18,18;31]	9,5 [7;13,83]	7,5 [4,18;19]	$p < 0,0001$	$p = 0,0001$	$p = 0,7007$
Суммарная оценка	36,5 [28;43,48]	14,5 [10,18;17,83]	13 [6;26,48]	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p = 0,721$

Таблица 4. Оценка качества жизни по шкале SF-36

Наименование	0 месяцев Me [ДИ 95%]	3 месяца Me [ДИ 95%]	6 месяцев Me [ДИ 95%]	Наличие статистически значимого различия		
				0–3 месяца	0–3 месяца	0–3 месяца
Физический компонент здоровья	35,12 [30,21–38,23]	41,22 [36,21–46,02]	44,27 [38,74–47,98]	$p = 0,0017$	$p = 0,001$	$p = 0,1064$
Физическое функционирование	45 [40,87–55]	60 [45–70]	62,5 [45,87–79,13]	$p = 0,1395$	$p = 0,0593$	$p = 0,1742$
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	25 [4,37–50]	75 [50–100]	87,5 [54,37–100]	$p = 0,0011$	$p = 0,0004$	$p = 0,3860$
Интенсивность боли	41 [41–42]	67 [42–74]	62 [51,18–74]	$p = 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,6477$
Общее состояние здоровья	58,5 [52,5–65]	59,5 [50,87–66,65]	60 [55,35–67]	$p = 0,8390$	$p = 0,4929$	$p = 0,4622$
Психический компонент здоровья	48,15 [43,01–51,03]	50,93 [48,62–53,84]	50,27 [46,01–53,30]	$p = 0,2895$	$p = 0,3820$	$p = 0,7036$
Жизненная активность	55 [50–60]	65 [51–70]	65 [50,87–74,13]	$p = 0,0719$	$p = 0,2588$	$p = 0,7570$
Социальное функционирование	62,5 [62,5–75]	81,5 [75–87,5]	77,92 [75–87,5]	$p = 0,0020$	$p = 0,0107$	$p = 0,5459$
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	33,33 [33,33–100]	83,34 [66,67–100]	83,34 [66,12–100]	$p = 0,1530$	$p = 0,0577$	$p = 0,8330$

Обсуждение

После введения препаратов гиалуроновой кислоты могут возникать такие нежелательные явления как боль в месте инъекции (у 1–30% пациентов), локальная боль в суставе и синовит (у 1–30%), местные кожные реакции (у 3–21%) [22]. Кроме того, некоторые формы ГК могут вы-

зывать эти побочные эффекты чаще, чем другие [15]. В редких случаях сообщается об инфекционных осложнениях [22].

Наши данные показали, что переносимость препарата «Гиетро» соответствовала аналогичной переносимости распространенных в клинической практике протезов синовиальной жидкости. За время

наблюдения не сообщалось о серьезных побочных реакциях, связанных с исследуемым препаратом. Эти результаты согласуются с результатами других исследований, изучавших внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты, а также работ, показывающих хорошую переносимость добавок, содержащих маннитол [15, 16, 21].

Определенные нами метаболиты хрящевого обмена использовались для мониторинга и контроля эффективности проводимой терапии, и показали определенную динамику в зависимости от сроков наблюдения. В общем, это отражалось в статистически значимых изменениях только к 6 месяцам наблюдения. ММП и агреканазы известны как основные протеиназы, ответственные за деградацию матрикса при ОА [11, 23, 24]. Отмечено, что уровень ММП-3 прямо коррелирует с тяжестью ОА. ММП-3 участвует в расщеплении белков внеклеточного матрикса и ремоделировании тканей как при нормальных физиологических процессах, так и при прогрессировании ОА [23, 24]. Нами выявлено статистически значимое уменьшение уровня ММП-3 сыворотки крови к 6 месяцам наблюдения, что отражает снижение воспалительного компонента при ОА исследуемых суставов. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [11, 12, 15].

СОМР может функционировать как одна из связующих молекул для организации и стабилизации внеклеточного матрикса хряща. После лечения отмечается постепенное увеличение этого метаболита к 6 месяцам исследования. Рядом исследований показано, что при ОА СОМР может избирательно активироваться в хондроцитах, прилегающих к поврежденному хрящу. Так как в нашем исследовании в большинстве своем принимали участие пациенты с ранними стадиями ОА, это может свидетельствовать о том, что после проведенного курса лечения СОМР активируется для восполнения хрящевого матрикса [10, 24].

Внутрисуставные инъекции ГК уменьшают боль, улучшают функцию и снижают тугоподвижность [8, 13, 15]. В

настоящее время индексы Leken, WOMAC и ВАШ считаются надежными международными инструментами как для оценки тяжести течения заболевания, так и степени эффективности проводимой терапии у пациентов с гонартрозом [4, 13, 25].

К 3 месяцу после окончания курса лечения протезом «Гиapro» выраженность болевого синдрома статистически достоверно снижалась по сравнению с исходными показателями ($p < 0,001$), что подтверждено данными всех клинических шкал. Также зафиксировано статистически достоверное по данным WOMAC ($p < 0,001$) уменьшение скованности в суставах и улучшение функционирования. Достигнутый эффект сохранился к 6 месяцам наблюдения за пациентами. Подобная положительная динамика наблюдалась и другими авторами при использовании ГК в терапии ОА коленного сустава [18, 25–27].

В нашем исследовании выраженность клинического эффекта не коррелировала со стадией заболевания, полом, значением ИМТ, хотя по данным литературы отдельными исследователями были обнаружены взаимосвязи с перечисленными факторами [19]. По нашему мнению, отсутствие значимой корреляции между исследуемыми параметрами, вероятно, обусловлено небольшой выборкой пациентов.

Следствием изменения состояния опорно-двигательного аппарата явилось улучшение качества жизни пациентов с гонартрозом ($p < 0,005$), зафиксированное в 3 месяца по шкале SF-36 и сохранившееся до окончания наблюдения. Сходные результаты ранее были продемонстрированы в работах других исследователей [26–28].

Заключение

Курсовое применение при симптоматическом гонартрозе промежуточных стадий биополимерного протеза синовиальной жидкости «Гиapro», изготовленного на основе термостабилизированной маннитолом гиалуроновой кислоты, позволяет в сроки до 6 месяцев за счет восстановления вязко-эластичных и защит-

ных свойств синовиальной жидкости безопасно и эффективно добиться снижения болевого синдрома, воспалительной

реакции, улучшения функции пораженного сустава, способствуя повышению качества жизни пациентов.

Список источников

1. Rezuş E., Burlui A., Cardoneanu A., et al. From Pathogenesis to therapy in knee osteoarthritis: bench-to-bedside // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, № 5. P. 2697. doi: [10.3390/ijms22052697](https://doi.org/10.3390/ijms22052697)
2. Gilat R., Haunschild E.D., Knapik D.M., et al. Hyaluronic acid and platelet-rich plasma for the management of knee osteoarthritis // *International Orthopaedics*. 2021. Vol. 45, № 2. P. 345–354. doi: [10.1007/s00264-020-04801-9](https://doi.org/10.1007/s00264-020-04801-9)
3. Chahla J., Mandelbaum B.R. Biological treatment for osteoarthritis of the knee: moving from bench to bedside — current practical concepts // *Arthroscopy*. 2018. Vol. 34, № 5. P. 1719–1729. doi: [10.1016/j.arthro.2018.01.048](https://doi.org/10.1016/j.arthro.2018.01.048)
4. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска, диагностика, лечение // *Современная ревматология*. 2019. Т. 13, № 2. С. 9–21. doi: [10.14412/1996-7012-2019-2-9-21](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21)
5. Raeissadat S.A., Hosseini P.G., Bahrami M.H., et al. The comparison effects of intra-articular injection of Platelet Rich Plasma (PRP), Plasma Rich in Growth Factor (PRGF), Hyaluronic Acid (HA), and ozone in knee osteoarthritis; a one year randomized clinical trial // *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021. Vol. 22, № 1. P. 134. doi: [10.1186/s12891-021-04017-x](https://doi.org/10.1186/s12891-021-04017-x)
6. Назаров Е.А., Рябова М.Н., Зубов А.А., и др. Импортзамещение в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов нижних конечностей // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2017. Т. 5, № 2. С. 312–320. doi: [10.23888/HMJ20172312-320](https://doi.org/10.23888/HMJ20172312-320)
7. Billesberger L.M., Fisher K.M., Qadri Y.J., et al. Procedural Treatments for Knee Osteoarthritis: A Review of Current Injectable Therapies // *Pain Research & Management*. 2020. Vol. 2020. P. 3873098. doi: [10.1155/2020/3873098](https://doi.org/10.1155/2020/3873098)
8. Maheu E., Bannuru R.R., Herrero-Beaumont G., et al. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019. Vol. 48, № 4. P. 563–572. doi: [10.1016/j.semarthrit.2018.06.002](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.06.002)
9. Bowman S., Awad M.E., Hamrick M.W., et al. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis // *Clinical and Translation Medicine*. 2018. Vol. 7, № 1. P. 6. doi: [10.1186/s40169-017-0180-3](https://doi.org/10.1186/s40169-017-0180-3)
10. Koelling S., Clauditz T.S., Kaste M., et al. Cartilage oligomeric matrix protein is involved in human limb development and in the pathogenesis of osteoarthritis // *Arthritis Research & Therapy*. 2006. Vol. 8, № 3. P. R56. doi: [10.1186/ar1922](https://doi.org/10.1186/ar1922)
11. Gupta R.C., Lall R., Srivastava A., et al. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory // *Frontiers in Veterinary Science*. 2019. Vol. 6. P. 192. doi: [10.3389/fvets.2019.00192](https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00192)
12. Chernos M., Grecov D., Kwok E., et al. Rheological study of hyaluronic acid derivatives // *Biomedical Engineering Letters*. 2017. Vol. 7, № 1. P. 17–24. doi: [10.1007/s13534-017-0010-y](https://doi.org/10.1007/s13534-017-0010-y)
13. Bannuru R.R., Schmid C.H., Kent D.M., et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis // *Annals of Internal Medicine*. 2015. Vol. 162, № 1. P. 46–54. doi: [10.7326/M14-1231](https://doi.org/10.7326/M14-1231)
14. Abatangelo G., Vindigni V., Avruscio G., et al. Hyaluronic Acid: Redefining Its Role // *Cells*. 2020. Vol. 9, № 7. P. 1743. doi: [10.3390/cells9071743](https://doi.org/10.3390/cells9071743)
15. Berenbaum F., Grifka J., Cazzaniga S., et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012. Vol. 71, № 9. P. 1454–1460. doi: [10.1136/annrheumdis-2011-200972](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200972)
16. Santilli V., Paoloni M., Mangone M., et al. Hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: injection therapies innovations // *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2016. Vol. 13, № 2. P. 131–134. doi: [10.11138/ccmbm/2016.13.2.131](https://doi.org/10.11138/ccmbm/2016.13.2.131)
17. Петухов А.И., Корнилов Н.Н., Куляба Т.А. Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты для лечения гонартроза с позиций доказательной медицины // *Научно-практическая ревматология*. 2018. Т. 56, № 2. С. 239–248. doi: [10.14412/1995-4484-2018-239-248](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-239-248)
18. Васькова Н.В., Лесняк О.М. Отечественный препарат гиалуроновой кислоты Русвиск: оценка ранней эффективности и безопасности локальной терапии гонартроза // *Научно-практическая ревматология*. 2014. Т. 52, № 5. С. 538–544. doi: [10.14412/1995-4484-2014-538-544](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-538-544)
19. Peck J., Slovek A., Miro P., et al. A Comprehensive Review of Viscosupplementation in Osteoarthritis of the Knee // *Orthopedic Reviews*. 2021. Vol. 13, № 2. P. 25549. doi: [10.52965/001c.25549](https://doi.org/10.52965/001c.25549)
20. Conrozier T. Is the Addition of a Polyol to Hyaluronic Acid a Significant Advance in the Treatment of Osteoarthritis? // *Current Rheumatology Reviews*. 2018. Vol. 14, № 3. P. 226–230. doi: [10.2174/1573397113666170710115558](https://doi.org/10.2174/1573397113666170710115558)

21. Conrozier T., Bozgan A.-M., Bossert M., et al. Standardized Follow-up of Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis Treated with a Single Intra-articular Injection of a Combination of Cross-Linked Hyaluronic Acid and Mannitol // *Clinical Medicine Insights. Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. 2016. Vol. 9. P. 175–179. doi: [10.4137/CMAMD.S39432](https://doi.org/10.4137/CMAMD.S39432)
22. Hunter D.J. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee // *The New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 372, № 11. P. 1040–1047. doi: [10.1056/NEJMct1215534](https://doi.org/10.1056/NEJMct1215534)
23. Xu Z., He Z., Shu L., et al. Intra-articular Platelet-Rich Plasma Combined with Hyaluronic Acid Injection for Knee Osteoarthritis is Superior to Platelet-Rich Plasma or Hyaluronic Acid Alone in Inhibiting Inflammation and Improving Pain and Function // *Arthroscopy*. 2021. Vol. 37, № 3. P. 903–915. doi: [10.1016/j.arthro.2020.10.013](https://doi.org/10.1016/j.arthro.2020.10.013)
24. Murphy G., Nagase H. Reappraising metalloproteinases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: Destruction or re-pair? // *Nature Clinical Practice. Rheumatology*. 2008. Vol. 4, № 3. P. 128–135. doi: [10.1038/ncprheum0727](https://doi.org/10.1038/ncprheum0727)
25. Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом // *Современная ревматология*. 2019. Т. 13, № 2. С. 96–104. doi: [10.14412/1996-7012-2019-2-96-104](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-96-104)
26. Куропаткин Г.В. Оценка применения Гиалана GF-20 у пациентов с остеоартрозом коленного сустава (предварительные результаты) // *Травматология и ортопедия России*. 2016. Т. 22, № 3. С. 79–87. doi: [10.21823/2311-2905-2016-22-3-79-87](https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-22-3-79-87)
27. Слухай С.И., Питенин Ю.И., Безуглый А.В., и др. Эффективное сокращение сроков реабилитации и улучшение качества жизни с применением Армавискона в восстановительном лечении // *Opinion Leader*. 2019. № 1 (19). С. 112–116.
28. Михайлова А.С., Теплякова О.В., Соколова Л.А. Локальная терапия гонартроза препаратами гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы: влияние на качество жизни пациентов // *Лечащий врач*. 2012. № 4. С. 43.

References

1. Rezuş E, Burlui A, Cardoneanu A, et al. From Pathogenesis to Therapy in Knee Osteoarthritis: Bench-to-Bedside. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2697. doi: [10.3390/ijms22052697](https://doi.org/10.3390/ijms22052697)
2. Gilat R, Haunschild ED, Knapik DM, et al. Hyaluronic acid and platelet-rich plasma for the management of knee osteoarthritis. *International Orthopaedics*. 2021;45(2):345–54. doi: [10.1007/s00264-020-04801-9](https://doi.org/10.1007/s00264-020-04801-9)
3. Chahla J, Mandelbaum BR. Biological treatment for osteoarthritis of the knee: moving from bench to bedside — current practical concepts. *Arthroscopy*. 2018;34(5):1719–29. doi: [10.1016/j.arthro.2018.01.048](https://doi.org/10.1016/j.arthro.2018.01.048)
4. Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9–21. (In Russ). doi: [10.14412/1996-7012-2019-2-9-21](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21)
5. Raeissadat SA, Ghazi Hosseini P, Bahrami MH, et al. The comparison effects of intra-articular injection of Platelet Rich Plasma (PRP), Plasma Rich in Growth Factor (PRGF), Hyaluronic Acid (HA), and ozone in knee osteoarthritis; a one year randomized clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021;22(1):134. doi: [10.1186/s12891-021-04017-x](https://doi.org/10.1186/s12891-021-04017-x)
6. Nazarov EA, Ryabova MN, Zybov AA, et al. Import substitution in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of joints of lower extremities. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2017;5(2): 312–20. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ20172312-320](https://doi.org/10.23888/HMJ20172312-320)
7. Billesberger LM, Fisher KM, Qadri YJ, et al. Procedural treatments for knee osteoarthritis: A review of current injectable therapies. *Pain Research & Management*. 2020;2020:3873098. doi: [10.1155/2020/3873098](https://doi.org/10.1155/2020/3873098)
8. Maheu E, Bannuru RR, Herrero-Beaumont G, et al. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019;48(4):563–72. doi: [10.1016/j.semarthrit.2018.06.002](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.06.002)
9. Bowman S, Awad ME, Hamrick MW, et al. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clinical and Translation Medicine*. 2018;7(1):6. doi: [10.1186/s40169-017-0180-3](https://doi.org/10.1186/s40169-017-0180-3)
10. Koelling S, Clauditz TS, Kaste M, et al. Cartilage oligomeric matrix protein is involved in human limb development and in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2006; 8(3):R56. doi: [10.1186/ar1922](https://doi.org/10.1186/ar1922)
11. Gupta RC, Lall R, Srivastava A, et al. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Frontiers in Veterinary Science*. 2019; 6:192. doi: [10.3389/fvets.2019.00192](https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00192)
12. Chernos M, Grecov D, Kwok E, et al. Rheological study of hyaluronic acid derivatives. *Biomedical Engineering Letters*. 2017;7(1):17–24. doi: [10.1007/s13534-017-0010-y](https://doi.org/10.1007/s13534-017-0010-y)
13. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(1):46–54. doi: [10.7326/M14-1231](https://doi.org/10.7326/M14-1231)

14. Abatangelo G, Vindigni V, Avruscio G, et al. Hyaluronic Acid: Redefining Its Role. *Cells*. 2020; 9(7):1743. doi: [10.3390/cells9071743](https://doi.org/10.3390/cells9071743)
15. Berenbaum F, Grifka J, Cazzaniga S, et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012; 71(9):1454–60. doi: [10.1136/annrheumdis-2011-200972](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200972)
16. Santilli V, Paoloni M, Mangone M, et al. Hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: injection therapies innovations. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2016;13(2):131–4. doi: [10.11138/ccmbm/2016.13.2.131](https://doi.org/10.11138/ccmbm/2016.13.2.131)
17. Petukhov AI, Kornilov NN, Kulyaba TA. Injectable hyaluronic acid drugs for the treatment of knee osteoarthritis in the context of evidence — based medicine. *Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56(2):239–48. (In Russ). doi: [10.14412/1995-4484-2018-239-248](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-239-248)
18. Vas'kova NV, Lesnyak OM. Rusvisk: domestically developed product of hyaluronic acid: assessment of efficacy and safety in early stages of the knee osteoarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):538–44. (In Russ). doi: [10.14412/1995-4484-2014-538-544](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-538-544)
19. Peck J, Slovek A, Miro P, et al. A Comprehensive Review of Viscosupplementation in Osteoarthritis of the Knee. *Orthopedic Reviews*. 2021;13(2): 25549. doi: [10.52965/001c.25549](https://doi.org/10.52965/001c.25549)
20. Conrozier T. Is the Addition of a Polyol to Hyaluronic Acid a Significant Advance in the Treatment of Osteoarthritis? *Current Rheumatology Reviews*. 2018;14(3):226–30. doi: [10.2174/1573397113666170710115558](https://doi.org/10.2174/1573397113666170710115558)
21. Conrozier T, Bozgan A–M, Bossert M, et al. Standardized Follow-up of Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis Treated with a Single Intra-articular Injection of a Combination of Cross-Linked Hyaluronic Acid and Mannitol. *Clinical Medicine Insights. Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. 2016;9:175–9. doi: [10.4137/CMAMD.S39432](https://doi.org/10.4137/CMAMD.S39432)
22. Hunter DJ. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(11):1040–7. doi: [10.1056/NEJMc1215534](https://doi.org/10.1056/NEJMc1215534)
23. Xu Z, He Z, Shu L, et al. Intra-articular Platelet-Rich Plasma Combined with Hyaluronic Acid Injection for Knee Osteoarthritis is Superior to Platelet-Rich Plasma or Hyaluronic Acid Alone in Inhibiting Inflammation and Improving Pain and Function. *Arthroscopy*. 2020;37(3):903–15. doi: [10.1016/j.arthro.2020.10.013](https://doi.org/10.1016/j.arthro.2020.10.013)
24. Murphy G, Nagase H. Reappraising metalloproteinases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: Destruction or re-pair? *Nature Clinical Practice. Rheumatology*. 2008;4(3):128–35. doi: [10.1038/ncp Rheum0727](https://doi.org/10.1038/ncp Rheum0727)
25. Strebkova EA, Alekseeva LI. Efficiency of intra-articular hyaluronic acid therapy in patients with osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):96–104. doi: [10.14412/1996-7012-2019-2-96-104](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-96-104)
26. Kuropatkin GV. Evaluation of safety and effectiveness of Hylan GF-20 in patients with knee osteoarthritis in real life practice: preliminary results. *Travmatologia i Ortopedia Rossii*. 2016;22(3):79–87. (In Russ). doi: [10.21823/2311-2905-2016-22-3-79-87](https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-22-3-79-87)
27. Slukhay SI, Pitenin YuI, Bezuglyy AV, et al. Effektivnoye sokrashcheniye srokov reabilitatsii i uluchsheniye kachestva zhizni s primeneniym Armaviskona v vosstanovitel'nom lechenii. *Opinion Leader*. 2019;(1):112–6. (In Russ).
28. Mikhailova AS, Teplyakova OV, Sokolova LA. Local therapy of gonarthrosis by the preparations of the hyaluronic acid of different molecular weight: influence on the quality of life of the patients. *LVrach.ru*. 2012;(4):43. (In Russ).

Дополнительная информация

Финансирование. Спонсором исследования являлась фармацевтическая компания ООО «Инфарм» (Россия). Спонсор не принимал участия в научных исследованиях и не принимал решений независимо от исследователей. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Информация об авторах:

✉ **Рябова Маргарита Николаевна** — к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и спортивной медицины, SPIN: 2077-3173, <https://orcid.org/0000-0002-1707-2567>, e-mail: rmn62doc@yandex.ru

Селезнев Александр Викторович — к.м.н., ассистент кафедры травматологии, ортопедии и спортивной медицины, SPIN: 8322-0400, <https://orcid.org/0000-0001-6096-7190>, e-mail: avsdocmail@mail.ru

Фокин Игорь Александрович — к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и спортивной медицины, SPIN: 1267-5817, <https://orcid.org/0000-0003-0460-2685>, e-mail: gar.fox@yandex.ru

Funding. The sponsor of the study was the pharmaceutical company LLC Infarm (Russia). Sponsor not took part in scientific research and did not take decisions independent of researchers. Researchers bear full responsibility for providing the final version of the manuscript for publication.

Information about the authors:

✉ **Margarita N. Ryabova** — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Sports Medicine, SPIN: 2077-3173, <https://orcid.org/0000-0002-1707-2567>, e-mail: rmn62doc@yandex.ru

Aleksandr V. Seleznev — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Traumatology, Orthopedics and Sports Medicine, SPIN: 8322-0400, <https://orcid.org/0000-0001-6096-7190>, e-mail: avsdocmail@mail.ru

Igor' A. Fokin — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Sports Medicine, SPIN: 1267-5817, <https://orcid.org/0000-0003-0460-2685>, e-mail: gar.fox@yandex.ru

Шодиев Дмитрий Рахимович — аспирант кафедры биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО, SPIN: 3556-4398, <https://orcid.org/0000-0002-4530-2964> e-mail: shodiev.dima@yandex.ru

Дмитриева Мария Николаевна — к.п.н., доцент кафедры математики, физики и медицинской информатики, SPIN: 1083-9650, <https://orcid.org/0000-0003-0915-026X>, e-mail: dmitrm05@mail.ru

Вклад авторов:

Рябова М. Н., Селезнев А. В. — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Рябова М. Н., Фокин И. А., Шодиев Д. Р. — сбор и обработка материала.

Рябова М. Н., Дмитриева М. Н. — статистическая обработка.

Рябова М. Н., Шодиев Д. Р. — написание текста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dmitriy R. Shodiyev — Postgraduate Student of the Department of Biological Chemistry with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics of the Additional Professional Education Faculty, SPIN: 3556-4398, <https://orcid.org/0000-0002-4530-2964> e-mail: shodiev.dima@yandex.ru

Mariya N. Dmitriyeva — Cand. Sci. (Pedagogy), Associate Professor of the Department of Mathematics, Physics and Medical Informatics, SPIN: 1083-9650, <https://orcid.org/0000-0003-0915-026X>, e-mail: dmitrm05@mail.ru

Contribution of the authors:

Ryabova M. N., Seleznev A. V. — concept and design of research, editing.

Ryabova M. N., Fokin I. A., Shodiyev D. R. — collection and processing of material.

Ryabova M. N., Dmitriyeva M. N. — statistical processing.

Ryabova M. N., Shodiyev D. R. — writing the text.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.