

Гиалуроновая кислота в лечении остеоартрита: инновации в инъекционной терапии

И.В. Меньшикова✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В обзоре кратко представлено современное понимание гетерогенности остеоартрита (ОА), в основе которой лежат патофизиологические особенности различных его вариантов. Эти различия отражены в концепции фенотипов и эндотипов ОА. В клинических рекомендациях по лечению ОА сделан акцент на место препаратов гиалуроновой кислоты, подробно изучены механизмы действия гиалуроната натрия с различной молекулярной массой. Приведены результаты исследований российских и зарубежных авторов по эффективности и безопасности применения разных форм этих препаратов. Персонализированная терапия пациентов с разными фенотипами ОА показана на примере линейки препаратов Флексотрон.

Ключевые слова: остеоартрит, фенотипы, эндотипы, клинические рекомендации, гиалуроновая кислота, персонализированная терапия
Для цитирования: Меньшикова И.В. Гиалуроновая кислота в лечении остеоартрита: инновации в инъекционной терапии. Терапевтический архив. 2024;96(8):820–825. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202916
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis: innovations in injection therapy. A review

Irina V. Menshikova✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The review briefly presents modern understanding heterogeneity of osteoarthritis (OA) which is based on pathophysiological features of its variants. The concept of the phenotypes and endotypes of OA reflects these differences. In clinical recommendations description the emphasis on the place of hyaluronic acid is made. The mechanisms of action of sodium hyaluronate with different molecular mass are studied in detail. The results of foreign and Russian studies on efficacy and safety of different forms of hyaluronic acid are given. Personalized treatment of patients with different phenotypes of OA is shown by an example of a line of Flexotron series.

Keywords: osteoarthritis, phenotypes, genotypes, clinical recommendations, hyaluronic acid, personalized therapy

For citation: Menshikova IV. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis: innovations in injection therapy. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(8):820–825. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202916

Остеоартрит (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходами, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава: хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц [1]. Об ОА как заболевании всего сустава и о роли воспаления в его развитии стали говорить начиная со второго десятилетия XXI в. [2, 3], прежде ОА представляли как преимущественно дегенеративный процесс, в основе которого лежит разрушение суставного гиалинового хряща.

ОА имеет сложный мультифакторный патогенез, где взаимодействуют генетическая предрасположенность и факторы внешней среды. Известные факторы риска следующие: возраст старше 50 лет, женский пол (для ОА коленных суставов) или мужской пол (для ОА тазобедренных суставов), травмы (бытовые и спортивные), профессиональные нагрузки, подвывихи, дисплазии и генерализованная гипермобильность суставов, ожирение, наследственная предрасположенность и др. [4].

Различные патогенетические механизмы, лежащие в основе развития патологического процесса в тканях сустава, заставили исследователей искать разные подходы к лечению этого заболевания. В настоящее время не так много лекарственных средств имеет достаточную доказательную базу для эффективного лечения ОА различных локализаций. Впервые попытка персонифицировать терапию ОА предпринята Международным обществом по исследованию остеоартрита (OARSI) в 2014 г. [5], когда было предложено выделять фенотипы ОА, основываясь на локализации поражения, наличии или отсутствии сопутствующей патологии. В последнее десятилетие появились публикации о различных фенотипах ОА, направленные, например, на выявление пациентов с высоким риском прогрессирования, на выделение факторов риска или тех механизмов развития патологического процесса в суставе, которые могут наилучшим образом отвечать на те или иные терапевтические воздействия [6–8].

Подгруппа пациентов со сходными клиническими проявлениями, обусловленными генетическими и средовыми факторами, представляет фенотип ОА. В прогностическом плане

Информация об авторе / Information about the author

✉Меньшикова Ирина Вадимовна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины. E-mail: ivmenshikova@mail.ru

✉Irina V. Menshikova. E-mail: ivmenshikova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3181-5272

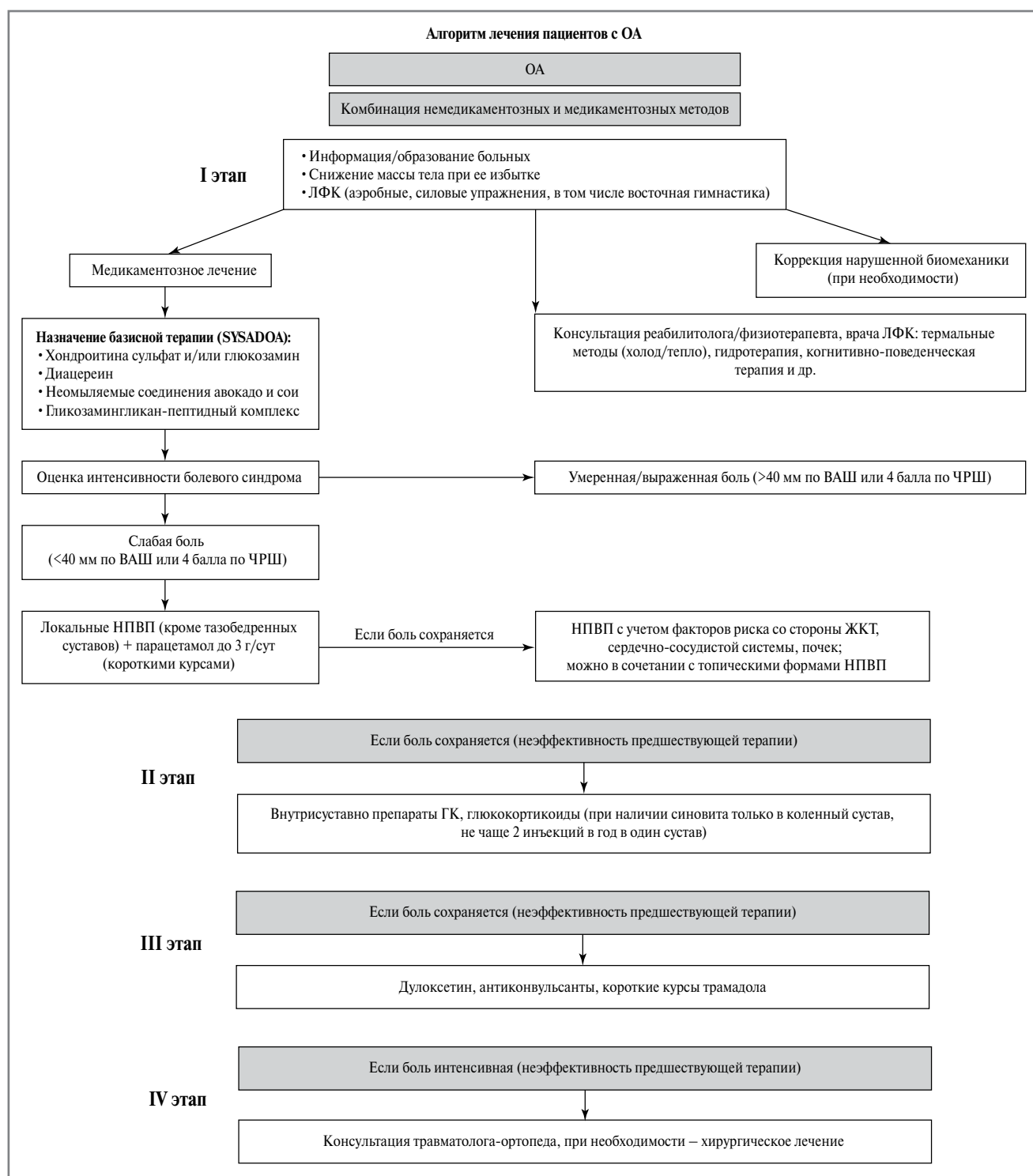


Рис. 1. Клинические рекомендации РНМОТ по диагностике и лечению первичного остеоартрита. 2022 г.

Примечание. ЛФК – лечебная физкультура, ВАШ – Визуальная аналоговая шкала (100 мм), ЧРШ – числовая рейтинговая шкала (0–10 баллов).

Fig. 1. Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Therapists for the diagnosis and treatment of primary osteoarthritis. 2022.

эти пациенты должны иметь похожие исходы и одинаково отвечать на применяемый метод лечения, что позволяет максимально персонализировать терапию [9]. Существует также понятие «эндофенотип» заболевания, который обусловлен в пер-

вую очередь молекулярными механизмами патофизиологического процесса. При ОА может быть выделено множество эндотипов, ключевыми из которых для выбора метода терапии являются костный, хрящевой и воспалительный [10].

Исследования в этой области продолжаются, лучшее понимание молекулярных эндотипов может способствовать более четкому определению клинических фенотипов [11].

В 2016 г. A. Dell'Isola и соавт. на основании систематического обзора 24 исследований предложили выделять 6 клинических фенотипов ОА коленного сустава: воспалительный, хронический болевой, метаболический, механический (перегрузка сустава), с минимальными изменениями в суставе и обусловленный нарушением метаболизма кости и хряща [7]. При этом 84% пациентов могли быть разделены по этим 6 фенотипам, а 12% всех пациентов представляли воспалительный фенотип. В дальнейшем A. Mobasher и соавт. (2017 г.) сформулировали несколько другие названия этих фенотипов: воспалительный с синовитом, метаболический, возраст-зависимый, генетически детерминированный (обуславливающий объем хряща и скорость его деградации), посттравматический и связанный с субхондральной костью [12]. Несколько ранее, в 2014 г., M. Karsdal и соавт. выделили 5 потенциальных фенотипов ОА с целью подбора «правильных» пациентов для «правильных» лекарств: механотрансдукционный, гормональный, метаболический, ауто-воспалительный и генетический [13]. В 2017 г., обобщив результаты работы группы экспертов Европейского общества по изучению клинических и экономических аспектов остеопороза, остеоартрита и скелетно-мышечных заболеваний (ESCEO) и Общества гериатрической медицины Европейского союза (EUGMS), G. Herreo-Beaumont и соавт. предложили 4 фенотипа ОА для стратификации пациентов в клинических исследованиях: биомеханический, остеопоротический, метаболический и воспалительный [14]. В последние годы представление о фенотипах и эндотипах ОА развивается, в частности предлагается дифференцировать фенотипы боли при ОА коленных суставов: механический, воспалительный, энтезопатический, дисфункциональный, терминальный, и, соответственно, при назначении терапии делать акцент на препараты с определенным механизмом действия.

Основными целями лечения ОА являются: уменьшение боли, предупреждение функциональной недостаточности суставов, торможение прогрессирования и улучшение качества жизни больных. Основой лечения является сочетание немедикаментозных и медикаментозных методов (рис. 1). Среди немедикаментозных методов следует упомянуть обучение пациентов, снижение массы тела, аэробные нагрузки, ходьбу, ортопедические методы коррекции и физиотерапевтические процедуры. Для этих методов лечения существует различная степень доказательности (от А до D), однако все они могут использоваться в комплексном лечении больных ОА [15].

Медикаментозные средства делятся на симптоматические лекарственные средства быстрого и замедленного действия (SYSADOA). К первой группе относятся парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), трамадол и внутрисуставное введение глюкокортикостероидов (ГКС). К SYSADOA относятся препараты хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата (в том числе их комбинированные формы), диациреин, неомыляемые соединения авокадо и сои (Пиаскледин) и производные гиалуроновой кислоты – ГК (для внутрисуставного введения). Все эти средства, как правило, применяют повторными курсами с перерывами от 3 до 6 мес. Клинические рекомендации медицинских сообществ разных стран по лечению ОА во многом совпадают, но имеются и отличия, обусловленные гетерогенностью популяций больных ОА, высоким уровнем коморбидности, а также, очевидно, многообразием фено- и эндотипов заболевания [16–18].

Определение фенотипа ОА у конкретного пациента может способствовать выявлению риска быстрого прогрес-

сирования заболевания, ведущего патофизиологического механизма его развития и предикторов лучшего ответа на выбранный метод лечения. Сложности лечения пациентов с ОА возникают в связи с пожилым возрастом, частым сочетанием с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями, хронической болезнью почек и повышенным риском развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [19, 20]. Наличие этих заболеваний существенно ограничивает возможность применения НПВП, учитывая их нежелательные эффекты: неселективных НПВП – на слизистую ЖКТ, ЦОГ-2 селективных НПВП – на кардиоваскулярные риски, а также ограниченность их применения при наличии хронической болезни почек. Локальное (внутрисуставное) введение ГКС, рекомендованное на II этапе лечения при персистирующей боли и синовите, имеет ряд побочных действий. ГКС даже при внутрисуставном введении способствуют повышению артериального давления, уровня глюкозы в крови, могут провоцировать нарушения сердечного ритма, что крайне нежелательно у пациентов старшего возраста, при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и метаболического синдрома. С нашей точки зрения, их применение должно ограничиваться воспалительным фенотипом ОА (при наличии значительного синовита коленного сустава, реже при узелковом ОА кистей с воспалительным компонентом) у пациентов более молодого возраста и проводиться не чаще 2–3 раз в год с интервалом не менее 3–4 мес.

Наибольшую доказательную базу имеют препараты из группы так называемых SYSADOA, в первую очередь хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат [15, 20, 21], хорошо известные российским специалистам, однако действие их развивается постепенно и требуются продолжительные и повторные курсы приема препарата. Преимуществом этих средств является хорошая переносимость и практически полное отсутствие побочных действий.

Препараты ГК согласно международным и российским рекомендациям должны применяться на II этапе лечения ОА при сохранении болевого синдрома [22, 23]. ГК является природным полимером (несульфатированным гликозаминогликаном) и входит в состав основных компонентов суставного гиалинового хряща. Она содержится как в стенке самих хондроцитов, так и в межклеточном матриксе, обладает гидрофильными свойствами и обуславливает упругость хрящевой ткани и вязко-эластические свойства синовиальной жидкости. Связываясь с молекулами агрекана, ГК формирует крупные белковые агрегаты, которые удерживают воду за счет своего отрицательного заряда. Суставной хрящ выполняет амортизационную функцию, обеспечивая устойчивость сустава к ударным нагрузкам. Одна из предшествующих теорий развития ОА объясняла его двумя патофизиологическими механизмами: избыточной механической нагрузкой на нормальный хрящ либо нормальной нагрузкой на генетически дефектный хрящ. Поэтому упругость суставного хряща и вязко-эластические свойства синовиальной жидкости являются кардинальными защитными механизмами опорно-двигательного аппарата. Известно, что в процессе старения эти свойства ухудшаются: цепочка ГК укорачивается (снижается ее молекулярная масса), а ее общее количество увеличивается [24].

За более чем 20 лет исследований свойств ГК в дополнение к амортизирующей функции хорошо изучены ее хондропротективные и противовоспалительные свойства. Так, С.-Т. Wang и соавт. еще в 2006 г. обнаружили, что ГК способствует снижению экспрессии провоспалительных ци-

токинов при взаимодействии с фибробластоподобными синовиоцитами [25]. ГК также подавляет выработку макрофагами простагландина E2 путем ингибирования фактора транскрипции NF- κ B [26], снижает выработку матриксных металлопротеиназ [27]. Многообразие механизмов действия ГК в полости сустава обобщено в систематическом обзоре R. Altman и соавт. (2015 г.): экзогенная ГК ускоряет синтез собственных протеогликанов и гликозаминогликанов, снижает апоптоз хондроцитов путем связывания с CD44-рецептором клеточной стенки, ингибирует продукцию оксида азота в синовиальной оболочке, способствуя таким образом уменьшению окислительного стресса [28].

Препараты ГК различаются по методам получения (животное происхождение, метод бактериальной ферментации и технология перекрестного сшивания), молекулярной массе (от 500 до 6000 МДа и более), молекулярной структуре (линейная, сшитая или их сочетание), методу сшивания, концентрации, дозировке и частоте введения. Создано более 80 препаратов ГК. До настоящего времени идут споры о преимуществах таких средств с большей или меньшей молекулярной массой, от которой в значительной степени зависит клиническая эффективность препаратов ГК. Препараты с более низкой и средней молекулярной массой (0,6–2,5 МДа) лучше уменьшают воспаление, стимулируют выработку собственных протеогликанов и способствуют восстановлению реологических свойств синовиальной жидкости, а препараты с большей молекулярной массой (более 3 МДа) и «сшивающими мостиками» в большей степени улучшают амортизационные свойства и являются «протезами синовиальной жидкости» [29, 30]. Следует учитывать, что для первой группы рекомендуется большее число внутрисуставных инъекций (3–5) с интервалом в неделю, а для вторых – 1–2 инъекции на курс.

В ряде исследований показано, что ГК сопоставима по обезболивающему эффекту с НПВП, но не имеет собственных им побочных действий, поэтому может быть использована у пациентов старшего возраста или при высоком риске применения НПВП [31]. При сравнении эффективности ГК и ГКС показано, что более быстрое воздействие на боль последних нивелируется к 4-й неделе, а при дальнейшем наблюдении действие ГК сохраняется до 8 нед и более, тогда как эффект ГКС убывает [32].

Несмотря на длительный опыт применения препаратов ГК для внутрисуставного введения, медицинские рекомендации по их использованию при ОА в разных странах отличаются. Так, Международное общество по исследованию остеоартрита (OARSI) [5], Европейская антиревматическая лига (EULAR) [10] и Ассоциация ревматологов России (АРР) [15] рекомендуют использовать внутрисуставное введение ГК при ОА, в то время как Национальный центр по хроническим заболеваниям (NCC-CC) [33], Американская академия хирургов-ортопедов (AAOS) [34] и Американская коллегия ревматологов (ACR) [35] не поддерживают такие рекомендации. При этом следует отметить, такая позиция обусловлена скорее недостаточной доказательной базой, чем обнаружением негативного воздействия ГК на ткани сустава или побочными эффектами. Подробный обзор отечественных и зарубежных публикаций на эту тему представлен Ю.С. Филатовой и соавт. в 2022 г. [36], в завершении которого приводятся рекомендации технической экспертной группы Международного симпозиума по внутрисуставной терапии, где определены критерии успешного введения ГК при ОА различных локализаций, а также предикторы успеха и неуспеха применения препаратов ГК.

Наибольшее значение с точки зрения функциональных нарушений имеет поражение крупных суставов (тазобе-

ренных и коленных). Методика пункции коленных суставов широко распространена среди травматологов-ортопедов, хирургов, ревматологов. Поэтому наиболее изучена эффективность препаратов ГК для ОА коленных суставов: российскими и зарубежными авторами показан пролонгированный анальгетический эффект и улучшение функционального индекса Лекена практически в 2 раза [37–40]. В одном из недавних метаанализов рандомизированных клинических исследований эффективности внутрисуставного введения различных субстанций в коленный сустав при ОА, проведенном в 2021 г. U. Anil и соавт., лучший эффект через 4–6 нед и через 3 мес по шкале WOMAC был получен для препаратов высокомолекулярной ГК [41]. Несколько сложнее осуществить введение ГК в тазобедренный сустав, поэтому требуется навигация с помощью ультразвукового датчика или компьютерной томографии. Подобные исследования выполнялись в России начиная с 2004 г., и также были получены обнадеживающие результаты [42, 43]. Практически все исследователи отмечают отсутствие побочных эффектов, хорошую переносимость препаратов ГК и значимое улучшение функционального состояния суставов, поэтому они могут быть рекомендованы для применения в различных возрастных группах пациентов как с ранней, так и развернутой стадией ОА, а также при наличии противопоказаний к использованию других методов лечения у больных с коморбидностью. В 2023 г. опубликован опыт российских исследователей по применению 1% гиалуроната натрия для внутрисуставной и околосуставной терапии тендинопатий верхних конечностей [44].

Широкий спектр представленных на российском рынке препаратов ГК делает возможным персонализированный подход к их назначению. Удачным представителем препаратов ГК является Флексотрон, представленный большой линейкой форм с различной молекулярной массой, концентрацией и объемом. Препарат изготавливается методом бактериальной ферментации из японского или французского сырья и является высокоочищенным гиалуронатом натрия. Опыт применения препаратов этой группы обобщен рядом исследователей, доказана их эффективность и хорошая переносимость [45, 46]. Линейные формы Флексотрона с более низкой молекулярной массой (в диапазоне 1–2 МДа) – Смарт и Форте – могут быть рекомендованы преимущественно при воспалительном и энтезопатическом фенотипах ОА, со средней молекулярной массой (2–2,5 МДа) – Плюс – при дисфункциональном и механическом фенотипах ОА, а более высокомолекулярные, «сшитые» и двухфракционные – Кросс, Соло и Ультра – при метаболическом, остеопоротическом и механическом фенотипах ОА.

Создание «бионических» препаратов ГК с помощью технологии конъюгации и перекрестной сшивки путем образования двух и более ковалентных связей между цепочками линейных молекул ГК использовано в разработке Флексотрон Кросс [47]. Технология его создания запатентована под названием СНАР. Она отличается от предшествующих (например, технологии NASHA) тем, что перед сшиванием цепей ГК они «запутываются» в клубок, что наряду с увеличением срока деградации продукта облегчает методику его введения в полость сустава. Примером инновационного подхода служит также двухфракционный Флексотрон Ультра, в составе которого присутствуют как низко-, так и высокомолекулярная фракция ГК, действующие последовательно и имеющие комплексный и пролонгированный эффект [48].

Разные формы препарата имеют и различные объемы предзаполненных шприцев: так, например, Флексотрон Форте объемом 3 мл удобен для введения в крупные суставы и рекомендован для 3–5 еженедельных инъекций, а имеющий

несколько большую концентрацию ГК Флексотрон Смарт объемом 2 мл может использоваться и для средних суставов с меньшим количеством инъекций (1–3 на курс). Препарат Флексотрон Соло рекомендован для крупных и средних суставов в виде однократной инъекции и может применяться, например, после артроскопического вмешательства. Наконец, содержащий «сшитую» ГК и изготовленный по запатентованной технологии СНАР Флексотрон Кросс объемом 3 мл рекомендован для 1–2 инъекций на курс, а имеющий объем 5 мл Ультра содержит 2 фракции ГК (низко- и высокомолекулярную), которые действуют последовательно и способствуют пролонгированному эффекту.

О целесообразности применения так называемого пре-кондиционирования сустава, т.е. введения сначала низкомолекулярной ГК с противовоспалительным эффектом, а затем более высокомолекулярной ГК для длительного хондропротективного и амортизационного действия, стали писать в последние 2 года, в том числе и российские исследователи (И.С. Дыдыкина и соавт., Д.Е. Каратеев и соавт.) [49, 50]. Такой подход имеет определенные преимущества и может быть рекомендован в клинической практике. В качестве примера такой схемы применения препаратов ГК у пациентов с ОА коленного сустава можно предложить введение Флексотрона Форте [46] или Смарт, а затем дополнить его последовательным введением Флексотрона Плюс [51] или Кросс с интервалом в 7–10 дней. Двухфракционный препарат Флексотрон Ультра обладает комплексным действием, оказывая как непосредственное противовоспалительное, так и пролонгированное хондропротективное действие [45].

Заключение

Гетерогенность пациентов с ОА находит свое отражение в разделении их по определенным фенотипам. Такой подход, наряду с оценкой индивидуальных особенностей пациента и коморбидности, способствует проведению персонализированной терапии ОА. Препараты ГК для внутрисуставного введения обладают долговременной эффективностью и хорошим уровнем безопасности и могут быть использованы в комплексной терапии у значительного числа больных. С учетом механизмов их действия наличие различных форм, содержащих разные концентрации и объемы гиалуроната натрия, позволяет применять их максимально целенаправленно и с наибольшей эффективностью, что является основной задачей персонализированной терапии.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Статья спонсируется компанией АО «Система Плюс». Спонсорство не повлияло на результаты исследования.

Funding source. This article has been supported by Sistema Plus. Sponsorship did not influence the results of the study.

Список сокращений

ГК – гиалуроновая кислота
ГКС – глюкокортикостероиды
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОА – остеоартрит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya. Pod red. EL Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
2. Loeser EF, Goldring SR, Scanzello CR. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):1697-707.
3. Sharma I. Osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2021;384(1):51-9.
4. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):483-9. DOI:10.1136/ard.2009.113100
5. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(3):363-88. DOI:10.1016/j.joca.2014.01.003
6. Waarsing JH, Bierma-Zeinstra SM, Weinana H. Distinct subtypes of knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(9):1650-8.
7. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):425. DOI:10.1186/s12891-016-1286-2
8. Dell'Isola A, Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: data from the osteoarthritis initiative. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191045. DOI:10.1371/journal.pone.0191045.eCollection 2018
9. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine – personalized, problematic and promising. *N Engl J Med.* 2015;372(23):229-34.
10. Oo WM, Little C, Duong V, Hunter DJ. The development of disease-modifying therapies for osteoarthritis (DMOADs): the evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:2921-45.
11. Im GI, Moon JY. Emerging Concepts of Endotypes/Phenotypes in Degenerative Medicine for Osteoarthritis. *Tissue Eng Regen Med.* 2022;19(2):321-24.
12. Mobasheri A, Rayman MP, Gualillo O, et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:302-11.
13. Karsdal MA, Christiansen C, Ladel C, et al. Osteoarthritis – a case for personalized health care? *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(1):7-16.
14. Herreo-Beaumont G, Roman-Bias JA, Bruyere O, et al. Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment. *Maturitas.* 2017;96:54-7.
15. Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;3(11-2):48-52 [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *RMJ. Medical Review.* 2019;11(11-2):48-5 (in Russian)].
16. Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(1):59-66. DOI:10.1038/s41584-020-00523-9
17. Kroon FPB, Carmona I, Schoones JW, Kloppenburg M. Efficacy and safety of non-pharmacological, pharmacological and surgical treatment for hand osteoarthritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *RMD Open.* 2018;4(2):e000734. DOI:10.1136/rmdopen-2018-000734
18. Каратеев Д.Е., Лучихина Л.В., Лучихина Е.В., Голухов Г.Н. Современная стратегия ведения больных остеоартритом: обзор. *Вестник восстановительной медицины.* 2022;21(6):30-41 [Karateev DE, Luchikhina LV, Luchikhina EL, Golukhov G.N. Current Management Strategy for Osteoarthritis Patients: a Review. *Bulletin of Rehabilitation Medicine.* 2022;21(6):30-41 (in Russian)]. DOI:10.38025/2078-1962-2022-21-6-30-41
19. Park D, Park YM, Ko SH, et al. Association between knee osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease and synergistic adverse effects of lack of exercise. *Sci Rep.* 2023;13(1):2777.
20. Чичасова Н.В. Современные подходы к терапии остеоартрита. *Медицинский совет.* 2020;(4):126-35 [Chichasova NV. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(4):126-35 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-4-126-135
21. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, et al. Glucosamine and chondroitin for knee placebo-controlled clinical trial evaluating osteoarthritis: a double-blind randomised single and combination regimens. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):851-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203954
22. Лила А.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И., и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению ОА 2022. *Современная*

- ревматология. 2022;16(6):106-16 [Lila AM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. Resolution of the consensus of the Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis, 2022. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):106-16 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2022-6-106-116
23. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-50.
 24. Garatziotis S, Savani RC. Hyaluronan biology: a complex balancing act of structure, function, location and context. *Matrix Biol*. 2019;78-79:1-10. DOI:10.1016/j.matbio.2019.02.002
 25. Wang C-T, Lin Y-T, Chiang B-L, et al. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(12):1237-47. DOI:10.1016/j.joca.2006.05.009
 26. Yasuda T. Hyaluronan inhibits prostaglandin E2 production via CD44 in U937 human macrophages. *Tohoku J Exp Med*. 2010;220(3):229-35. DOI:10.1620/tjem.220.229
 27. Sasaki A, Sasaki K, Kontinen YT, et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1beta-induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med*. 2004;204(2):99-107. DOI:10.1620/tjem.204.99
 28. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *DMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:321.
 29. Gotoh S, Onaya J, Abe M, et al. Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanisms on experimental joint pain in rats. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(11):817-22. DOI:10.1136/ard.52.11.817
 30. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32(1):10-37.
 31. Bannuri RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(5):593-99. DOI:10.1016/j.semarthrit.2013.10.002
 32. Bannuri RR, Natov NS, Obadan IE, et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1704-11. DOI:10.1002/art.24925
 33. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Osteoarthritis: National Clinical Guideline for Care and Management in Adults. London: Royal College of Physicians (UK), 2008.
 34. Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013;21(9):571-6. DOI:10.5435/JAAOS-21-09-571
 35. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip and Knee. *Arthritis Rheum*. 2020;72(2):220-33. DOI:10.1002/art.41142
 36. Филатова Ю.С., Соловьев И.Н. Гиалуроновая кислота в лечении остеоартрита различных локализаций. Обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):1014-9 [Filatova YS, Soloviev IN. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of various localization: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(8):1014-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.08.201790
 37. Меньшикова И.В., Маколкин В.И., Сугурова И.Ю. Применение препаратов гиалуроновой кислоты для локальной внутрисуставной терапии остеоартроза коленного сустава. *Терапевтический архив*. 2007;5:31-5 [Men'shikova IV, Makolkin VI, Sugurova Iu. Primenenie preparatov gialuronovoi kisloty dlia lokal'noi vnutrisustavnoi terapii osteoartroza kolennogo sustava. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2007;5:31-5 (in Russian)].
 38. Бялик В.Е., Макаров М.А., Бялик Е.И., и др. Сравнение эффективности препаратов гиалуроновой кислоты с различной молекулярной массой и в сочетании с хондроитин сульфатом в зависимости от стадии ОА коленного сустава. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):560-9 [Bialik VE, Makarov MA, Bialik EI, et al. Comparing the efficacy of hyaluronic acid products with various molecular weights as mono and combined with chondroitin sulfate regimens in treatment of patients with stage I-III knee osteoarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):560-9 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-560-569
 39. Олонин Ю.А., Шендригин И.Н. Внутрисуставные инъекции в лечении остеоартроза. *Современная ревматология*. 2022;16(1):97-102 [Olyunin YA, Schendrigin IN. Intra-articular injections in the treatment of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):97-102 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2022-1-97-102
 40. Алексеева Л.И., Кашеярова Н.Г., Таскина Е.А., и др. Эффективность и безопасность внутрисуставного применения комбинации гиалуроната натрия и хондроитина сульфата при остеоартрите коленного сустава: многоцентровое проспективное исследование. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):46-54 [Alekseeva LI, Kashevarova NG, Taskina EA. The efficacy and safety of intra-articular application of a combination of sodium hyaluronate and chondroitin sulfate for osteoarthritis of the knee: a multicenter prospective study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):46-54 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000631
 41. Anil U, Marcus DH, Hurley ET, et al. The efficacy of intra-articular injections in the treatment of the knee osteoarthritis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Knee*. 2021;32:173-82. DOI:10.1016/j.knee.2021.08.008
 42. Дженжера Н.А., Озеров С.К., Меньшикова И.В., и др. Опыт локальной внутрисуставной терапии инъекциями препарата гиалуроновой кислоты остеоартроза в тазобедренный сустав под ультразвуковым контролем при остеоартрозе. *Эхография*. 2004;5(4):367-70 [Dzhenzherna NA, Ozerov SK, Men'shikova IV, et al. Opyt lokal'noi vnutrisustavnoi terapii in'ektsiyami preparata gialuronovoi kisloty ostena v tazobedrennyi sustav pod ul'trazvukovym kontrolem pri osteoartroze. *Ekhografiya*. 2004;5(4):367-70 (in Russian)].
 43. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Зайцева Е.М., и др. Результаты многоцентрового годичного исследования препарата Дьюролан. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;1:50-7 [Alekseeva LI, Sharapova EP, Zaitseva EM, et al. Rezultaty mnogotsentrovogo godichnogo issledovaniia preparata D'iurolan. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2011;1:50-7 (in Russian)].
 44. Филатова Ю.С., Ильин М.В. Использование натрия гиалуроната для терапии заболеваний верхних конечностей. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):438-43 [Filatova YS, Ilyin MV. The use of sodium hyaluronate to treat upper limb disease: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(5):438-43 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.05.202273
 45. Беляева Е.А., Фатенко А.С., Авдеева О.С., Беляева С.В. Сравнительная эффективность внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты с различными физико-химическими свойствами при остеоартрите коленного сустава. *Современная ревматология*. 2021;15(6):48-54 [Belyaeva EA, Fatenko AS, Avdeeva OS, Belyaeva SV. Comparative effectiveness of intra-articular administration of different drugs of hyaluronic acid with various physico-chemical properties in knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):48-54 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-6-48-54
 46. Беляева И.Б. Современная концепция локальной инъекционной терапии остеоартрита и заболеваний околоуставных мягких тканей: фокус на препараты гиалуроновой кислоты (Флексотрон Форте). *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(29):6-12 [Belyaeva IB. Modern Concept of Local Injection Therapy of Osteoarthritis and Diseases of the Periarthral Soft Tissues: Focus on Hyaluronic Acid Preparations (Flexotron Forte). *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2022;18(29):6-12 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2022-18-29-6-12
 47. Dovedyts M, Liu ZJ, Bartlett S. Hyaluronic acid and its biomedical applications: a review. *Engineered Regeneration*. 2020;1:102-13.
 48. Blicharski T, Lukaszik P, Plebanski R, et al. Efficacy and safety of intra-articular cross-linked sodium hyaluronate for the treatment of knee osteoarthritis: a prospective, active-controlled, randomized, parallel-group, double-blind, multicenter study. *J Clin Med*. 2023;12(8):2982.
 49. Дыдыкина И.С., Арутюнова Е.В., Коваленко П.С., Николаева Е.В. Методика preconditionирования сустава перед введением препаратов гиалуроновой кислоты кросс-линк ряда. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(42):24-30 [Dydykina IS, Arutyunova YeV, Kovalenko PS, Nikolayeva YeV. The Method of Preconditioning the Joint Before the Introduction of Cross-Link Hyaluronic Acid Preparations. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2023;19(42):24-30 (in Russian)]. DOI:10.11978/2307-3586-2023-19-42-24-30
 50. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Препараты гиалуроновой кислоты в комплексной терапии остеоартрита: современные возможности. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(10):12-6 [Karateev DE, Luchikhina EL. Hyaluronic Acid Preparations in the Complex Therapy of Osteoarthritis: Modern Possibilities. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2024;20(10):12-6 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2024-20-10-12-16
 51. Гриднева Г.И. Роль гиалуроната натрия со средней молекулярной массой в лечении остеоартрита крупных суставов на примере препарата Флексотрон Плюс. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(9):28-32 [Gridneva GI. The Role of Sodium Hyaluronate with the Average Molecular Weight in the Treatment of Large Joints Osteoarthritis on the Example of the Drug Flexotron Plus. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2023;19(9):28-32 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2023-19-9-28-32

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.06.2024



OMNIDOCTOR.RU