

Сравнительная эффективность внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты с различными физико-химическими свойствами при остеоартрите коленного сустава

Беляева Е.А., Фатенко А.С., Авдеева О.С., Беляева С.В.

Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия
Россия, 300012, Тула, проспект Ленина, 92

Остеоартрит коленного сустава (ОА КС) – хроническое заболевание, приводящее к значительному ухудшению качества жизни и инвалидизации. В лечении ОА важное место занимают препараты гиалуроновой кислоты (ГлК).

Цель исследования – сравнительный анализ эффективности лечения ОА КС препаратами ГлК с различными физико-химическими свойствами и молекулярной массой.

Пациенты и методы. Проведено 12-недельное проспективное рандомизированное исследование сравнительной эффективности однократного внутрисуставного (в/с) введения трех препаратов ГлК – Армавискона Форте (АФ), Флексотрона Кросс (ФКр) и Флексотрона Ультра (ФУл). Исследуемую группу составили 90 больных ОА КС в возрасте от 43 до 50 лет (большинство женщины – 63,3%) с исходной выраженностью боли >40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Результат терапии оценивался по динамике боли (ВАШ), индекса WOMAC и субъективной оценке эффекта через 3 мес после в/с введения ГлК.

Результаты и обсуждение. Из исследования выбыли 8 пациентов: в группе АФ – 3, ФКр – 4, ФУл – 1. Через 90 дней уменьшение боли по сравнению с исходными значениями в группе АФ составило 30%, ФКр – 46% и ФУл – 57% ($p \leq 0,05$), а динамика индекса WOMAC – 27, 36 и 42% соответственно. Через 90 дней улучшение и значительное улучшение в группах АФ, ФКр и ФУл отметили 85,0, 93,4 и 96,5% больных соответственно. Серьезных нежелательных явлений не зафиксировано.

Заключение. Все исследуемые препараты продемонстрировали высокий анальгетический потенциал, но наилучший клинический эффект был отмечен при применении ФУл.

Ключевые слова: остеоартрит; коленный сустав; болевой синдром; функциональные нарушения; гиалуроновая кислота.

Контакты: Елена Александровна Беляева; belyaeva.el@yandex.ru

Для ссылки: Беляева ЕА, Фатенко АС, Авдеева ОС, Беляева СВ. Сравнительная эффективность внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты с различными физико-химическими свойствами при остеоартрите коленного сустава. Современная ревматология. 2021;15(6):48–54. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-48-54

Comparative effectiveness of intra-articular administration of different drugs of hyaluronic acid with various physico-chemical properties in knee osteoarthritis

Belyaeva E.A., Fatenko A.S., Avdeeva O.S., Belyaeva S.V.

Tula State University, Medical Institute, Tula
92, Prospect Lenina, Tula 300012, Russia

Knee osteoarthritis (KOA) is a chronic disease that leads to a significant deterioration in the quality of life and disability. In the treatment of OA, hyaluronic acid (HA) drugs have an important place.

Objective: to compare the effectiveness of ROA treatment with different HA drugs with different physicochemical properties and molecular weight.

Patients and methods. A 12-week prospective randomized study of the comparative efficacy of a single intra-articular injection of three HA drugs – Armaviscon Forte (AF), Flexotron Cross (FCr) and Flexotron Ultra (FUL) was carried out. The study group consisted of 90 patients with knee osteoarthritis, aged from 43 to 50 years (the majority were women – 63.3%) with an initial severity of pain >40 mm according to the visual analogue scale (VAS). The result of therapy was assessed by the dynamics of pain (VAS), WOMAC index, and subjective assessment of the effect 3 months after intra-articular administration of HA.

Results and discussion. Eight patients dropped out of the study: in the AF group – 3, FCr – 4, FUL – 1. After 90 days, the decrease in pain compared to baseline values in the AF group was 30%, in FCr – 46% and in FUL – 57% ($p \leq 0,05$), and the dynamics of the WOMAC index – 27, 36, and 42%, respectively. After 90 days, 85.0, 93.4 and 96.5% of patients noted improvement and significant improvement in the AF, FCr and FUL groups, respectively. No serious adverse events were recorded.

Conclusion. All investigated drugs demonstrated high analgesic potential, but the best clinical effect was observed with FUL.

Key words: osteoarthritis; knee; pain; functional disorders; hyaluronic acid.

Contact: Elena Aleksandrovna Belyaeva; belyaeva@yandex.ru

For reference: 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. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-48-54

Остеоартрит (ОА) коленного сустава (КС) – мультифакторное заболевание с различными фенотипами, отсутствие лечения которого приводит к ухудшению качества жизни и инвалидизации пациентов [1–3]. Основными жалобами, с которыми больные обращаются за медицинской помощью, являются боль и нарушение функции сустава. Наряду с системным применением лекарственных средств – нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) – в лечении ОА важное место занимает локальная терапия, включающая в первую очередь препараты гиалуроновой кислоты (ГлК) [3–5]. Широкое использование ГлК в терапии ОА обосновано тем, что ее внутрисуставное (в/с) введение приводит к уменьшению боли, скованности и увеличению объема движений с восстановлением общей двигательной активности [6, 7]. Эффект обеспечивается за счет восполнения объема, нормализации вязкости, эластичности и гидрофильных свойств синовиальной жидкости [8]. На уровне организма ГлК обладает антипатогенными, анаболическими, противовоспалительными и антиноцицептивными свойствами [9, 10]. Действие ГлК не может объясняться исключительно механическими причинами, поскольку процесс деградации препарата исчисляется днями, а эффект лечения сохраняется на протяжении многих месяцев, что позволяет обсуждать возможное патогенетическое влияние ГлК на клеточном и тканевом уровне [11–15].

Противовоспалительное действие ГлК хорошо изучено: имеются данные о подавлении воспаления в суставе за счет блокирования провоспалительных цитокинов, снижения продукции простагландина Е₂ и брадикинина, ингибирования матриксных металлопротеиназ и агреканизации. ГлК, распадаясь на фрагменты, может связывать в месте повреждения рецепторы CD44, RHAMM, LYVE1, TLR2 и TLR4, расположенные на поверхности различных иммунокомпетентных клеток (моноцитов, Т-лимфоцитов, макрофагов и др.), что приводит к торможению внутриклеточной индукции синтеза провоспалительных цитокинов: макрофагальных воспалительных белков (МВВ1 α и МВВ1 β), белка хемотаксиса моноцитов 1, интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ17, ИЛ1 β , фактора некроза опухоли α [16]. В свою очередь, это препятствует не только торможению разрушения хряща, но и деструкции субхондральной кости. Предполагается, что структурно-модифицирующее действие ГлК обусловлено способностью активировать инсулиноподобный (IGF), фибробластный (FGF) и трансформирующий (TGF β) факторы роста, отвечающие за репаративные процессы в организме [17]. Особенно предпочтительным является применение препаратов ГлК у коморбидных пациентов и больных с противопоказаниями к применению НПВП и локальных глюкокортикоидов (ГК) [18].

В последние годы было проведено большое количество исследований сравнительной эффективности препаратов

ГлК с различной молекулярной массой, в которых оценивалась эффективность терапии в зависимости от количества в/с введений на один курс, наличия или отсутствия дополнительных компонентов в составе препаратов. Однако недостаточно информации о влиянии на эффективность терапии концентрации действующего вещества и особенностей химического строения ГлК (в частности, линейной и cross-link-модифицированной) [19–23].

Цель исследования – сравнительный анализ эффективности лечения ОА КС препаратами ГлК с различными физико-химическими свойствами и молекулярной массой.

Пациенты и методы. На базе кафедры внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВО «Тюльский государственный университет» было проведено 12-недельное проспективное сравнительное рандомизированное одноцентровое исследование для оценки эффективности препаратов ГлК в реальной клинической практике. Для анализа были выбраны три препарата ГлК для в/с введения: Армавискон Форте (АФ), Флексотрон Кросс (ФКр) и Флексотрон Ультра (ФУл).

АФ (гиалуронат натрия), получаемый путем ферментации бактерий *Streptococcus equi*, характеризуется высокой молекулярной массой (3–3,5 мДа), 2,3% раствор (23 мг/мл – 69 мг гиалуроната натрия в 3 мл) предназначен для одно-, двукратного введения в сустав.

ФКр, синтезируемый путем ферментации из культуры *Streptococcus zooepidemicus*, производится посредством нового процесса образования поперечных связей с использованием 1,4-бутандиолдиглицидилового эфира (BDDE) для выработки свойств, предупреждающих деградацию гиалуронана в суставе. Запатентованная технологическая платформа CHAP (Cross-linked Hyaluronic Acid Platform) для создания поперечных (cross-link) связей позволяет получить вязкий гель с повышенной плотностью гиалуронана (2% гиалуронана, 20 мг/мл – 60 мг в 3 мл). Особенность технологии производства заключается в том, что перед обработкой кросс-линкером (так называемая сшивка) молекулы линейной ГлК (с начальной массой 3–3,5 мДа) как бы связывают между собой в клубок. В результате процесс деградации препарата в суставе замедляется, а получаемый гель при введении лучше переносится пациентом.

ФУл представляет собой линейный гибридный двухфракционный (1,2/3,2 мДа) гиалуронат натрия в фосфатном буфере 2,5%/25 мг/мл – 120 мг в преднаполненном шприце 4,8 мл для однократного введения. Фосфатный буфер усиливает гидрофильный эффект ГлК.

Дизайн постмаркетингового проспективного исследования предусматривал набор пациентов с диагнозом первичного ОА КС в три группы по 30 человек, сопоставимых по возрасту, полу, продолжительности заболевания, интенсивности боли (>40 мм по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) и рентгенологической стадии (I–III стадия по Kellgren–Lawrence). Среди пациентов было 33

Таблица 1. Характеристики пациентов трех групп
Table 1. Characteristics of patients in three groups

Показатель	АФ (n=30)	ФКр (n=30)	ФУл (n=30)
Мужчины/женщины, n	9/21	11/19	13/17
Возраст, годы	48,3	47,8	49,6
Рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence (I/II/III), n	4/24/2	6/22/1	1/20/9
Целевой сустав (правый/левый), n	10/20	17/13	14/16
Длительность заболевания, годы, М±σ	4,6±1,7	3,7±1,8	3,9±2,6
Исходная оценка боли по ВАШ, мм, М±σ	46,2±8,7	45,0±9,4	48,1±9,3
Коморбидная патология: АГ/ИБС/СД/ЯБ/ХБП	21/3/4/2/2	17/1/1/8/1	26/3/5/2/4

Примечание. ИБС – неосложненная ишемическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь почек I–III стадии.

мужчины и 57 женщин в возрасте моложе 50 лет (от 43 до 50 лет). Во всех трех группах средняя интенсивность боли по ВАШ составляла 46 мм, длительность ОА КС – менее 10 лет. Преобладали пациенты со II рентгенологической стадией ОА по Kellgren–Lawrence. Самым частым сопутствующим соматическим заболеванием была артериальная гипертензия – АГ (табл. 1).

Манифестация ОА КС наблюдается преимущественно в возрасте 40–50 лет. В первые годы заболевания симптоматика непостоянна, боль и функциональные нарушения выражены незначительно, но даже минимальные проявления болезни у пациентов с активным образом жизни и значительными трудовыми нагрузками вызывают ощутимый дискомфорт и являются причиной обращения за врачебной помощью. Особенностью этой группы пациентов также является прогнозируемая низкая приверженность длительной фармакотерапии, потребность в получении относительно быстрых результатов лечения и сохранении их на определенное время. Поэтому интересным представлялось изучение эффективности в/с введения производных ГлК в группе пациентов моложе 50 лет с продолжительностью заболевания менее 10 лет, независимо от рентгенологической стадии процесса. Известно, что интенсивность боли при ОА непосредственно не зависит от рентгенологической стадии: часть пациентов отмечает выраженную боль и ощущение скованности при незначительных изменениях на рентгенограммах, напротив, больные со II и даже III рентгенологическими стадиями гонартроза могут ощущать слабую и умеренную боль. Поскольку именно боль является основным признаком манифестации ОА, а ее уменьшение – главным критерием эффективности терапии, предполагалось оценить прежде всего анальгетический потенциал препаратов ГлК.

Таблица 2. Частота НЯ при применении препаратов ГлК у пациентов трех групп, n (%)
Table 2. Frequency of AEs during treatment with HA drugs in patients of three groups, n (%)

НЯ	АФ (n=30)	ФКр (n=30)	ФУл (n=30)
Боль в месте введения	1 (3,3)	3 (9,9)	2 (6,6)
Боль в суставе в 1-е сутки после введения	2 (6,6)	3 (9,9)	2 (6,6)
Периартикулярный отек	–	2 (6,6)	1 (3,3)
Выпот в суставе	2 (6,6)	1 (3,3)	–

В исследование *не включали* лиц с болезнями крови; тяжёлыми заболеваниями печени и почек; сердечно-сосудистой системы; ферментопатиями; инсулинзависимым сахарным диабетом (СД); онкологическими заболеваниями; язвенной болезнью (ЯБ) двенадцатиперстной кишки и желудка в стадии обострения; воспалительными заболеваниями кишечника; травмой целевого сустава, остеонекрозом мыщелков формирующих сустав костей (бедренной и большеберцовой); пациентов, перенесших ортопедические операции на суставе; принимающих антикоагулянты и ГК; получавших в/с введения ГлК, хондроитина, ГК, PRP-терапию в последние 6 мес перед включением в исследование, а также участвующих в других клинических исследованиях (КИ) и не давших согласие на осмотр и лечение.

Оценка боли и выраженности функциональных нарушений проводилась на основании данных опросника WOMAC во время трех запланированных визитов: до начала лечения, через 7 и 90 дней после в/с введения препаратов ГлК. Использовалась шкала Ликерта с пятью вариантами ответа: 1 – очень хорошо; 2 – хорошо; 3 – удовлетворительно; 4 – плохо; 5 – очень плохо. Также во время каждого визита проводилась субъективная оценка эффективности терапии по 5-балльной вербальной шкале: 1 – значительное улучшение; 2 – улучшение; 3 – без изменений; 4 – ухудшение; 5 – значительное ухудшение. Дополнительно определяли потребность пациентов в обезболивании (приеме системных НПВП).

Статистический анализ проводился с использованием параметрических и непараметрических методов. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Все 90 пациентов получили однократное в/с введение одного из препаратов ГлК. Закончили исследование 82 пациента. Выбыли из-за неявики на 3-й визит 8 па-

Таблица 3. Динамика оцениваемых параметров у пациентов трех групп, $M \pm \sigma$
 Table 3. Dynamics of the estimated parameters in patients of three groups, $M \pm \sigma$

Показатель	АФ (n=30)	ФКр (n=30)	ФУл (n=30)
Боль по ВАШ, мм:			
исходно	46,2±8,7	45,0±9,4	48,1±9,3
через 7 дней	36,7±2,7	40,8±4,9	38,0±5,1
через 90 дней	32,6±4,3*,**	24,3±6,3*	21,0±3,2*,**
Боль по WOMAC, баллы:			
исходно	12,2±1,6	12,1±1,9	12,6±1,8
через 7 дней	7,5±0,2	10,9±0,2	7,6±0,8
через 90 дней	7,2±0,1*	7,4±0,2*	6,2±0,1*
Скованность по WOMAC, баллы:			
исходно	6,4±1,1	6,0±1,7	6,2±0,8
через 7 дней	5,1±0,4	5,8±1,0	5,0±1,1
через 90 дней	4,2±0,8*	3,3±1,2*	2,9±1,3*
Функция по WOMAC, баллы:			
исходно	33,2±6,4	34,7±2,3	32,6±7,3
через 7 дней	28,3±3,2	26,3±4,1	24,1±4,7
через 90 дней	26,3±3,4*	23,3±3,6*	21,1±3,8*

*Значимые различия – $p < 0,001$ и ** $p < 0,05$.

циентов: в группе АФ – 3, ФКр – 4, ФУл – 1. Во всех трех группах в ходе лечения зарегистрированы нежелательные явления (НЯ), которые относились к категории легких, проходили самостоятельно и не требовали дополнительных вмешательств, а их частота при применении препаратов ГЛК была сопоставимой (табл. 2).

Через 7 дней после инъекции более выраженная динамика оцениваемых параметров регистрировалась в группах АФ и ФУл, тогда как к концу наблюдения по изменению уровня боли, выраженности скованности и степени функциональной активности пациенты, получившие ФУл, имели лучшие показатели, чем больные других групп. Через 90 дней наблюдения статистически значимое уменьшение боли по ВАШ и улучшение по всем параметрам, оцениваемым опросником WOMAC ($p < 0,001$), отмечено во всех группах (табл. 3).

На 7-й день после в/с введения ГЛК интенсивность боли по ВАШ в группах АФ и ФУл уменьшилась на 21%, в группе ФКр – на 11%. Через 90 дней анальгетический эффект нарастал и уменьшение боли по сравнению с исходными значениями составило соответственно в группах АФ, ФКр и ФУл 30, 46 и 57% ($p < 0,05$).

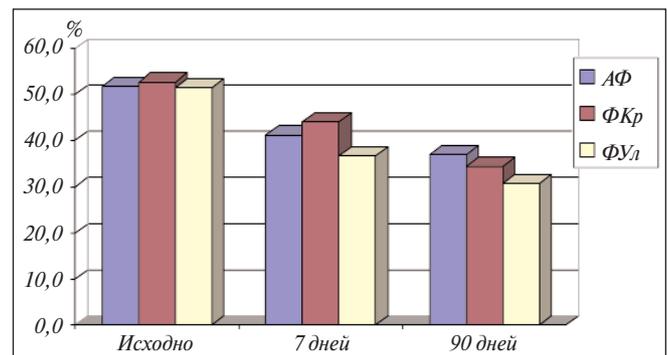
По сравнению с исходными показателями через 7 дней суммарный индекс WOMAC уменьшился на 21, 17 и 28% соответственно в группах АФ, ФКр и ФУл. Через 90 дней динамика индекса WOMAC в трех группах составила 27, 36 и 42% соответственно (см. рисунок).

Во время 2-го визита по субъективной оценке с использованием 5-уровневой вербальной шкалы значительное улучшение и улучшение отметили 80% больных, получавших АФ, 66,7% – ФКр и 73,3% – ФУл. Через 90 дней на значительное улучшение и улучшение указали уже 85, 93,4 и 96,5% пациентов соответственно (табл. 4). При этом самый заметный прирост числа лиц со значительным улучшением в интервале от 7 до 90 дней зарегистрирован при введении ФКр (6,7 и 54% соответственно). В то же время в этой группе у 1 больного наблюдалось ухудшение после введения препарата, длившееся 2 сут; через 90 дней на фоне лечения у него достигнуто улучшение состояния. Стабильное увели-

чение доли пациентов со значительным улучшением и улучшением через 7 и 90 дней выявлено в группе ФУл (с 26,6 до 34,5% и с 46,7 до 62% соответственно). Число пациентов, не отметивших изменений в ходе лечения, уменьшилось во всех группах, но значимо ($p < 0,001$) большим оно оставалось в группе АФ.

Через 7 дней после в/с введения АФ, ФКр и ФУл полностью отказались от приема НПВП 6 (20%), 8 (27%) и 10 (33%) пациентов, через 90 дней – 12 (44%), 18 (69%) и 21 (73%) соответственно.

Обсуждение. Во многих рандомизированных КИ и мета-анализах доказано превосходство ГЛК над ГК и НПВП при ОА КС в связи с ее благоприятным профилем безопасности. Актуальным остается вопрос об эффективности препаратов ГЛК с различной молекулярной массой. По мнению ряда авторов [23], ГЛК с молекулярной массой 800 кДа слабо защищает от потери хряща, в то время как препараты со средней молекулярной массой (от 1 до 3 МДа) в большей степени вызывают вискоиндукцию. ГЛК со средней молекулярной массой (около 2000 кДа) лучше проникает в поврежденные ткани сустава и в целом более эффективно снижает синовиальное воспаление и восстанавливает реологиче-



Динамика общей оценки индекса WOMAC у пациентов трех групп
 Dynamics of the overall assessment of WOMAC index in patients of three groups

Таблица 4. Субъективная оценка эффективности лечения в трех группах, %
Table 4. Subjective assessment of the effectiveness of treatment in three groups, %

Оценка	АФ (n=30)		ФКр (n=30)		ФУл (n=30)	
	7 дней	90 дней	7 дней	90 дней	7 дней	90 дней
Значительное улучшение	20	11	6,7	54	26,6	34,5
Улучшение	60	74	60	38,4	46,7	62
Без изменений	20	15	30	7,6	26,7	3,5
Ухудшение	–	–	3,3	–	–	–
Значительное ухудшение	–	–	–	–	–	–

ские свойства синовиальной жидкости, чем высокомолекулярная ГЛК [23].

По данным одного из отечественных исследований, на фоне применения ГЛК со средней молекулярной массой (1,6 мДа) при ОА КС уже на 2-й неделе был достигнут клинически значимый эффект при оценке суммарного индекса WOMAC, боли и функциональной активности, а с 3-й недели – скованности. При этом длительность эффекта сохранялась до 6 мес для общего значения WOMAC, боли и функции (уменьшение на 27, 29 и 28% соответственно; $p < 0,001$) и на протяжении 9 мес для скованности (уменьшение на 21%; $p < 0,001$) [24].

Анализ в/с введения препаратов ГЛК показал преимущество среднемолекулярной и высокомолекулярной ГЛК в уменьшении боли и улучшении функции при гонартрозе. Это подтверждается данными метаанализа 68 исследований, в которых выявлены более высокие эффективность и безопасность препаратов ГЛК с молекулярной массой около 3 мДа по сравнению с низкомолекулярными препаратами [8].

Обезболивающий эффект препаратов ГЛК давно известен и нашел подтверждение во многих работах [25, 26]. В нашем исследовании уменьшение интенсивности боли наблюдалось во всех группах как в раннем, так и в отдаленном периоде.

Разница в анальгетическом эффекте на короткой дистанции может быть объяснена более выраженным противовоспалительным действием немодифицированной cross-link ГЛК, которое реализуется сразу после введения препарата в сустав. У «сшитой» ГЛК вискоиндукция выражена в большей степени за счет более медленного ее разрушения гиалуронидазами и увеличения продолжительности элиминации из сустава, повышенной резистентности к химическим и механическим нагрузкам. В связи с этим ее эффект становится заметнее на длинной дистанции [27, 28]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами.

Можно предположить, что высокая разовая доза действующего вещества ГЛК, вводимая в сустав (для ФУл – 120 мг на одно введение), может оказывать не только более выраженное противовоспалительное действие, но и ускорять восстановление реологических свойств эндогенной синовиальной жидкости. Представляется вероятным, что повышение количества действующего вещества во вводимом растворе (примером может служить ФУл) будет способствовать более быстрому включению ГЛК в такие процессы, как репаративная регенерация тканей, клеточная дифференцировка, морфогенез, ангиогенез и воспаление. Более высокая доза ГЛК будет создавать вокруг себя концентрацию

других гликозаминогликанов и образовывать агрегаты протеогликанов, обладающих большей гидрофильностью и эластичностью по сравнению со свободными протеогликанами. Важным свойством вводимой в сустав немодифицированной ГЛК в виде гиалуроната натрия (соли, которая присутствует в организме человека) является способность обеспечивать миграцию клеток и диффузию биологически активных веществ [28]. Особенно важной представляется реализация этих свойств ГЛК в суставной полости, поскольку хрящ является бессосудистой структурой и процессы его жизнеобеспечения связаны с процессами диффузии в синовиальной среде. Высокая биосовместимость немодифицированной ГЛК с тканями, ее неиммуногенность позволяют использовать высокие концентрации препарата без риска уменьшения безопасности терапии [28, 29]. В то же время в нашем исследовании продемонстрировано, что препарат ГЛК, обработанный кросс-линкером (ФКр), не оказывал быстрого симптоматического эффекта, но значительно наращивал его через 10–12 нед после введения, обеспечивая стабильное пролонгированное действие за счет увеличения устойчивости к разрушению в полости сустава. Зависимость эффекта препаратов ГЛК от дозы действующего вещества требует дальнейшего изучения. Тем не менее надо понимать, что препараты ГЛК не относятся к симптоматическим средствам немедленного действия, на реализацию их эффекта требуется определенное время, чтобы включились механизмы репарации и метаболической коррекции синовиального гомеостаза [27, 28].

Во всех изученных нами группах часть пациентов смогла отказаться от ситуационного приема НПВП, что позволяет минимизировать риск нежелательных лекарственных взаимодействий и органных повреждений, а также является дополнительным доказательством хорошего анальгетического эффекта в/с введения препаратов ГЛК.

Результаты проведенного исследования могут быть экстраполированы на пациентов среднего возраста (до 50 лет), имеющих разные рентгенологические стадии ОА, но преимущественно – I и II (по Kellgren–Lawrence). У пациентов именно этой возрастной группы отмечается лучший ответ на вискоsupplementation и наиболее длительно сохраняется эффект лечения. Особенно важно, что сегодня пациенты в возрасте 40–50 лет составляют трудоспособную часть общества и настроены на продолжение карьеры и ведение активного образа жизни. Применение любого из препаратов ГЛК способствует облегчению боли и восстановлению двигательной активности. Однако имеющиеся отличия в молекулярной массе, концентрации ГЛК, количестве действующего вещества и физико-химическом строении импланта-

тов синовиальной жидкости могут отражаться на эффективности терапии. Чем выше молекулярная масса и концентрация ГЛК, тем лучше вязкоэластические свойства синовиальной жидкости. В то же время препараты ГЛК со средней молекулярной массой легче проникают в поврежденные ткани и оказывают более сильное и длительное анальгетическое действие. Высокая разовая доза ГЛК в составе ФУл (в 1,8 и 2 раза выше, чем в составе АФ и ФКр соответственно) и наличие двух фракций (1,2 и 3,2 мДа) обеспечивают, с одной стороны, более быстрое, а с другой – пролонгированное анальгетическое, противовоспалительное, анаболическое, любрикативное действие.

На короткой дистанции, в 1-ю неделю после введения препаратов ГЛК, наилучший ответ, по субъективной оценке пациентов, отмечен в группах АФ и ФУл. Через 90 дней все пациенты субъективно ощущали себя лучше, чем до начала лечения, но позитивная динамика была более выражена при

применении ФУл. Полученные данные подтверждают эффективность высокой концентрации и увеличенного объема ГЛК (ФУл) как на короткой, так и на длинной дистанции в лечении ОА КС.

Безусловно, использование только в/с введения ГЛК без назначения препаратов из группы SYSADOA при ОА нецелесообразно, но данный метод может стать важным компонентом комплексных схем лечения этого заболевания.

Заключение. Все исследуемые препараты продемонстрировали высокий анальгетический потенциал, но наилучший клинический эффект был отмечен при применении ФУл. Хорошая и отличная переносимость препаратов ГЛК и отсутствие конкурентных взаимодействий с системной лекарственной терапией у больных с коморбидностью позволяют рекомендовать локальную терапию в качестве одного из важных компонентов комплексных схем лечения гонартроза.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 240 с. [Nasonov EL, redaktor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 240 p.]
2. Насонова ВА. Проблема остеоартроза в начале XXI века. *Consilium Medicum*. 2000;(2): 61-4. [Nasonova VA. The problem of osteoarthritis at the beginning of the XXI century. *Consilium Medicum*. 2000;(2): 61-4. (In Russ.)].
3. Балабанова РМ. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении. *Современная ревматология*. 2013; 7 (3):67-70. [Balabanova RM. Osteoarthrosis or osteoarthritis? A current view of the disease and its treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013; 7 (3):67-70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-276
4. Алексеева ЛИ. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 г. *Русский медицинский журнал*. 2019;(4):2-6. [Aleksееva LI. Update of clinical recommendations for the treatment of osteoarthritis patients in 2019. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;(4):2-6. (In Russ.)].
5. Балабанова РМ. Место препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза. *Современная ревматология*. 2014; 8(3):73-6. [Balabanova RM. Place of hyaluronic acid preparations in therapy for osteoarthrosis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(3):73-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-73-76
6. Henrotin Y, Raman R, Richette P, et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Oct;45(2):140-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.04.011. Epub 2015 Apr 30
7. Хитров НА. Современные возможности имплантатов синовиальной жидкости при остеоартрозе. *Русский медицинский журнал*. 2014;(7):499-503. [Khitrov NA. Modern possibilities of synovial fluid implants in osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(7):499-503. (In Russ.)].
8. Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом. *Современная ревматология*. 2019;13(2):96-104. [Strebkova EA, Alekseeva LI. Efficiency of intra-articular hyaluronic acid therapy in patients with osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):96-104. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-96-104
9. Аникин СГ, Алексеева ЛИ. Применение препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(4): 439-45. [Anikin SG, Alekseeva LI. The use of hyaluronic acid preparations for osteoarthritis of the knee joints. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(4):439-45. (In Russ.)].
10. Хабаров ВН, Бойков ПЯ, Селянин МА. Гиалуроновая кислота. Москва; 2012. [Khabarov VN, Boikov PYa, Selyanin MA. *Gialuronovaya kislota* [Hyaluronic Acid]. Moscow; 2012].
11. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD005321. doi: 10.1002/14651858.CD005321.pub2.
12. Altman RD. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2015 Oct 26;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z.
13. Koga H. Effects of hyaluronic acid on arthritic articular cartilage. *Connect Tissue Res*. 2012;53(1):48-93. doi: 10.3109/03008207.2011.637147
14. Toole BP. Hyaluronan in morphogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 2001 Apr;12(2):79-87. doi: 10.1006/scdb.2000.0244.
15. Stern R. Devising a pathway for hyaluronan catabolism. Are we there yet? *Glycobiology*. 2003 Dec;13(12):105R-115R. doi: 10.1093/glycob/cwg112. Epub 2003 Sep 26.
16. Bollyky PL, Falk BA, Wu RP, et al. Intact extracellular matrix and the maintenance of immune tolerance: high molecular weight hyaluronan promotes persistence of induced CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Leukoc Biol*. 2009 Sep;86(3):567-72. doi: 10.1189/jlb.0109001. Epub 2009 Apr 28.
17. Goueffic Y, Guilluy C, Guerin P, et al. Hyaluronan induces vascular smooth muscle cell migration through RHAMM-mediated PI3K-dependent Rac activation. *Cardiovasc Res*. 2006 Nov 1;72(2):339-48. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.07.017. Epub 2006 Jul 29.
18. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56 (Прил.1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Klinicheskie rekomendatsii. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(Suppl.1):1-29. (In Russ.)].
19. Maheu E, Zaïm M, Appelboom T, et al. Evaluation of intra articular injections of hyaluronic acid and chondroitine sulfate for knee arthritis treatment: a multicentric pilot study with 3 months follow-up. *National rheumatology meeting*; 2010 (Societe Franeaise de Rheumatologie).

20. Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Шарапова ЕП и др. Оценка эффективности и безопасности гиалурона CS у пациентов с остеоартритом коленных суставов (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2018;56 (Прил. 2):77. [Taskina EA, Kashevarova NG, Sharapova EP, et al. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid in patients with osteoarthritis of the knee joints (preliminary data). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56 (Suppl. 2):77. (In Russ.)].
21. Petrella RJ, Wakeford C. Pain relief and improved physical function in knee osteoarthritis patients receiving ongoing hylan G-F 20, a high-molecular-weight hyaluronan, versus other treatment options: data from a large real-world longitudinal cohort in Canada. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Oct 15; 9: 5633-40. doi: 10.2147/DDDT.S88473
22. Miller LE, Block JE. US-approved intraarticular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013 Sep 1;6:57-63. doi: 10.4137/CMAMD.S12743. eCollection 2013.
23. Филатова ЮС, Гауэрт ВР. Гиалуроновая кислота при внутрисуставном введении: зависимость эффекта от молекулярной массы. Русский медицинский журнал. 2021;(3):156-61. [Filatova YuS, Gauert VR. Hyaluronic acid with intra-articular administration: dependence of the effect on molecular weight. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2021;(3):156-61. (In Russ.)].
24. Аникин СГ, Кашеварова НГ, Короткова ТА и др. Оценка эффективности, переносимости и безопасности внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты у больных с остеоартритом коленных суставов. Лечащий врач. 2014;(12):92-5. [Anikin SG, Kashevarova NG, Korotkova TA, et al. Evaluation of the efficacy, tolerability and safety of intra-articular administration of hyaluronic acid in patients with osteoarthritis of the knee joints. *Lechashchii vrach*. 2014;(12):92-5. (In Russ.)].
25. Попов ВП, Корощенко СА, Ларин МА. Оптимальное использование препаратов гиалуроновой кислоты при суставной патологии. Русский медицинский журнал. 2017;(1):12-4. [Popov VP, Koroshchenko SA, Larin MA. Optimal use of hyaluronic acid preparations in joint pathology. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2017;(1):12-4. (In Russ.)].
26. Олюнин ЮА. Использование препаратов гиалуроновой кислоты в комплексной терапии остеоартроза. Современная ревматология. 2016;10(2):64-9. [Olyunin YuA. Use of hyaluronic acid preparations in the combination therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2): 64-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-64-69
27. Altman RD. Status of hyaluronan supplementation therapy in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2003 Feb;5(1):7-14. doi: 10.1007/s11926-003-0077-6.
28. Федорищев ИА. Гиалуроновая кислота: монография. Книга 1. Тула: ТулГУ; 2011. 237 с. [Fedorishchev IA. *Gialuronovaya kislota: monografiya. Kniga 1* [Hyaluronic acid: monograph. Book 1]. Tula: TulGU; 2011. 237 p.].
29. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions of knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):46-54. doi: 10.7326/M14-1231.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.10.2021/25.11.2021/28.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «Система Плюс». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Sistema Plus. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Беляева Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-9400-5483>

Фатенко А.В. <https://orcid.org/0000-0002-2454-7380>