

# Внутрисуставные инъекции в лечении остеоартрита

Олюнин Ю.А.<sup>1</sup>, Шендригин И.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

<sup>2</sup>ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 355030, Ставрополь, ул. Семашко, 1

Локальные методы активно используются в лечении остеоартрита (ОА) и играют заметную роль в комплексной терапии данного заболевания. Особое место среди них занимает внутрисуставное (в/с) введение препаратов. Наиболее широко с этой целью применяются глюкокортикоиды (ГК) и препараты гиалуроновой кислоты (ГНК). При сравнении эффективности этих препаратов было показано, что в течение 1-го месяца ГК обеспечивали более благоприятные результаты, через 3 мес результаты существенно не различались, а через 6 мес эффективность ГНК была выше. Некоторые авторы считают, что оптимальный результат может быть получен при сочетанном применении ГК и ГНК.

Эффективность и переносимость препаратов ГНК у больных ОА изучались в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), и полученные в этих работах данные обобщены в ряде метаанализов. При этом как в РКИ, так и в метаанализах результаты такого лечения оценивались по-разному. Однако при обобщении материалов разных метаанализов в рамках систематического обзора было показано, что в/с инъекции ГНК являются эффективным и безопасным методом локальной терапии ОА. Вместе с тем общепринятых рекомендаций по использованию ГНК в лечении ОА пока не существует, и вопрос об их назначении в каждом конкретном случае решается индивидуально, с учетом данных анамнеза, клинической картины, фенотипа ОА и переносимости терапии. Ассоциация ревматологов России рекомендует применять в/с инъекции ГК при ОА коленных суставов с синовитом и использовать введение ГНК для уменьшения боли и улучшения функции сустава.

**Ключевые слова:** остеоартрит; внутрисуставные инъекции; гиалуроновая кислота; глюкокортикоиды; локальная терапия.

**Контакты:** Юрий Александрович Олюнин; [olyunin@mail.ru](mailto:olyunin@mail.ru)

**Для ссылки:** Олюнин ЮА, Шендригин ИН. Внутрисуставные инъекции в лечении остеоартрита. Современная ревматология. 2022;16(1):97–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-97-102

## *Intra-articular injections in the treatment of osteoarthritis*

*Olyunin Yu.A.<sup>1</sup>, Schendrigin I.N.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>1, Semashko street, Stavropol 355030, Russia

Local methods are widely used in the treatment of osteoarthritis (OA) and play a significant role in the complex therapy of this disease. A special place among them belongs to intra-articular (i/a) administration of drugs. The most widely used for this purpose are glucocorticoids (GC) and hyaluronic acid (HA) drugs. When comparing the effectiveness of these drugs, it was shown that during the 1st month, HA had more favorable results, after 3 months the results did not differ significantly, and after 6 months, the effectiveness of HA was higher. Some authors believe that the optimal result can be obtained with the combined use of HA and GC.

The efficacy and tolerability of HA drugs in patients with OA have been studied in numerous randomized controlled trials (RCTs), and the data obtained in these studies have been summarized in a number of meta-analyses. At the same time, both in RCTs and in meta-analyses, the results of such treatment were assessed differently. However, when summarizing the materials of various meta-analyses within the framework of a systematic review, it was shown that i/a injections of HA are an effective and safe method of local treatment of OA. However, there are no generally accepted recommendations for the use of HA in the treatment of OA, and the question of their administration in each case is decided individually, taking into account the history, clinical picture, OA phenotype, and tolerability of therapy. The Russian Association of Rheumatologists recommends the use of i/a HA injections in knee OA with synovitis and the use of HA injections to reduce pain and improve joint function.

**Key words:** osteoarthritis; intra-articular injections; hyaluronic acid; glucocorticoids; local therapy.

**Contact:** Yury Aleksandrovich Olyunin; [olyunin@mail.ru](mailto:olyunin@mail.ru)

**For reference:** Olyunin YuA, Schendrigin IN. Intra-articular injections in the treatment of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):97–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-97-102

Остеоартрит (ОА) является хроническим заболеванием, поражающим значительную часть населения, преимущественно пожилого возраста [1]. Обусловленные ОА стойкий болевой синдром, прогрессирующая функциональная недостаточность и ухудшение качества жизни пациентов, а также связанные с этим заболеванием финансовые потери позво-

ляют рассматривать его как одну из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения [2]. Сегодня, несмотря на широкое использование в клинической практике нефармакологических методов и средств патогенетической терапии, центральное место в лечении ОА занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [3].

Однако их назначение, особенно в пожилом возрасте, связано с высоким риском неблагоприятных реакций. Поэтому большой интерес вызывают альтернативные методы медикаментозного лечения ОА.

Особую роль среди них играет локальная терапия, прежде всего внутрисуставное (в/с) введение препаратов. Наиболее широко с этой целью применяются глюкокортикоиды (ГК) и препараты гиалуроновой кислоты (ГНК). Мишенью для ГК служит ассоциированное с ОА хроническое воспаление, являющееся одним из основных источников болевых ощущений, характерных для данного заболевания [4]. Такое лечение обеспечивает клиническое улучшение, которое обычно сохраняется в течение 2–6 нед после инъекции [5]. Однако проведение регулярной локальной гормональной терапии представляется нежелательным, поскольку может усиливать процессы дегенерации суставного хряща [6]. Метаанализ 12 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сравнивалась эффективность в/с инъекций ГК и препаратов ГНК при ОА коленных суставов (КС) показал, что в течение 1-го месяца ГК обеспечивали более благоприятные результаты, через 3 мес результаты применения этих препаратов существенно не различались, а через 6 мес эффективность ГНК была выше [7].

Некоторые авторы считают, что оптимальный эффект может быть получен при сочетанном применении ГК и ГНК. Так, С. Smith и соавт. [8] проанализировали результаты 8 РКИ, в которые был включен в общей сложности 751 больной ОА КС. Комбинированное в/с введение ГК и ГНК обеспечивало значимо более выраженное клиническое улучшение, чем монотерапия ГНК, через 2–4, 24–26 и 52 нед после инъекции. Однако общепринятых рекомендаций по использованию ГК и ГНК в лечении ОА пока не существует, и вопрос об их назначении в каждом конкретном случае решается индивидуально с учетом данных анамнеза, клинической картины, фенотипа ОА и переносимости терапии [9]. Ассоциация ревматологов России рекомендует применять в/с инъекции ГК при ОА КС с синовитом и использовать введение ГНК для уменьшения боли и улучшения функции сустава [10].

ГНК представляет собой естественный высокомолекулярный гликозаминогликан, который широко распространен в тканях организма. Наиболее высокое содержание ГНК отмечается в синовиальной жидкости и соединительнотканых структурах [11]. Благодаря своим физико-химическим и биологическим свойствам ГНК облегчает скольжение суставных поверхностей, амортизирует ударную нагрузку на суставной хрящ, уменьшает чувствительность ноцицепторов и подавляет механизмы ферментной дегенерации хряща. Кроме того, экзогенная ГНК может стимулировать синтез эндогенной ГНК, а также связывать свободные радикалы.

С возрастом состав синовиальной жидкости постепенно меняется. В ней снижается как общая концентрация ГНК, так и содержание фракций ГНК с разной молекулярной массой [12]. Такие изменения, по-видимому, могут быть связаны со снижением функциональной активности синовиоцитов. При этом уменьшение концентрации ГНК в синовиальной жидкости коррелирует с увеличением интенсивности боли при ОА [13]. В/с введение препаратов ГНК отчасти может компенсировать снижение ее содержания в синовиальной жидкости. Такое лечение способствует восстановлению ее физико-химических свойств и улучшению биомеханики су-

става. Кроме того, экзогенная ГНК способна подавлять патогенетические механизмы ОА, подавляя активность воспалительного процесса и оказывая хондропротективное действие [14, 15].

Биологическая активность ГНК опосредована в первую очередь CD44-рецепторами, участвующими в поддержании гомеостаза суставного хряща. В экспериментальных исследованиях было показано, что взаимодействие ГНК с CD44 приводит к снижению выработки провоспалительных цитокинов, опосредованной толл-подобными рецепторами [16]. Связываясь с CD44, ГНК также способствует уменьшению выработки простагландина E<sub>2</sub> и матриксных металлопротеиназ (ММП). Помимо этого, ГНК положительно влияет на патологические изменения за счет взаимодействия с толл-подобными рецепторами, что вызывает снижение уровня фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$ , ИЛ17 и ММП13 [17]. ГНК также подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов в результате взаимодействия с фибробластоподобными синовиоцитами [18]. В эксперименте на модели ОА 3 последовательных в/с инъекции ГНК существенно уменьшали прогрессирование дегенерации суставного хряща [19].

Эффективность и переносимость препаратов ГНК у больных ОА изучались в большом количестве РКИ, и полученные в этих работах данные обобщены в ряде метаанализов. При этом как в РКИ, так и в метаанализах результаты такого лечения оценивались по-разному. Однако при обобщении материалов разных метаанализов в рамках систематического обзора было показано, что в/с инъекции ГНК являются эффективным и безопасным методом локальной терапии ОА [20]. Отмечалась вариабельность эффекта ГНК в зависимости от продолжительности наблюдения, причем максимальный обезболивающий эффект был зафиксирован через 8 нед после введения ГНК, однако клиническое улучшение сохранялось и через 24 нед [21]. Эта вариабельность во времени может отчасти объяснять различия в оценке динамики болевого синдрома в разных метаанализах. На результаты этих исследований могло также повлиять включение в метаанализ данных РКИ, существенно различающихся по качеству методик их проведения. Авторы, анализировавшие только материалы исследований высокого качества, указывают на значимое клиническое улучшение, наблюдавшееся после в/с инъекций препаратов ГНК [21, 22].

При сравнении в рамках систематического обзора и сетевого метаанализа различных методов лечения ОА наиболее благоприятные результаты отмечались при использовании в/с инъекций ГНК [23]. Им несколько уступали по эффективности в/с инъекции ГК. Еще менее эффективны оказались НПВП. В целом имеющиеся в настоящее время материалы РКИ характеризуют препараты ГНК как действенное и безопасное средство лечения ОА. Однако они не позволяют определить реальную эффективность ГНК в условиях рутинной клинической практики, поскольку пациенты для РКИ отбираются с использованием специальных критериев и такие искусственно сформированные группы не могут адекватно представлять общую популяцию больных ОА.

Более полная информация о возможностях различных препаратов может быть получена в ходе наблюдательных исследований, которые проводятся в условиях повседневной клинической практики. В одной из таких работ анализирова-

## О Б З О Р Ы / R E V I E W

лись данные об эффективности и переносимости высокомолекулярного препарата ГНК (Гиалон), полученные канадскими ревматологами [24]. В основную группу было включено 1263 больных ОА КС, наблюдавшихся в 2006–2012 гг. и получивших по 2 последовательных курса в/с инъекций ГНК с интервалом в 6 мес. Эффект лечения оценивался через 8–30 дней после последней инъекции. Другие препараты для лечения ОА в этот период не назначались.

В контрольную группу вошли 3318 больных ОА КС, которые ранее не применяли препараты ГНК. У всех больных регистрировались интенсивные боли в покое и после выполнения теста 6-минутной ходьбы. Кроме того, результаты данного теста использовались для оценки функционального статуса. После 2 курсов в/с инъекций ГНК интенсивность боли в покое снизилась в среднем на  $3,66 \pm 1,78$  балла, и эта динамика значительно превышала соответствующий показатель в группе контроля ( $3,12 \pm 2,03$ ;  $p < 0,01$ ). Уменьшение боли после нагрузки при использовании ГНК также было более существенным, чем в контроле, и составляло в среднем  $5,56 \pm 1,74$  и  $2,99 \pm 1,85$  соответственно ( $p < 0,001$ ). Положительная динамика функционального статуса в основной группе также оказалась значительно более выраженной. Расстояние, пройденное в тесте 6-минутной ходьбы, у пациентов группы ГНК увеличилось в среднем на 115 м, у пациентов контрольной группы – на 91 м ( $p < 0,001$ ).

A. Migliore и соавт. [25] проанализировали данные пациентов с ОА тазобедренных суставов (ТБС), включенных в регистр ANTIAGE и наблюдавшихся на протяжении 2005–2013 гг. Каждому больному в пораженный ТБС 1 раз в 6 мес вводили 4 мл (60 мг) препарата Гиалон®, который представляет собой стерильный раствор натриевой соли ГНК с молекулярной массой 1500–2000 кДа, полученной методом бактериальной ферментации. После инъекции препарат сохраняется в полости сустава в течение 120 ч. В исследование было включено 1022 больных ОА (средний возраст  $60 \pm 18$  лет). Оценивались интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс Лекена и потребность в НПВП.

У пациентов 70–80 лет интенсивность боли через 6 мес после 1-й инъекции ГНК снижалась в среднем на 29,3%, через 66 мес – на 34,6%, через 84 мес – на 36,1%. У больных более молодого возраста улучшение развивалось быстрее, у пациентов старше 80 лет боль уменьшалась медленнее и в меньшей степени. Индекс Лекена за время наблюдения снизился в среднем на 46–49%. После введения Гиалона® потребность в НПВП в разных возрастных группах сократилась на 25–52%.

Для пациентов с ОА особое значение может иметь проблема мультиморбидности. ОА страдают в основном лица пожилого возраста, число которых в развитых странах постоянно растет. Однако с увеличением возраста повышается частота не только ОА, но и многих других заболеваний. Поэтому у пациентов с ОА нередко имеется ряд сопутствующих болезней, оказывающих негативное влияние на функциональный статус и качество жизни и затрудняющих оценку связанных с определенным заболеванием патологических изменений и выбор адекватной терапии [26]. Обычно

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов  
Table 1. Clinical characteristics of patients

Параметр	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	65,5 [60; 77]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , М±σ	30,0±6,9
Индекс коморбидности Charlson, М±σ	9,0±0,9
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 25]

таких пациентов не включают в РКИ, поэтому опыт применения ГНК у данной категории больных может представлять серьезный интерес.

Мы оценивали эффективность и переносимость препарата Гиалон® у 10 пациентов (8 женщин и 2 мужчин) с ОА КС в возрасте  $\geq 60$  лет, с III рентгенологической стадией болезни (согласно классификации Kellgren–Lawrence), имевших значимые сопутствующие заболевания. Диагноз ОА соответствовал критериям ACR (American College of Rheumatology). Всем больным в пораженные КС однократно вводили препарат Гиалон®. Интенсивность боли оценивали по ВАШ до, спустя 2 сут, 2 и 6 мес после инъекции. Для характеристики сопутствующей патологии применяли индекс Charlson, определяли также индекс массы тела (ИМТ). Характеристика пациентов представлена в табл. 1. До введения ГНК интенсивность боли по ВАШ составляла в среднем  $70 \pm 10,8$  мм. Можно видеть, что у наших пациентов индекс Charlson указывал на высокий уровень коморбидности.

У всех пациентов через 2 сут после введения Гиалона® отмечалось уменьшение боли в среднем до  $55,4 \pm 9,9$  мм, а через 6 мес – до  $27,3 \pm 17,3$  мм (табл. 2). Неблагоприятных реакций при проведении локальной терапии не зарегистрировано. Не отмечено и отрицательной динамики со стороны сопутствующих заболеваний. Эти данные позволяют говорить о возможности успешного применения препарата Гиалон® в лечении больных ОА пожилого возраста, имеющих множественную коморбидную патологию.

V. Dasa и соавт. [27] использовали материалы регистра США для изучения влияния в/с инъекций ГНК на потребность в эндопротезировании (ЭП) у больных ОА КС. В исследование было включено 50 389 больных ОА, получивших препараты ГНК и наблюдавшихся не менее 36 мес после 1-й инъекции ГНК. 36 260 (72,0%) из них прошли только 1 курс лечения ГНК, 8709 (17,3%) – 2 курса, 3179 (6,3%) – 3 курса, 1354 (2,7%) – 4 курса и 887 (1,7%) – не менее 5 курсов. На момент включения все эти группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям. Увеличение числа курсов лечения ГНК ассоциировалось с уменьшением доли больных, которым в течение 36 мес после

Таблица 2. Динамика боли по ВАШ, М±σ  
Table 2. Dynamics of pain by VAS, М±σ

Время обследования	Интенсивность боли, мм
До инъекции	72,5±10,8
Через 2 сут	55,4±9,9
Через 2 мес	43,0±11,1
Через 6 мес	27,3±17,3

1-й инъекции ГНК было выполнено ЭП КС. Так, больным, получавшим только 1 курс лечения, ЭП потребовалось в 28,4% случаев, а пациентам, получившим не менее 5 курсов, — лишь в 5,0% случаев ( $p < 0,0001$ ). У пациентов, которым выполнено ЭП КС, увеличение числа курсов лечения ГНК, проведенных в течение 36 мес после 1-й инъекции, коррелировало с увеличением промежутка времени между 1-й инъекцией ГНК и хирургическим лечением. Для больных, прошедших только 1 курс лечения ГНК, этот промежуток составлял в среднем 375,6 дня, а для больных, получивших не менее 5 курсов, — 971,5 дня ( $p < 0,0001$ ).

В другом исследовании анализировались данные 182 022 больных ОА, которым было выполнено ЭП КС [28]. 50 349 (27,7%) из них получили как минимум 1 курс лечения препаратами ГНК, и 132 673 (72,3%) больных ГНК не использовали. Повторные курсы лечения ГНК ассоциировались с увеличением времени до ЭП. Через 114 дней после подтверждения диагноза ОА ЭП было проведено у половины больных, не получавших ГНК. В то же время в группе ГНК в половине случаев ЭП потребовалось только через 484 дня после установления диагноза ( $p < 0,0001$ ). Промежуток до момента операции у пациентов, не использовавших ГНК, составлял в среднем 0,7 года, а на фоне терапии ГНК, — 1,4 года.

Об аналогичных результатах сообщают К. Etter и соавт. [29], которые изучали материалы базы данных медицинского страхования за 2008–2017 гг. В исследование было включено 30 028 пациентов, которым проводилось ЭП КС. Из них 1978 ранее назначали лечение препаратами ГНК и 28 050 такого лечения не получали. Медиана времени от момента регистрации диагноза ОА у больных группы ГНК составляла 893 дня, а у тех, кто не получал такую терапию, — 399 дней ( $p < 0,001$ ).

А. Migliore и соавт. [30] оценивали влияние ГНК на потребность в ЭП у 176 больных с ОА ТБС. Всем пациентам каждые 6 мес в пораженные ТБС под контролем УЗИ вводили препарат Гиалон® в дозе 4 мл (60 мг). Наблюдение продолжалось 48 мес. Регистрировали возраст пациентов, ИМТ, индекс Лекена, интенсивность боли, общую оценку больного и общую оценку врачом по ВАШ, потребность в НПВП, выполняли рентгенографию ТБС.

По результатам данного исследования 6 хирургов-ортопедов оценивали у каждого больного наличие показаний для ЭП ТБС на момент включения. В 93 случаях 4, 5 или 6 ортопедов считали, что больному показано ЭП. В действительности к 24-му месяцу наблюдения ЭП было выполнено 17 больным, к 48-му месяцу их число увеличилось до 32, в то же время 66% больных данной группы в ЭП не нуждались. В тех случаях, когда показания для ЭП при исходном обследовании находили 3, 2 или 1 ортопед, операция за время наблюдения не потребовалась ни одному больному.

Обычно в/с инъекции ГНК используются в лечении первичного ОА. Однако на практике ревматологам нередко приходится сталкиваться с вторичным ОА, развитие которого обусловлено повреждением хряща, связанным с хроническим артритом. Ранняя диагностика, своевременное назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и регулярная коррекция терапии с учетом ее эффективности и переносимости позволяют сдерживать прогрессирование воспалительных заболеваний суставов. Однако у значительной части больных отмечается деструкция сустав-

ного хряща, ведущая к развитию вторичного ОА, симптоматика которого не купируется БПВП и может существенно затруднять ведение пациентов. В подобных случаях некоторые авторы использовали в/с инъекции ГНК в качестве одного из компонентов комплексной терапии.

Эффективность и безопасность такого лечения рассматривалась в недавно опубликованном систематическом обзоре [31]. Его авторы анализировали результаты введения ГНК в суставы при ревматоидном артрите (РА) как при отсутствии, так и при наличии в них активных воспалительных изменений. При введении препаратов ГНК в суставы, не имевшие признаков активного синовита, отмечалось быстрое и существенное уменьшение боли, скованности и функциональной недостаточности. Эти параметры улучшались примерно на 50% по сравнению с исходным уровнем, и такая динамика сохранялась не менее месяца после последней инъекции. В работах, в которых изучались результаты введения препаратов ГНК в воспаленные суставы при РА, в общей сложности выполнено 370 инъекций ГНК в разные суставы, включая плечевые, коленные, голеностопные, локтевые, лучезапястные, суставы кистей и стоп. После таких инъекций отмечались уменьшение боли и улучшение функции суставов, однако в разных исследованиях эта динамика была выражена в разной степени. Авторы обзора считают, что результаты упомянутых работ не позволяют сделать однозначное заключение о целесообразности использования препаратов ГНК в лечении вторичного ОА, связанного с хроническими воспалительными заболеваниями суставов, но отмечают, что дальнейшие исследования в этом направлении имеют довольно весомое теоретическое обоснование и могли бы представлять интерес для клиницистов.

Эффективность применения ГНК в лечении первичного ОА зависит от ряда факторов. Е. N. Wovman и соавт. [32], использовавшие ГНК при ОА КС ( $n = 102$ ), наблюдали более благоприятные результаты у пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет, имевших I–II рентгенологическую стадию ОА и позитивный ответ на 1-ю инъекцию ГНК. В другой работе проанализированы результаты лечения 310 больных ОА КС, которым было проведено в общей сложности 404 курса терапии ГНК [33]. Пациенты, ответившие на лечение, по сравнению с теми, у кого лечение оказалось неэффективным, были моложе (средний возраст  $62 \pm 8$  и  $67 \pm 9$  лет соответственно), имели менее выраженные структурные изменения суставов и более интенсивные артралгии. Y. P. Chen и соавт. [34] изучали эффективность ГНК у 102 больных пожилого возраста (средний возраст  $70,91 \pm 7,19$  года). При наличии депрессии результаты лечения у этих пациентов были значительно хуже. На эффект применения ГНК также может существенно повлиять точность введения препарата. В/с инъекции ГНК, которые выполнялись под контролем УЗИ, давали более благоприятные результаты, чем введение ГНК без инструментального контроля [35].

В настоящее время накоплен большой практический опыт использования локальной инъекционной терапии при ОА. Данные РКИ, наблюдательных исследований и регистров обосновывают активное применение локальных методов в рутинной клинической практике. В/с введение препаратов позволяет создавать их высокие концентрации непосредственно в очаге поражения, обеспечивая тем самым мощное и достаточно продолжительное терапевтическое воздействие на ключевые патогенетические механизмы.

Вместе с тем вариабельность этиопатогенеза ОА и особенности поражение суставов у разных больных могут оказывать существенное влияние на исход лечения в каждом конкретном случае. Изучение эффективности локальных методов при разных фенотипах ОА и выделение предикторов

благоприятного и неблагоприятного исхода терапии будет способствовать разработке персонализированного подхода к ведению больных ОА и созданию условий для более полной реализации терапевтического потенциала имеющихся препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21.
- [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
- Лила АМ, Ткачева ОН, Яхно НН и др. Комплексный подход к выбору терапии у пациентов с остеоартритом при первичном обращении к врачу. Консенсус экспертов (обзор литературы и резолюция). Современная ревматология. 2021; 15(3):111-6.
- [Lila AM, Tkacheva ON, Yakhno NN, et al. Comprehensive approach to the choice of therapy in patients with osteoarthritis at the first visit to the doctor. Expert consensus (literature review and resolution). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):111-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-111-116
- Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ. Место нестероидных противовоспалительных препаратов в современных рекомендациях по остеоартриту. Современная ревматология. 2020;14(2):123-30.
- [Taskina EA, Kashevarova NG, Alekseeva LI. The place of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the current osteoarthritis guidelines. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):123-30. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-123-130
- Аникин СГ, Алексеева ЛИ, Лила АМ. Применение базисных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартрита. Современная ревматология. 2019;13(2):90-5.
- [Anikin SG, Alekseeva LI, Lila AM. Use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in the therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):90-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-90-95
- Ўли П, Hari R, Rutjes AW, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 22; (10):CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.pub3.
- McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 May 16; 317(19):1967-75. doi: 10.1001/jama.2017.5283.
- He WW, Kuang MJ, Zhao J, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2017 Mar;39: 95-103. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.01.087.
- Smith C, Patel R, Vannabouathong C, et al. Combined intra-articular injection of corticosteroid and hyaluronic acid reduces pain compared to hyaluronic acid alone in the treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2019 Jun;27(6): 1974-83. doi: 10.1007/s00167-018-5071-7.
- 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
- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с.
- [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.]
- Bowden DJ, Byrne CA, Alkhayat A, et al. Injectable Viscoelastic Supplements: A Review for Radiologists. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Oct;209(4):883-8. doi: 10.2214/AJR.17.17847.
- Temple-Wong MM, Ren S, Quach P, et al. Hyaluronan concentration and size distribution in human knee synovial fluid: variations with age and cartilage degeneration. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jan 21;18:18. doi: 10.1186/s13075-016-0922-4.
- Band PA, Heeter J, Wisniewski HG, et al. Hyaluronan molecular weight distribution is associated with the risk of knee osteoarthritis progression. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jan;23(1):70-6. doi: 10.1016/j.joca.2014.09.017.
- Yasuda T. Hyaluronan inhibits prostaglandin E2 production via CD44 in U937 human macrophages. *Tohoku J Exp Med*. 2010 Mar; 220(3):229-35. doi: 10.1620/tjem.220.229.
- Sato E, Ando T, Ichikawa J, et al. High molecular weight hyaluronic acid increases the differentiation potential of the murine chondrocytic ATDC5 cell line. *J Orthop Res*. 2014 Dec;32(12):1619-27. doi: 10.1002/jor.22691.
- Kawana H, Karaki H, Higashi M, et al. CD44 suppresses TLR-mediated inflammation. *J Immunol*. 2008 Mar 15;180(6):4235-45. doi: 10.4049/jimmunol.180.6.4235.
- Campo GM, Avenoso A, Nastasi G, et al. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Sep;1812(9):1170-81. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.06.006.
- Wang CT, Lin YT, Chiang BL, 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 Dec;14(12):1237-47. doi: 10.1016/j.joca.2006.05.009.
- Lokhnauth J, Driscoll KE, Bendele A, et al. Viscosupplementation may preserve tibial cartilage and collagen in osteoarthritis: findings from a preclinical model of osteoarthritis. *J Exp Orthop*. 2020 May 31;7(1):39. doi: 10.1186/s40634-020-00256-4.
- Xing D, Wang B, Liu Q, et al. Intra-articular Hyaluronic Acid in Treating Knee Osteoarthritis: a PRISMA-Compliant Systematic Review of Overlapping Meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Sep 12;6:32790. doi: 10.1038/srep32790.
- Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Jun;19(6):611-9. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014.
- Richette P, Chevalier X, Ea HK, et al. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. *RMD Open*. 2015 May 14;1(1):e000071. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000071.
- Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):46-54. doi: 10.7326/M14-1231.
- 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.

25. Migliore A, Massafra U, Frediani B, et al. HyalOne® in the treatment of symptomatic hip OA - data from the ANTIAGE register: seven years of observation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Apr;21(7):1635-44. PMID: 28429341.
26. Ли́ла АМ, Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни — к оценке комплекса болезней. Современная ревматология. 2019; 13(3):4-9.  
[Lila AM, Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA. Multimorbidity in rheumatology. From comprehensive assessment of disease to evaluation of a set of diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):4-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-4-9
27. Dasa V, Lim S, Heeckt P. Real-World Evidence for Safety and Effectiveness of Repeated Courses of Hyaluronic Acid Injections on the Time to Knee Replacement Surgery. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2018 Jul;47(7). doi: 10.12788/ajo.2018.0058.
28. Altman R, Lim S, Steen RG, Dasa V. Hyaluronic Acid Injections Are Associated with Delay of Total Knee Replacement Surgery in Patients with Knee Osteoarthritis: Evidence from a Large U.S. Health Claims Database. *PLoS One*. 2015 Dec 22;10(12):e0145776. doi: 10.1371/journal.pone.0145776.
29. Etter K, Chitnis AS, Holy CE, et al. High-concentration nonavian high-molecular weight hyaluronan injections and time-to-total knee replacement surgery. *J Comp Eff Res*. 2020 Aug;9(11):795-805. doi: 10.2217/ser-2019-0128.
30. Migliore A, Bella A, Bisignani M, et al. Total hip replacement rate in a cohort of patients affected by symptomatic hip osteoarthritis following intra-articular sodium hyaluronate (MW 1,500-2,000 kDa) ORTO-BRIX study. *Clin Rheumatol*. 2012 Aug;31(8):1187-96. doi: 10.1007/s10067-012-1994-4
31. De Lucia O, Murgo A, Pregolato F, et al. Hyaluronic Acid Injections in the Treatment of Osteoarthritis Secondary to Primary Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Qualitative Synthesis. *Adv Ther*. 2020 Apr;37(4):1347-59. doi: 10.1007/s12325-020-01256-7.
32. Bowman EN, Hallock JD, Throckmorton TW, Azar FM. Hyaluronic acid injections for osteoarthritis of the knee: predictors of successful treatment. *Int Orthop*. 2018 Apr; 42(4):733-40. doi: 10.1007/s00264-017-3731-8.
33. Pelletier JP, Raynaud JP, Abram F, et al. Exploring determinants predicting response to intra-articular hyaluronic acid treatment in symptomatic knee osteoarthritis: 9-year follow-up data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther*. 2018 Mar 1;20(1):40. doi: 10.1186/s13075-018-1538-7.
34. Chen YP, Huang YY, Wu Y, et al. Depression negatively affects patient-reported knee functional outcome after intraarticular hyaluronic acid injection among geriatric patients with knee osteoarthritis. *J Orthop Surg Res*. 2019 Nov 27;14(1):387. doi: 10.1186/s13018-019-1419-z.
35. Kianmehr N, Hasanzadeh A, Naderi F, et al. A randomized blinded comparative study of clinical response to surface anatomy guided injection versus sonography guided injection of hyaluronic acid in patients with primary knee osteoarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2018 Jan; 21(1):134-9. doi: 10.1111/1756-185X.13123.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.11.2021/25.12.2021/27.12.2021

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Фидиа Фарма». 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 Fidia Pharma. 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.

Олюнин Ю.А. <https://orcid.org/0000-0002-8665-7980>

Щендригин И.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2386-355X>