

# Гиалуроновая кислота при ревматической патологии околосуставных мягких тканей: краткий описательный обзор

**Каратеев А.Е.**

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва  
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Патология околосуставных мягких тканей (ПОМТ) – типичное проявление иммуновоспалительных ревматических заболеваний, прежде всего спондилоартритов. Однако в реальной клинической практике врачам, занимающимся ведением пациентов со скелетно-мышечными заболеваниями, часто приходится сталкиваться с «несистемной» ПОМТ, возникающей вследствие травм, физических нагрузок или дегенеративных процессов, связанных с эндокринными, метаболическими и кардиоваскулярными заболеваниями.

ПОМТ вызывает острую и хроническую боль, существенное нарушение функции и ухудшение качества жизни пациентов. Лечение данной патологии носит комплексный характер и включает немедикаментозные методы, обезболивающие средства и локальную инъекционную терапию. Важное место при этом занимает введение препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК). Их применение патогенетически оправданно, поскольку при повреждении сухожилия и энтезиса меняется внутренняя среда (межклеточный матрикс), основу которой составляет естественный гиалуронат, обеспечивающий вязко-эластические свойства биологических структур, а также регулирующий метаболизм, пролиферативные и иммунные процессы.

Относительно низкомолекулярный препарат ГлК (530–730 кДа) обладает благоприятными реологическими параметрами, противовоспалительным и анаболическим потенциалом, что делает его средством выбора для локальной инъекционной терапии ПОМТ. В настоящем обзоре кратко представлены данные о патогенезе ПОМТ и целесообразности применения для ее терапии препаратов ГлК, а также доказательная база использования ГлК (530–730 кДа) при различных видах поражения связочного аппарата.

**Ключевые слова:** патология околосуставных мягких тканей; тендопатия; энтезис; бурсит; терапия; гиалуроновая кислота.

**Контакты:** Андрей Евгеньевич Каратеев; [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**Для ссылки:** Каратеев АЕ. Гиалуроновая кислота при ревматической патологии околосуставных мягких тканей: краткий описательный обзор. Современная ревматология. 2022;16(5):88–93. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-88-93

## *Hyaluronic acid in rheumatic disorders of the periarticular soft tissues: a brief descriptive review*

**Karateev A.E.**

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Periarticular soft tissue disorders (PSTD) are typical manifestation of immunoinflammatory rheumatic diseases, primarily spondyloarthritis. However, in real clinical practice, physicians involved in the management of patients with musculoskeletal diseases often have to deal with "non-systemic" PSTD resulting from trauma, physical exertion, or degenerative processes associated with endocrine, metabolic, and cardiovascular diseases.

PSTD causes acute and chronic pain, significant impairment of function and deterioration in the quality of life. The treatment of this pathology is complex and includes non-drug methods, painkillers and local injection therapy. Hyaluronic acid (HA) drugs occupy an important place in this treatment. Their use is pathogenetically justified, because when the tendon and entheses are involved, the internal environment (intercellular matrix) change, and its basis is natural hyaluronate, which provides the viscoelastic properties of biological structures, as well as regulates metabolism, proliferative and immune processes. A relatively low molecular weight HA drug (530–730 kDa) has favorable rheological parameters, anti-inflammatory and anabolic potential, which makes it the drug of choice for local injection therapy of PSTD.

This review briefly presents data on the pathogenesis of PSTD and the advisability of HA drugs use for its therapy, as well as the evidence base for the use of HA (530–730 kDa) in various types of ligamentous apparatus lesions.

**Keywords:** periarticular soft tissues disorders; tendopathy; enthesitis; bursitis; therapy; hyaluronic acid.

**Contact:** Andrey Evgenievich Karateev; [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**For reference:** Karateev AE. Hyaluronic acid in rheumatic disorders of the periarticular soft tissues: a brief descriptive review. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):88–93. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-88-93

Несистемная (не связанная с аутоиммунными и иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями) патология околосуставных мягких тканей (ПОМТ) — тендинит, энтезит, тендовагинит, бурсит и фасциит — одна из наиболее частых причин развития острой и хронической боли, нарушения функции скелетно-мышечной системы и обращения пациентов за специализированной медицинской помощью к ревматологам и хирургам-ортопедам [1, 2]. ПОМТ весьма распространена. Наиболее часто встречается поражение области плечевого сустава (ПС) в виде тендинита мышц вращающей манжеты плеча (ВМП), в большинстве случаев — сухожилия надостной мышцы (более 80%). Данная патология выявляется у примерно у 10% лиц моложе 20 лет и у  $\geq 80\%$  и более лиц старше 60 лет [3]. Другой частый вариант ПОМТ — плантарный фасциит: по данным метаанализа 43 исследований, он диагностируется у 15% жителей развитых стран [4]. Несколько реже отмечается тендинит/бурсит ахиллова сухожилия — в среднем у 5,6% популяции и примерно у 10% спортсменов, в основном легкоатлетов [5]. Еще одна распространенная форма ПОМТ — латеральный эпикондилит, который, согласно результатам метаанализа 5 исследований ( $n=6922$ ), развился при наблюдении от 2,5 до 6 лет у 3,69% пациентов [6].

Особенно часто ПОМТ возникает у лиц, страдающих эндокринными заболеваниями, в первую очередь сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Так, частота данной патологии у больных СД2 примерно в 2–3 раза выше, чем в популяции: наиболее часто встречается тендинит ахиллова сухожилия — его бессимптомные признаки отмечаются у  $\geq 80\%$  больных СД2, реже выявляются адгезивный капсулит ( $u \geq 20\%$ ) и повреждение/тендинит ВМП ( $u \geq 10\%$ ) [7].

Ценные данные о распространенности ПОМТ в нашей стране получены в исследовании ЭНТРОПИЯ, в котором изучалась частота обращений пациентов с различной патологией скелетно-мышечной системы к 68 травматологам-ортопедам, ведущим амбулаторный прием в разных регионах страны. Было показано, что ПОМТ, зафиксированная в целом у 1227 пациентов, являлась причиной 15,8% визитов к врачу, занимая по частоте обращений 3-е место после травм и остеоартрита (ОА) [1].

ПОМТ может рассматриваться как важный элемент развития ОА — наиболее часто хронического заболевания суставов. Так, энтезит и тендинит связок коленного сустава (КС) выявляются у большинства пациентов с ОА КС и могут инициировать это заболевание [8]. Аналогично повреждение связочного аппарата ПС, наиболее часто встречающееся в рамках синдрома сдавления ротаторов плеча (ССРП), определяет нестабильность и повышение риска развития ОА ПС [2, 9].

### Патогенез ПОМТ

Основным пусковым моментом ПОМТ является повреждение ткани сухожилия, энтезиса и/или фасции. Оно может быть следствием острой травмы, чрезмерного физиологического или нефизиологического усилия, интенсивного повторного напряжения (например, при занятиях спортом или тяжелой физической работе) или относительно небольшой бытовой нагрузки при наличии факторов, способствующих снижению прочности и репаративного потенциала биологических структур. Последнее характерно, в частности, для лиц пожилого возраста и пациентов, страдающих СД2, когда

структура сухожилий и энтезисов ослабляется в результате микро- и макроангиопатии, влияния провоспалительных цитокинов и хемокинов, продуктов перекисного окисления и конечного гликирования, саркопении и т. д. [10–12].

Большое значение имеют анатомические особенности, повышающие вероятность травматизации мягких тканей, например отдельные варианты строения акромиона при ССРП и дисплазия тазобедренного сустава при фемороацетабулярном импиджменте [2, 10–12].

Повреждение теноцитов запускает апоптоз и активный синтез агрессивных протеолитических ферментов — каспаз, матриксных металлопротеиназ (ММП) и ADAMTS (протеаз, связанных с тромбоспондинами), разрушающих волокна сухожилия и формирующих «молекулярный паттерн повреждения» (Damage-associated molecular patterns, DAMPs) — комплекс биологически активных субстанций, индуцирующих воспалительную реакцию. Ведущую роль в развитии воспаления играют резидентные макрофаги (МФ), активация которых происходит после контакта DAMPs и Toll-подобных рецепторов 1–4 (TLR1–4). Дифференциация этих клеток в агрессивную форму (M1-МФ) сопровождается продукцией цитокинов, включая фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерферон  $\gamma$ , интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, и хемокинов (CXCL8, CCL2–5, CCL11, CXCL10), привлекающих новые провоспалительные клетки (моноциты, нейтрофилы, базофилы, естественные киллеры) и способствующих продукции новых цитокинов, а также медиаторов боли и воспаления (простагландинов, субстанции P, фактора роста нервов и т. д.) [10–13].

При развивающемся воспалении в процесс вовлекаются структуры, анатомически и физиологически связанные с поврежденным сухожилием: синовиальные сумки и влагалища, прилегающие мышцы и субхондральная кость.

Вероятно, наиболее важной фазой патогенеза ПОМТ, определяющей ее хронизацию, является нарушение репарации. Естественным завершением воспалительной реакции становится индукция восстановительных процессов, которая сопровождается дифференцировкой МФ в M2-форму (клетки-чистильщики), разрушением и фагоцитозом участвовавших в воспалении полиморфноядерных лейкоцитов и цитокинов, активным синтезом противовоспалительных субстанций (ИЛ4, ИЛ10, марезинов и резолвинов), а также факторов роста. Однако полноценная репарация возможна лишь при небольшом повреждении: в этом случае происходит дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток в теноциты, формируется правильная трехмерная структура коллагеновых волокон, образующих волокна сухожилия 1-го, 2-го и 3-го порядка (классическая схема «пучок пучков»). Но в большинстве случаев ремоделирование неполноценно, и избыточная продукция M2-МФ таких субстанций, как сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста и фактор роста фибробластов, приводит к замещению упорядоченной структуры сухожилия грубой фиброзной тканью, насыщенной новообразованными сосудами и тонкими немиелинизированными нервными отростками (ангиофибропластическая трансформация). Это сопровождается снижением прочности сухожилия и энтезиса, повышением механического стресса и более легкой индукцией локального воспаления. Кроме того, неоангиогенез и спраунтинг (разрастание новообразованных нервных волокон)

определяют повышение периферической болевой чувствительности и способствуют развитию периферической гипералгезии [10–13].

Длительная афферентная ноцицептивная стимуляция, связанная с серьезным повреждением связочного аппарата, повторными обострениями, дегенеративными процессами и нарушением биомеханики, вызывает изменение самой болевой системы – формирование нейропластических изменений и феномена центральной сенситизации [14, 15]. Важную роль при этом играют также психоэмоциональные нарушения, нередко сопровождающие поражение скелетно-мышечной системы: депрессия, тревога, катастрофизация, стратегия пассивного избегания нагрузок и др. [16].

### ПОМТ и нарушение внутренней среды сухожилия

Как было отмечено выше, нормальное сухожилие представляет собой регулярную биологическую структуру, состоящую в основном (около 86%) из волокон коллагена I типа и эластина (около 2%), фиксированных протеогликанами (аггрекан, декорин) и объединенных в пучки 1-го, 2-го и 3-го порядка, покрытые фасцией (эндотенон, перитенон) – плотной ретикулярной формацией, образованной множеством разнонаправленных и переплетающихся коллагеновых нитей [17–19].

Линейная ориентация волокон и тесное «сплетение» макромолекул сухожилия обеспечивают, с одной стороны, возможность небольшого скольжения пучков относительно друг друга, с другой – изменение направления вектора жесткости всей структуры, что определяет ее устойчивость к механическим воздействиям по различным осям движения.

Внутренняя среда пучков сухожилия представлена коллоидным раствором, основу которого составляют протеогликаны, обладающие гидрофильными и вязко-эластическими свойствами. Эта биологическая «смазка» усиливает контакт между отдельными волокнами коллагена, повышает их растяжимость и механическую резистентность. При повреждении сухожилия и замещении его части неорганизованной фиброзной тканью уменьшение числа активных теноцитов (основных продуцентов белкового матрикса) приводит к снижению синтеза протеогликанов. В итоге коллоидный раствор между волокнами коллагена теряет способность удерживать воду, связывать отдельные пучки и выполнять амортизационную функцию. По сути, данный процесс близок к таковому в синовиальной жидкости суставов при развитии ОА и гибели существенной части хондроцитов [17–19].

Центральным компонентом межклеточного матрикса сухожилия (как и синовиальной жидкости сустава) является гиалуронат – трехмерный биологический полимер гликозаминогликана. Эта макромолекула не только выполняет функцию физиологической «смазки», но и, выступая в роли «мягкого каркаса», определяет формирование структуры сухожилия, связывая и ориентируя теноциты в процессе их дифференцировки, а также способствуя правильной сборке нитей коллагена. Гиалуронат также представляет собой важный регулятор катаболических процессов и врожденного иммунитета. Он подавляет активность ММП и ADAMTS (за счет стимуляции синтеза тканевых ингибиторов ММП), усиливает синтез эндогенных протеогликанов (путем воздействия на клеточные рецепторы CD44 и RHAMM), снижает хемотаксис лейкоцитов (через рецептор LYVE1), влияет на развитие воспалительной реакции (через рецепторы TLR4 и TSG6) и аф-

ферентацию болевого сигнала (через глиальный гиалуронатсвязывающий белок – Glial hyaluronate-binding protein, GHAР) [17–19].

Снижение синтеза гиалуроната, таким образом, не только ухудшает биофизические свойства сухожилия и энтезиса, но и сопровождается серьезными локальными метаболическими и иммунными нарушениями. Поэтому введение экзогенного гиалуроната в область поврежденного сухожилия представляется ценной терапевтической возможностью при комплексном лечении ПОМТ. Ряд экспериментальных исследований, выполненных на лабораторных животных и клеточных культурах, подтверждает благоприятное влияние гиалуроновой кислоты (ГлК) на пролиферацию, дифференцировку, подвижность и метаболическую активность теноцитов и хондроцитов [20–22].

### Лечение ПОМТ

До настоящего времени нет общепризнанных рекомендаций по лечению ПОМТ, поэтому обычно оно проводится на основании подходов, применяемых при других видах скелетно-мышечной патологии, в частности при ОА и неспецифической боли в спине. Это комплексная терапия, сочетающая в себе медикаментозные и немедикаментозные методы, направленная на контроль боли, подавление воспаления, предупреждение развития дегенеративных изменений и восстановление функциональной способности [1, 23–26]. Важной составляющей ведения пациентов с ПОМТ является активное применение немедикаментозных методов: ударно-волновой терапии (УВТ), лазеро- и магнитотерапии, массажа, лечебной физкультуры и др. [23–26].

Среди фармакологических средств в остром периоде широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Как показал метаанализ 12 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), выполненный J. Voudreault и соавт. [27], НПВП оказывают значимое обезболивающее действие при ССРП. Согласно полученным данным, стандартизированное различие средних (СРС), характеризующих эффект НПВП и плацебо, составило -2,69 (95% доверительный интервал, ДИ от -1,96 до -3,41;  $p < 0,001$ ). По обезболивающему действию НПВП не уступали локальной инъекционной терапии (ЛИТ) глюкокортикоидами (ГК). Локальные и пероральные формы НПВП также способны улучшать состояние больных с латеральным эпикондилитом, однако, по данным Кохрановского метаанализа (15 РКИ,  $n=759$ ), эффект НПВП при этой форме ПОМТ относительно невелик [28]. Ограничением для применения системных форм НПВП является риск нежелательных реакций (НР), который особенно высок у лиц старших возрастных групп с серьезной коморбидной патологией [27, 28].

При неэффективности НПВП прибегают к ЛИТ ГК. Этот метод лечения очень популярен при ПОМТ, поскольку позволяет достичь быстрого и существенного снижения интенсивности боли [29]. Однако действие ЛИТ ГК при ПОМТ сохраняется относительно недолго. Так, в метаанализе 6 РКИ, в которых оценивались результаты лечения ССРП, СРС между ГК и плацебо через 3–6 нед составляло 0,51 (95% ДИ, 0,01–1,01), что свидетельствует об эффективности активной терапии. Однако через 12 нед СРС находилось на уровне всего 0,22 (-0,44–0,88) [30]. Аналогичные результаты применения ЛИТ ГК были получены в метаанализе 7 РКИ,

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

в которых этот вид лечения оценивался при энтезопатии локтя. Эффект ЛИТ по сравнению с плацебо был значимым лишь через 1 мес, но не через 3 и 6 мес [31].

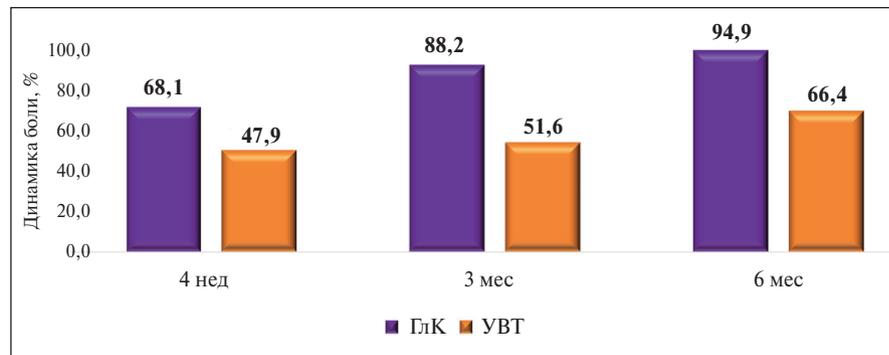
Следующий этап фармакотерапии ПОМТ – применение препаратов ГЛК, а также различных аутологических биологических средств, таких как обогащенная тромбоцитами плазма [23, 29].

**Препараты ГЛК при ПОМТ**

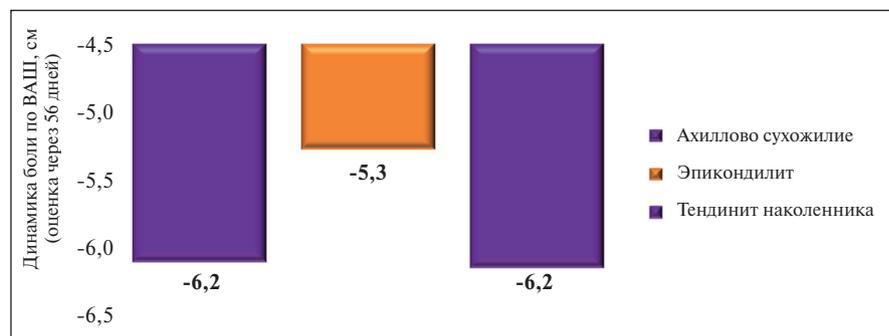
Как было отмечено, локальное введение экзогенной ГЛК при поражении связок и энтезисов патогенетически обоснованно: эти препараты не только восстанавливают внутреннюю среду поврежденных биологических структур и улучшают их механическую устойчивость, но и оказывают противовоспалительное и анаболическое действие, стимулируя клеточную пролиферацию и синтез эндогенного гиалуроната [17–19].

Имеется серьезная доказательная база эффективности ГЛК при ПОМТ. Так, недавно был опубликован метаанализ 19 РКИ (n=1629), в которых оценивалось действие ЛИТ ГЛК при ССРП, эпикондилите, тендовагините сгибателей пальцев («щелкающий палец»), плантарном фасциите и тендините области голеностопного сустава [32]. В целом ГЛК продемонстрировала статистически значимое преимущество по сравнению с плацебо и препаратами контроля: различие в динамике средних значений боли (по визуальной аналоговой шкале, ВАШ 0–10 см) при наблюдении <6 нед составило 2,48 см (95% ДИ 2,31–2,65), от 6 до 12 нед – 2,03 см (95% ДИ 1,86–2,20), >12 нед – 3,57 см (95% ДИ 3,35–3,78). Наибольшее число работ (n=10) было посвящено лечению ССРП. Суммарно применение ГЛК ассоциировалось с лучшим результатом: при сравнении с плацебо СРС составило 1,16 (95% ДИ 0,88–1,44; p<0,001). Аналогично ГЛК была статистически значимо эффективнее по сравнению с плацебо при латеральном эпикондилите: различие в динамике средних составило 4,57 (95% ДИ 4,41–4,93; p<0,001). При этом ГЛК отличалась хорошей переносимостью и не вызывала серьезных НР.

Одним из наиболее удобных для ЛИТ ПОМТ препаратов ГЛК представляется Гиалганбио. Он имеет относительно низкую молекулярную массу (530–730 кДа), что определяет его высокую текучесть, способность легко распространяться в пораженных структурах и оказывать выраженное биологическое действие, опосредованное клеточными рецепторами гиалуроната, прежде всего CD44. По мнению авторов обзора, посвященного применению низкомолекулярной ГЛК при тендопатиях, данная форма препарата обладает уникальными молекулярными характеристиками, которые способствуют поддержанию гомеостаза внеклеточного матрикса и жизнеспособности теноцитов [33].



**Рис. 1.** Сравнение эффекта 2 еженедельных инъекций ГЛК 530–730 кДа и УВТ у 60 пациентов с тендинитом ахиллова сухожилия (адаптировано из [35])  
**Fig. 1.** Comparison of the effect of 2 weekly injections of 530–730 kDa HA and ultrawave therapy in 60 patients with Achilles tendinitis (adapted from [35])



**Рис. 2.** Результаты применения 3 еженедельных инъекций ГЛК 530–730 кДа у 63 пациентов с тендинитами ахиллова сухожилия, сухожилия надколенника и латеральным эпикондилитом (адаптировано из [37])  
**Fig. 2.** Results of 3 weekly injections of 530–730 kDa HA in 63 patients with Achilles tendinitis, patellar tendonitis, and lateral epicondylitis (adapted from [37])

Серия исследований показала эффективность и безопасность ГЛК 530–730 кДа при ПОМТ. Так, А. Frizziero и соавт. [34] сопоставили результаты 3 еженедельных инъекций ГЛК 530–730 кДа и 4 сеансов УВТ у 34 пациентов с ССРП. При оценке через 3 мес обе терапевтические методики обеспечивали статистически значимое снижение интенсивности боли, причем в группе ГЛК отмечалась тенденция к лучшему результату, чем в группе УВТ: счет Constant–Murley увеличился с 51,8 до 81,8 и с 56,7 до 76,5; счет DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) снизился с 80,3 до 49,6 и с 78,2 до 54,3 соответственно.

Аналогичный дизайн имела работа N. Lunen и соавт. [35], в которой сравнивался эффект 2 еженедельных инъекций ГЛК 530–730 кДа и УВТ у 60 пациентов с тендинитом ахиллова сухожилия. ЛИТ с ГЛК показала статистически значимое преимущество: через 1 мес уменьшение интенсивности боли в группе ГЛК составило 68,1%, а в группе УВТ – 47,9% (p<0,05), через 6 мес – 94,9 и 66,4% соответственно (p<0,05; рис. 1).

Интересными представляются данные открытого исследования F. Meloni и соавт. [36], посвященного сопоставлению действия ЛИТ ГЛК 530–730 кДа и физиологического раствора у 56 пациентов с тендинитом сухожилия надостной мышцы. Через 1 и 3 мес после терапии у пациентов, получавших ГЛК, уровень боли составил в среднем 2,8 и 3,1 см по ВАШ (исходно – 8,7 см), у пациентов, которым проводили инъекции

физиологического раствора, — 8,0 и 8,1 см соответственно (исходно — 8,5 см).

М. Fogli и соавт. [37] использовали ГлК 530–730 кДа у 63 пациентов с тендинитами ахиллова сухожилия, сухожилия надколенника и латеральным эпикондилитом. Препарат вводился под контролем УЗИ 1 раз в нед в течение 3 нед. При всех локализациях ПОМТ через 56 дней было отмечено статистически значимое снижение интенсивности боли:  $-6,16 \pm 0,45$ ,  $-5,33 \pm 0,43$  и  $-6,16 \pm 0,72$  см по ВАШ соответственно (рис. 2). Кроме того, по данным УЗИ было подтверждено значимое уменьшение отека и неоваскуляризации пораженных сухожилий.

Еще в одном исследовании А. Frizziero и соавт. [38] оценивалась эффективность 3 еженедельных введений ГлК 530–730 кДа у 36 пациентов с ПОМТ (ахиллова сухожилия и сухожилия надколенника). Через 3 мес отмечалось статистически значимое улучшение при обеих локализациях процесса: снижение интенсивности боли (по 11-балльной числовой рейтинговой шкале) в среднем составило  $4,5 \pm 3,3$  и  $4,8 \pm 3,2$  соответственно.

Во всех рассмотренных выше исследованиях ГлК 530–730 кДа не отмечено ни одного эпизода серьезных НР, представлявших угрозу здоровью и потребовавших специального лечения.

### Заключение

Таким образом, применение препаратов ГлК — эффективный и безопасный метод терапии ПОМТ, важная составляющая комплексного лечения данной патологии, включающей фармакологические средства, немедикаментозные методы и реабилитацию. ГлК 530–730 кДа (Гиалганбио) благодаря особым реологическим свойствам представляется одним из наиболее удачных средств для локального введения в околосуставные ткани. Его терапевтический потенциал и благоприятный профиль переносимости подтверждены серией клинических исследований.

Конечно, любые терапевтические инъекции в область околосуставных структур (сухожилий, энтезисов, синовиальных сумок и т. д.) должны выполняться опытным ревматологом или хирургом-ортопедом, имеющим соответствующую компетенцию, подтвержденную официальным сертификатом. Для успеха терапии важны хорошая техника исполнения (методология околосуставных инъекций в данном обзоре не рассматривается) и визуализация положения иглы с помощью УЗИ-навигации. И хотя инъекции ГлК крайне редко приводят к инфекционным осложнениям, все виды ЛИТ должны проводиться строго в условиях малой операционной или специально оснащенного процедурного кабинета с соблюдением мер асептики и антисептики.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каратеев АЕ, Лиля АМ, Загородный НВ, Погожева ЕЮ. Поражение околосуставных мягких тканей в реальной клинической практике: частота, характер, эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов. Терапевтический архив. 2019;91(12):21-8. [Karateev AE, Lila AM, Zagorodny NV, Pogozheva EYu. Lesion of periarticular soft tissues in real clinical practice: frequency, nature, effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91(12):21-8. (In Russ.)].
2. Нестеренко ВА. Поражение околосуставных мягких тканей плеча: патогенез, клиническая картина, современные подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):622-34. [Nesterenko VA. Periarticular soft tissue lesion of the shoulder: pathogenesis, clinical presentations, current approaches to therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018; 56(5):622-34. (In Russ.)].
3. Jancuska J, Matthews J, Miller T, et al. A Systematic Summary of Systematic Reviews on the Topic of the Rotator Cuff. *Orthop J Sports Med*. 2018 Sep 21;6(9):2325967118797891. doi: 10.1177/2325967118797891. eCollection 2018 Sep.
4. Rhim HC, Kwon J, Park J, et al. A Systematic Review of Systematic Reviews on the Epidemiology, Evaluation, and Treatment of Plantar Fasciitis. *Life (Basel)*. 2021 Nov 24; 11(12):1287. doi: 10.3390/life11121287.
5. Descatha A, Albo F, Leclerc A, et al. Lateral Epicondylitis and Physical Exposure at Work? A Review of Prospective Studies and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Nov;68(11):1681-7. doi: 10.1002/acr.22874.
6. Li HY, Hua YH. Achilles Tendinopathy: Current Concepts about the Basic Science and Clinical Treatments. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6492597. doi: 10.1155/2016/6492597. Epub 2016 Nov 3.
7. Lui P. Tendinopathy in diabetes mellitus patients — Epidemiology, pathogenesis, and management. *Scand J Med Sci Sports*. 2017 Aug;27(8):776-787. doi: 10.1111/sms.12824. Epub 2017 Jan 20.
8. Greif DN, Emerson CP, Jose J, et al. Enthesopathy — An Underappreciated Role in Osteoarthritis? *Curr Sports Med Rep*. 2020 Nov;19(11):495-7. doi: 10.1249/JSR.0000000000000775.
9. Gibbs DB, Lynch TS, Nuber ED, Nuber GW. Common Shoulder Injuries in American Football Athletes. *Curr Sports Med Rep*. 2015 Sep-Oct;14(5):413-9. doi: 10.1249/JSR.0000000000000190.
10. Dean B, Dakin SG, Millar NL, Carr AJ. Review: Emerging concepts in the pathogenesis of tendinopathy. *Surgeon*. 2017 Dec;15(6): 349-54. doi: 10.1016/j.surge.2017.05.005. Epub 2017 Jun 12.
11. Millar NL, Murrell GA, McInnes IB. Inflammatory mechanisms in tendinopathy — towards translation. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Jan 25;13(2):110-22. doi: 10.1038/nrrheum.2016.213.
12. Müller SA, Todorov A, Heisterbach PE, et al. Tendon healing: an overview of physiology, biology, and pathology of tendon healing and systematic review of state of the art in tendon bioengineering. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015 Jul;23(7):2097-105. doi: 10.1007/s00167-013-2680-z. Epub 2013 Sep 21.
13. Challoumas D, Biddle M, Millar NL. Recent advances in tendinopathy. *Fac Rev*. 2020 Nov 19;9:16. doi: 10.12703/b/9-16. eCollection 2020.
14. Previtali D, Mameli A, Zaffagnini S, et al. Tendinopathies and Pain Sensitisation: A Meta-Analysis with Meta-Regression. *Biomedicines*. 2022 Jul 20;10(7):1749. doi: 10.3390/biomedicines10071749.
15. Rio E, Sandler J, Cheng K, et al. Sensory Processing in People With and Without Tendinopathy: A Systematic Review With Meta-analysis of Local, Regional, and Remote Sites in Upper- and Lower-Limb Conditions. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2021 Jan;51(1):12-26. doi: 10.2519/jospt.2021.9417.
16. Sheikhzadeh A, Wörtli MM, Weiner SS, et al. Do psychological factors affect outcomes in musculoskeletal shoulder disorders? A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Jun 19;22(1):560. doi: 10.1186/s12891-021-04359-6.
17. Oliva F, Marsilio E, Asparago G, et al. The Impact of Hyaluronic Acid on Tendon Physiology and Its Clinical Application in Tendinopathies. *Cells*. 2021 Nov 9;10(11): 3081. doi: 10.3390/cells10113081.
18. Kaux JF, Samson A, Crielaard JM. Hyaluronic acid and tendon lesions. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2016 Feb 13;5(4):264-9. doi: 10.11138/mltj/2015.5.4.264. eCollection 2015 Oct-Dec.
19. Lin W, Liu Z, Kampf N, Klein J. The Role

- of Hyaluronic Acid in Cartilage Boundary Lubrication. *Cells*. 2020 Jul 2;9(7):1606. doi: 10.3390/cells9071606.
20. Salamanna F, Frizziero A, Pagani S, et al. Metabolic and cytoprotective effects of in vivo peri-patellar hyaluronic acid injections in cultured tenocytes. *Connect Tissue Res*. 2015 Feb; 56(1):35-43. doi: 10.3109/03008207.2014.979166. Epub 2014 Nov 13.
21. Gallorini M, Berardi AC, Gissi C, et al. Nrf2-mediated cytoprotective effect of four different hyaluronic acids by molecular weight in human tenocytes. *J Drug Target*. 2020 Feb; 28(2):212-24. doi: 10.1080/1061186X.2019.1648476. Epub 2019 Aug 13.
22. Gallorini M, Antonetti Lamorgese Passeri C, Cataldi A, et al. Hyaluronic Acid Alleviates Oxidative Stress and Apoptosis in Human Tenocytes via Caspase 3 and 7. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 8;23(15):8817. doi: 10.3390/ijms23158817.
23. Aicale R, Bisaccia RD, Oliviero A, et al. Current pharmacological approaches to the treatment of tendinopathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Aug;21(12):1467-77. doi: 10.1080/14656566.2020.1763306. Epub 2020 Jun 8.
24. Mitham K, Mallows A, Debenham J, et al. Conservative management of acute lower limb tendinopathies: A systematic review. *Musculoskeletal Care*. 2021 Mar;19(1):110-26. doi: 10.1002/msc.1506. Epub 2020 Sep 26.
25. Silbernagel KG, Hanlon S, Sprague A. Current Clinical Concepts: Conservative Management of Achilles Tendinopathy. *J Athl Train*. 2020 May;55(5):438-47. doi: 10.4085/1062-6050-356-19. Epub 2020 Apr 8.
26. Brindisino F, Salomon M, Giagio S, et al. Rotator cuff repair vs. nonoperative treatment: a systematic review with meta-analysis. *J Shoulder Elbow Surg*. 2021 Nov;30(11):2648-59. doi: 10.1016/j.jse.2021.04.040. Epub 2021 May 19.
27. Boudreault J, Desmeules F, Roy JS, et al. The efficacy of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2014 Apr;46(4):294-306. doi: 10.2340/16501977-1800.
28. Pattanittum P, Turner T, Green S, Buchbinder R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating lateral elbow pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;2013(5):CD003686. doi: 10.1002/14651858.CD003686.pub2.
29. Agostini F, de Sire A, Paoloni M, et al. Effects of hyaluronic acid injections on pain and functioning in patients affected by tendinopathies: A narrative review. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2022;35(5):949-61. doi: 10.3233/BMR-210309.
30. Lin MT, Chiang CF, Wu CH, et al. Comparative Effectiveness of Injection Therapies in Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review, Pairwise and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019 Feb;100(2):336-49.e15. doi: 10.1016/j.apmr.2018.06.028. Epub 2018 Aug 2.
31. Claessen FMAP, Heesters BA, Chan JJ, et al. A Meta-Analysis of the Effect of Corticosteroid Injection for Enthesopathy of the Extensor Carpi Radialis Brevis Origin. *J Hand Surg Am*. 2016 Oct;41(10):988-98.e2. doi: 10.1016/j.jhsa.2016.07.097. Epub 2016 Aug 18.
32. Khan M, Shanmugaraj A, Prada C, et al. The Role of Hyaluronic Acid for Soft Tissue Indications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Health*. 2022 Feb 3;19417381211073316. doi: 10.1177/19417381211073316. Online ahead of print.
33. Frizziero A, Vittadini F, Bigliardi D, Costantino C. Low Molecular Weight Hyaluronic Acid (500-730 Kda) Injections in Tendinopathies-A Narrative Review. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2021 Dec 29;7(1):3. doi: 10.3390/jfkm7010003.
34. Frizziero A, Vittadini F, Barazzuol M, et al. Extracorporeal shockwaves therapy versus hyaluronic acid injection for the treatment of painful non-calcific rotator cuff tendinopathies: preliminary results. *J Sports Med Phys Fitness*. 2017 Sep;57(9):1162-8. doi: 10.23736/S0022-4707.16.06408-2. Epub 2016 Apr 12.
35. Lynen N, De Vroey T, Spiegel I, et al. Comparison of Peritendinous Hyaluronan Injections Versus Extracorporeal Shock Wave Therapy in the Treatment of Painful Achilles' Tendinopathy: A Randomized Clinical Efficacy and Safety Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017 Jan;98(1):64-71. doi: 10.1016/j.apmr.2016.08.470. Epub 2016 Sep 14.
36. Meloni F, Milia F, Cavazzuti M, et al. Clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of patients with supraspinatus tendinosis under echographic guide: experimental study of periarthral injections. *Eur J Radiol*. 2008 Oct;68(1):170-3. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.11.001. Epub 2007 Dec 21.
37. Fogli M, Giordan N, Mazzoni G. Efficacy and safety of hyaluronic acid (500-730kDa) Ultrasound-guided injections on painful tendinopathies: a prospective, open label, clinical study. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2017 Sep 18;7(2):388-95. doi: 10.11138/mltj/2017.7.2.388. eCollection 2017 Apr-Jun.
38. Frizziero A, Oliva F, Vittadini F, et al. Efficacy of ultrasound-guided hyaluronic acid injections in achilles and patellar tendinopathies: a prospective multicentric clinical trial. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2019 Jul/Sept; 9(3):305-13. doi: 10.32098/mltj.03.2019.01

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.08.2022/30.09.2022/4.10.2022

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

Статья спонсируется компанией «Фидия Фарма». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by Fidia Farmaceutici S.P.A. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>