

Низкомолекулярные гиалуронаты: биологическое действие, эффективность, безопасность и клинический опыт лечения болевых синдромов опорно-двигательного аппарата (обзор литературы и клинические наблюдения)

Страхов М.А.^{1,2}, Алексеева Л.И.^{3,4}, Маремкулов К.К.⁵

¹Кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

²кафедра травматологии и ортопедии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ⁴кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

⁵Клиника спортивной медицины «Ортека»

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91;

³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁴Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁵Россия, 105120, Москва, ул. Земляной Вал, 53, стр. 8

Препараты гиалуроновой кислоты (ГлК) прочно вошли в комплексное лечение остеоартрита (ОА). Они обладают не только любрикантными, но и противовоспалительными свойствами, способностью замедлять прогрессирование ОА. В статье обобщены современные данные об эффективности и безопасности низкомолекулярной ГлК. Рассмотрены возможности применения ее как внутрисуставно (в/с), так и для лечения тендинопатий. Представлен собственный клинический опыт лечения пациентов с болевыми синдромами опорно-двигательного аппарата (ОДА).

Показано, что при в/с введении ГлК способна эффективно снижать интенсивность боли и улучшать функцию суставов, а при введении в синовиальные влагалища сухожилий также купировать болевой синдром внесуставной локализации. Описаны особенности хирургической техники, подготовки к манипуляции и ведения постинъекционного периода.

Существующая доказательная база свидетельствует о целесообразности активного применения препаратов ГлК для лечения не только ОА, но и различных внесуставных болевых синдромов ОДА.

Ключевые слова: остеоартрит; препараты гиалуроновой кислоты; низкомолекулярные гиалуронаты; внесуставное введение гиалуронатов.

Контакты: Максим Алексеевич Страхов; kt8@inbox.ru

Для ссылки: Страхов МА, Алексеева ЛИ, Маремкулов КК. Низкомолекулярные гиалуронаты: биологическое действие, эффективность, безопасность и клинический опыт лечения болевых синдромов опорно-двигательного аппарата (обзор литературы и клинические наблюдения). Современная ревматология. 2023;17(1):93–100. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-93-100

Low molecular weight hyaluronates: biological action, efficacy, safety and clinical experience in the treatment of musculoskeletal pain syndromes (literature review and clinical observations)

Strakhov M.A.^{1,2}, Alekseeva L.I.^{3,4}, Maremkulov K.K.⁵

¹Department of Traumatology, Orthopedics and Battlefield Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²Department of Traumatology and Orthopedics of the Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency, Moscow; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

⁴Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow;

⁵Clinic of sports medicine "Orteka"

¹1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia; ²91, Volokolamskoye Shosse, Moscow 125371, Russia;

³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ⁴2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;

⁵53, Zemlyanoy Val Street, Build. 8, Moscow 105120, Russia

Hyaluronic acid (HA) drugs are ingrained in complex treatment of osteoarthritis (OA). They have not only lubricant, but also anti-inflammatory properties, and ability to slow down the progression of OA. The article summarizes current data on the efficacy and safety of low molecular weight HA. The possibilities of using it both intra-articularly (i/a) and for the treatment of tendinopathies are considered. The authors present their own clinical experience in the treatment of patients with musculoskeletal (MS) pain syndromes.

It has been shown that i/a administration of HA can effectively reduce the intensity of pain and improve joint function, and when injected into the synovial sheaths of tendons, it can also relieve pain of extra-articular localization. The peculiarities of the surgical technique, preparing for manipulation and post-injection period management are described.

The existing evidence base indicates the expediency of active use of HA drugs not only for OA treatment, but also for various extra-articular musculoskeletal pain syndromes.

Keywords: osteoarthritis; hyaluronic acid preparations; low molecular weight hyaluronates; extra-articular injection of hyaluronates.

Contact: Maxim Alekseevich Strakhov; kt8@inbox.ru

For reference: Strakhov MA, Alekseeva LI, Maremkulov KK. Low molecular weight hyaluronates: biological action, efficacy, safety and clinical experience in the treatment of musculoskeletal pain syndromes (literature review and clinical observations). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):93–100. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-93-100

Препараты гиалуроновой кислоты (ГлК) широко используются врачами различных специальностей при лечении пациентов с суставными и внесуставными болевыми синдромами опорно-двигательного аппарата (ОДА). ГлК (гиалуронан, гиалуронат) содержится во многих тканях и жидкостях, но в большем количестве — в суставном хряще и синовиальной жидкости (СЖ). ГлК является природным гликозаминогликаном и выполняет различные биологические функции, которые зависят от ее молекулярной массы. Считается, что ГлК с высокой молекулярной массой характеризуется антиангиогенными, иммунодепрессивными и противовоспалительными свойствами, в то время как ГлК с низкой молекулярной массой оказывает противоположное действие. ГлК также обладает антиоксидантным эффектом.

В течение многих лет ГлК используется в лечении остеоартрита (ОА) и других заболеваний ОДА, сегодня наблюдается растущий интерес к применению ее в смежных областях медицины (заживление ран, тканевая инженерия, стоматология, косметология, таргетная доставка активных молекул и генов). Однако далеко не все практические врачи понимают разницу в использовании той или иной ГлК, особенно в зависимости от молекулярной массы.

В настоящем обзоре проанализирована информация о низкомолекулярных препаратах ГлК, которая может иметь значение для широкой клинической практики [1, 2], обобщены известные и новые данные о биологическом действии, эффективности и безопасности низкомолекулярной ГлК, а также представлен собственный клинический опыт авторов в лечении пациентов с болевыми синдромами ОДА.

Определение и классификация, биологическое действие, доклинические и клинические исследования

ГлК представляет собой встречающееся в природе несulfатированное гликозаминогликановое небелковое соединение, состоящее из повторяющихся звеньев β -1,4-Д-глюкуроновой кислоты и β -1,3-N-ацетилглюкозамина. Она обладает отличной вязкостью, упругостью, высокой способностью удерживать влагу, хорошей биосовместимостью и гигроскопическими свойствами. Благодаря этим качествам ГлК действует как смазка, амортизатор, стабилизатор структуры суставов, регулятор водного баланса и вязкоэластического сопротивления СЖ [3–5].

ГлК — важный компонент внеклеточного матрикса, она способствует пролиферации, миграции и морфогенезу клеток. В полости сустава молекулы ГлК вырабатываются преимущественно синовиоцитами типа В. Нативная ГлК может

иметь до 25 000 дисахаридных повторов с молекулярной массой 5000–20 000 000 Да [2].

ГлК синтезируется с участием гиалуронансинтетазы (HAS), три изофермента которой (HAS1, HAS2 и HAS3) имеются у позвоночных. Эти три изофермента HAS продуцируют полимеры ГлК разного размера и по-разному регулируются на транскрипционном, трансляционном и посттрансляционном уровнях, включая альтернативный сплайсинг, субклеточную локализацию и эпигенетические процессы. Данные изоферменты удлиняют ГлК за счет многократного добавления глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина к формирующемуся полисахариду. Три гена расположены на трех разных хромосомах (на участках 19q13.4, 8q24.12 и 16q22.1), хотя они на 50–71% идентичны. ГлК катаболизируется гиалуронидазами, и с возрастом ее молекулярная масса в хрящах снижается [6–8].

ГлК взаимодействует с молекулами экстрацеллюлярного матрикса и рецепторами клеточной поверхности, регулируя клеточное поведение посредством контроля макро- и микроокружения ткани. ГлК может связываться с тремя основными классами рецепторов клеточной поверхности, включая CD44 (мембранный гликопротеин), рецептор гиалуронат-опосредованной подвижности (RHAMM) и молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM1), которые выполняют разные функции. CD44 — самый распространенный рецептор клеточной поверхности, распознаваемый ГлК, он взаимодействует с рядом других лигандов, включая остеопоинтин, коллагены и матриксные металлопротеиназы (ММП). ГлК может ингибировать передачу сигнала через CD44- и RHAMM-рецепторы. ГлК с более высокой и низкой молекулярной массой участвует в разных молекулярных и клеточных механизмах и имеет разные биологические эффекты за счет взаимодействия с рецепторами CD44. Опосредованная CD44 передача сигналов влияет как на пути выживания хондроцитов, так и на пути апоптоза этих клеток. В дополнение к упомянутым выше были идентифицированы два других рецептора, связывающих ГлК: эндотелиальный рецептор ГлК лимфатических сосудов (LYVE1) и рецептор ГлК для эндоцитоза (HARE, стабиллин 2) [2, 9].

ГлК играет важную роль в разных тканях и жидкостях организма: участвует в различных клеточных взаимодействиях (клеточная дифференцировка, пролиферация, развитие и распознавание) и физиологических функциях (смазка, баланс гидратации, структура матрикса и биохимические взаимодействия) [10–14].

Наиболее важными являются следующие механизмы действия и биологические эффекты ГЛК: поддержание вязкоупругости; восстановление реологических свойств и метаболизма фибробластов; обеспечение внеклеточной смазки; антиоксидантное действие; противовоспалительный эффект; снижение продукции ММП1, ММП3 и ММП13; уменьшение выработки и активности интерлейкина (ИЛ) 1 β и других провоспалительных факторов; ингибирование синтеза простагландина Е₂ (ПГЕ₂) и брадикинина; уменьшение синовиальной гипертрофии и увеличение количества синовиальных фибробластоподобных клеток и, соответственно, количества макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток и адипоцитов; регулирование пролиферации фибробластов; торможение миграции и агрегации лейкоцитов и макрофагов; изменение поведения иммунных клеток; усиление синтеза хондроцитов, глюкокортикоидов (ГК) и протеогликанов; улучшение функции суставов и уменьшение скованности; анальгетический эффект за счет взаимодействия с рецепторами ГЛК на свободных нервных окончаниях или вокруг них [2].

Концепция повышения вязкости, впервые предложенная Е.А. Balazs и J.L. Denlinger [15], была основана на предположении о том, что введение ГЛК в суставы больных ОА может восстанавливать реологические свойства СЖ, способствовать эндогенному синтезу ГЛК с более высокой и, возможно, более функциональной молекулярной массой, улучшая функцию суставов и уменьшая боль.

При ОА синовиальная ГЛК (молекулярная масса — 2700–4500 кДа) деполимеризуется и выводится с большей скоростью, чем в норме. Амфифильное производное ГЛК было получено посредством амидирования карбоксильной группы глюкуроновой кислоты, названной HYADD4-G. А. Borzachiello и соавт. [16] сравнивали вязкоупругие свойства HYADD4-G в концентрации 5 мг/мл в фосфатно-солевом буфере с таковыми растворов нативной ГЛК, имеющих аналогичную молекулярную массу. Добавление HYADD4-G к СЖ повысило ее вязкоупругость при всех испытаниях, способствуя улучшению реологии СЖ, что может быть использовано в терапии ОА.

При изучении влияния гиалуроната натрия со средней молекулярной массой 500–730 кДа (Hyalgan®) на концентрацию ПГЕ₂ и NO *in vitro* и у больных ОА было показано, что она снижала синтез как ПГЕ₂-индуцированного ИЛ1, так и NO на 70% и 45% соответственно, а также защищала от образования гидроксильных (ОН•) радикалов [17, 18].

В исследовании *in vitro* производное ГЛК гексадециламида (HYMOVIS®) оказывало более выраженное позитивное действие на хондроциты и синовиоциты при ОА у человека за счет ингибирования фосфорилирования клеточных сигнальных молекул JNK, p38 и NF- κ B по сравнению с немодифицированной ГЛК (молекулярная масса — 500–730 кДа) [2].

При изучении долгосрочного влияния однократного и многократного введения ГЛК (Hyalgan®) на прогрессирование ОА было показано, что повторные инъекции ГЛК снижают степень суставной дегенерации и могут быть полезными для длительного лечения ОА [19]. Р. Mainil-Varlet и соавт. [20], оценивавшие терапевтическую эффективность HYADD® 4-G (производное ГЛК) при изолированном введении и в сочетании с факторами роста, отметили, что HYADD® 4-G задерживает дегенерацию хряща, а его связь с факторами роста является

синергетической. Также было установлено несколько модифицирующих заболевание механизмов действия ГЛК в хряще и синовиальной оболочке при ОА, но влияние ГЛК на субхондральную кость у таких пациентов остается неясным [21].

В настоящее время существуют препараты ГЛК с низкой (500–730 кДа), средней (800–2000 кДа) и высокой (~6000 кДа) молекулярной массой. Их терапевтическая эффективность может различаться в зависимости от происхождения ГЛК, способа производства, схемы лечения, молекулярной массы, реологических свойств, периода полураспада в суставе, а также фармакокинетики и фармакодинамики. Интересно, что продолжительность клинического эффекта препаратов ГЛК намного больше, чем их период полувыведения. Так, обезболивающее действие, которое является основным показателем клинической эффективности препарата Hyalgan®, сохраняется не менее 26 нед, а у некоторых пациентов может длиться до года и более. Новый гидрогель на основе ГЛК Numovis¹ (24 мг/3 мл) вводили внутрисуставно (в/с) 35 пациентам с ОА коленных суставов 2 раза с интервалом в 1 нед [22]. Оценку эффективности проводили до, через 2 и 6 мес после инъекций с использованием опросника WOMAC и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Снижение интенсивности боли по WOMAC отмечалось через 2 мес после инъекций, а значимое ее уменьшение (в среднем с 10,34 до 7,72; $p=0,0004$) — через 6 мес. При оценке боли по ВАШ зарегистрировано ее уменьшение в среднем с 74,2 до 57,3 мм ($p<0,0001$). В конце исследования продемонстрировано значимое улучшение показателя функции суставов по WOMAC (в среднем с 29,74 до 25,18; $p=0,0025$). Этот гидрогель характеризовался отсроченным началом действия, но у больных с умеренным и тяжелым ОА коленных суставов эффект сохранялся в течение 6 мес после инъекции. Numovis¹ значительно снижал потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП) и обладал хорошим профилем безопасности. Авторы работы рекомендовали его для повторных циклов терапии ОА.

ГЛК также встречается в костях, где в основном состоит из кристаллов, расположенных в коллагеновой матрице. ГЛК способствует регенерации костей, которая осуществляется за счет регуляции активности клеток и высвобождения биологических факторов. ГЛК, связанная с рецептором CD44, может быть включена в цитоплазму клеток-предшественников остеогенеза, чтобы регулировать их миграцию. Кроме того, фрагменты ГЛК могут усиливать ангиогенез, необходимый для формирования кости, посредством RHAMM-опосредованных сигнальных путей в эпителиальных клетках [23, 24].

Во многих клинических испытаниях было показано, что ГЛК безопасна и пациенты с ОА ее хорошо переносят не только при однократном введении, но и при повторных курсах лечения [25–29].

Вопросы интеграции в комплексное лечение

Нарушения и болезни костно-мышечной системы — это более 150 вариантов поражения ОДА. Они варьируются в широком диапазоне: от острых и кратковременных явлений (переломы, растяжения и вывихи) до пожизненных дефектов, сопровождающихся постоянным снижением функциональных возможностей и инвалидностью. В настоящее время имеются

¹Fidia Farmaceutici SpA (Италия).

проверенные алгоритмы действий, утвержденные врачебным сообществом, для лечения разных видов патологии ОДА. В 2019 г. ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) был предложен алгоритм поэтапного лечения при ОА коленного сустава [30]. Терапия болевого синдрома на втором этапе включает использование инъекций ГЛК и ГК. Высокий уровень доказательств эффективности и безопасности в/с инъекций ГЛК позволил включить эти препараты в международные и национальные рекомендации по лечению ОА.

Большой интерес может представлять использование препаратов ГЛК для лечения тендинопатий и рубцовых деформаций конечностей, возникших в результате посттравматических изменений тканей и ранних форм ОА, также чаще связанного с фенотипом посттравматического ОА. Опыт этой работы был обобщен нами ранее [31].

Хронические травмы, воспалительный процесс с болевым синдромом часто являются причиной нарушения работоспособности и снижения качества жизни пациентов [32, 33]. В лечении таких состояний используются хирургические вмешательства, направленные на удаление синовиальной оболочки сухожильной части конкретных мышц, декомпрессию сухожилий при туннельных синдромах, изменение места фиксации сухожилий к кости, удаление экзостозов. Среди множества консервативных мероприятий в подавляющем большинстве случаев проводятся ударно-волновая терапия, физиотерапия, направленная на купирование воспалительного и дегенеративного процессов.

Медикаментозная терапия традиционно основана на применении НПВП, ГК, препаратов, влияющих на цитокины, опиоидов и др. [34]. В литературе имеются данные о введении препаратов ГЛК в синовиальные оболочки сухожилий для купирования болевого синдрома внесуставной локализации [35, 36]. Встречаются, в частности, упоминания об экстраартикулярном введении низкомолекулярных препаратов ГЛК (500–750 кДа). Но в этом случае речь идет о таких локализациях, где имеется синовиальная ткань, и ГЛК конституционально вырабатывается для осуществления метаболических процессов, в частности о синовиальных влагиалищах и синовиальных оболочках сухожилий, и хроническом воспалении в этой зоне — тендинитах, теносиновитах.

Основываясь на публикации М. Toffolo [36], мы провели ряд клинических исследований внесуставного введения низкомолекулярной ГЛК — препарата с молекулярной массой 500–730 кДа (Hyalgan®), более 20 лет применяющегося в клинической практике для инъекций в различные суставы, имеющего высокую доказательную базу в отношении в/с введения и минимальное побочное действие. Значимый обезболивающий эффект наблюдался уже после первых процедур, однако отчетливый эффект был получен после 4 инъекций. Значимое улучшение функционального состояния суставов и снижение индекса WOMAC в 13 раз отмечалось уже после 3 нед терапии (визит 3) и сохранялось на протяжении 6 мес. Оценка эффективности лечения пациентом и врачом практически не различалась. Улучшение состояния в конце периода наблюдения (через 6 мес) констатировано в 75% (n=9) случаев, а слабый эффект или его отсутствие — в 25% (n=3) [31].

Анализ причин невысокой эффективности такого лечения позволил авторам сформировать основные положения для выполнения внесуставных инъекций препаратов ГЛК.

Особенности хирургической техники, подготовка к манипуляции, ведение постинъекционного периода

На первом этапе пациенту должен быть установлен диагноз, соответствующий показаниям для введения ГЛК. Дополнительные исследования, включая рентгенографию, УЗИ, магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерную томографию проводятся до начала курса лечения. Противопоказания к процедуре рассматриваются до начала ее проведения [37].

Подготовка больного начинается с беседы, во время которой ему предоставляют информацию о характере и возможных последствиях манипуляции, разъясняют детали лечения, чтобы сформировать реалистичные ожидания. Перед процедурой пациент должен подписать информированное согласие.

Рекомендации по общей подготовке и питанию касаются нормализации режима сна и бодрствования, снижения стрессовых нагрузок, отказа от алкоголя и курения, включения в рацион овощей и фруктов, содержащих витамин С, увеличения потребления жидкости в течение 24 ч, предшествующих процедуре, избегания в этот период критических физических нагрузок, длительных авиаперелетов.

В случае выраженных переживаний, депрессии накануне процедуры рекомендуется прием антидепрессантов, анальгетиков (исключая НПВП), анксиолитиков, седативных и снотворных средств. Сроки назначения таких препаратов определяются индивидуально [37].

Мероприятия ближайшего постинъекционного периода

Пациенту следует объяснить, как вести себя после процедуры и какие меры предосторожности соблюдать. Рекомендуется использовать постинъекционную иммобилизацию в соответствии с локализацией манипуляции и задачами терапии [37]. Следует ограничить физические нагрузки, включая занятия лечебной физкультурой (ЛФК), другие виды лечения, в том числе тепловые воздействия (прием теплых и горячих ванн, посещение бани), процедуры, усиливающие кровообращение (физиотерапевтические методы, массаж), на срок не менее 48 ч. Увеличение этого срока возможно при сохранении выраженного локального болевого синдрома. Важно обратить внимание пациента также на воздержание от курения и употребления алкоголя.

Пациенту нужно объяснить, что появление слабо выраженной припухлости и дискомфорта в области инъекции — это нормальная реакция тканей, для купирования которой можно использовать обезболивание (НПВП, лед, ментоло-содержащие мази и др.). При значительном усилении болевого синдрома, припухлости или появлении отека пациент должен связаться с врачом.

Мероприятия отдаленного постинъекционного периода

После инъекции ГЛК наблюдение за пациентами проводится в течение 6–12 мес для контроля за динамикой болевого синдрома, локальным статусом в месте инъекции, восстановлением утраченной функции, оценки эффективности лечения и принятия решения о целесообразности повторных курсов терапии ГЛК. Оптимальной считается оценка эффективности терапии с помощью соответствующих шкал и опросников, позволяющих объективизировать результат обследования, целесообразно также применение дополнительных инструментальных методов обследования в динамике.

Решение о повторных курсах лечения ГЛК принимается совместно врачом и пациентом на основании полученного функционального результата [37].

Обеспечение безопасности введения ГЛК

Инъекции ГЛК проводятся квалифицированным персоналом, имеющим сертификацию по травматологии и ортопедии, хирургии, ревматологии [37], в асептических условиях операционной и лаборатории, исключающих контаминацию микроорганизмов. Осуществляется документированная логистика, при которой невозможна ошибка в виде введения ГЛК другому пациенту.

Обеспечение безопасности препаратов ГНК

Введение ГЛК требует соблюдения универсальных мер асептики и антисептики. Препараты ГЛК должны быть зарегистрированы согласно правилам, действующим на территории Российской Федерации [37].

Клиническое наблюдение 1

Пациент А., 47 лет, предъявлял жалобы на периодически возникавшую боль в паховой области справа, которая беспокоила более 5 лет. В правом тазобедренном суставе (ТБС) незначительно ограничены отведение, внутренняя и наружная ротация. Боль носила стартовый характер, утром отмечалась непродолжительная скованность. В анамнезе — эндопротезирование левого ТБС по поводу асептического некроза головки левого бедра. При ходьбе пациент прихрамывает на оперированную левую конечность за счет небольшой разницы в длине.

Обследование: клинический осмотр, МРТ таза и ТБС (рис. 1).

Диагноз: двусторонний ОА ТБС II—III стадии. Эндопротезирование слева.

Комплексное лечение: рекомендации по режиму и питанию, поддержанию оптимальной массы тела, ЛФК, массаж, бальнеотерапия, физиотерапия, НПВП при боли, прием пероральных хондропротекторов, клеточная в/с терапия SVF (Stromal Vascular Fraction) и ВМАС (Bone Marrow Aspirate Stem Cell Concentrate), 1 раз в 12 мес курсовое введение препаратов ГЛК.

Выполнены 2 в/с инъекции препарата Нумовис в правый ТБС из латерального доступа (рис. 2).

Данный клинический случай демонстрирует типичную клиническую картину ОА ТБС и использование препарата ГЛК в качестве средства, повышающего вискозуплементацию, обладающего обезболивающим и структурно-модифицирующим эффектом. Выбор препарата Нумовис связан с его уникальной структурой (низкая молекулярная масса и технология HYADD4), обеспечивающей длительную подвижность сустава при активном образе жизни.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Д., 36 лет. Профессионально занимается легкой атлетикой, бегом на средние дистанции. Предъявляла жалобы на боль в области ахиллова сухожилия с двух сторон, которая беспокоила более 7 лет. При осмотре отмечались типичные для ахиллобурсита изменения: локальная отечность, болезненность тканей, боль при пальпации по всей нижней трети сухожилия. В области пяточного бугра — увеличенные подкожные бursy. Объем движений в голеностопном и подтаранном суставах не ограничен. Симптомы нестабильности отрицательные. В анамнезе — двусторонние синовэктомия и бурсэктомия: на правой ноге оперирована 3 раза, на левой — 2 раза. На коже видны нормо- и гипертрофические послеоперационные рубцы. Подвижность кожи относительно ахиллова сухожилия ограничена спаечным процессом и послеоперационными рубцами. Пациентка тревожна, активно настроена лечиться, снова оперироваться — «лишь бы перестало болеть и смогла заниматься спортом».

Обследование: клинический осмотр, УЗИ ахиллова сухожилия (рис. 3), рентгенография пяточной области (рис. 4).

Диагноз: хронический двусторонний ахиллобурсит. Синовэктомия, бурсэктомия в анамнезе.

Комплексное лечение: ЛФК, массаж, бальнеотерапия, НПВП (топические формы и в свечах).

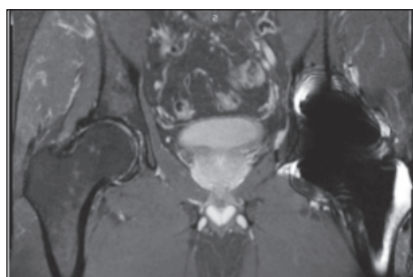


Рис. 1. МРТ таза и ТБС. Слева виден эндопротез, создающий артефакт²
Fig. 1. MRI of the pelvis and hip joint. On the left, an endoprosthesis is visible, creating an artifact

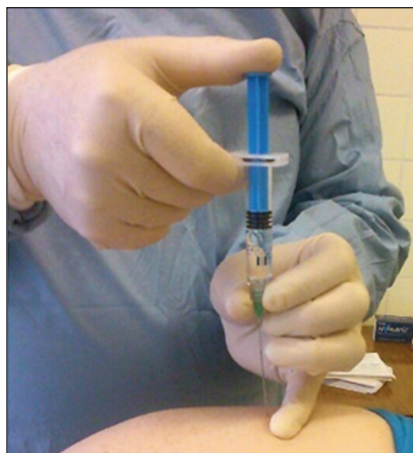


Рис. 2. Инъекция Нумовис 3.0 мл в правый ТБС из латерального доступа
Fig. 2. Injection of Hymovis 3.0 ml into the right hip joint from the lateral access

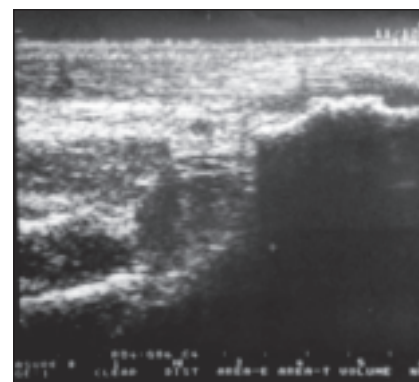


Рис. 3. УЗИ ахиллова сухожилия. Определяются неровный контур пяточной кости, ретрокальканеальная bursa, неоднородная структура ахиллова сухожилия в области энтезиса
Fig. 3. Ultrasonography of the Achilles tendon. Uneven contour of the calcaneus, retrocalcaneal bursa, heterogeneous structure of the Achilles tendon in the area of enthesitis are determined

Выполнено 3 инъекции препарата Hyalgan® субсиновиально в область ахиллова сухожилия (рис. 5). Болевой синдром не купировался. На фоне уменьшения отека появились небольшие уплотнения по типу рисовых зерен. Во время 3-й инъекции также выявлены точечные геморрагии на коже (рис. 6). Более тщательный опрос пациентки позволил выяснить, что она испытывала сильный страх перед завершением спортивной карьеры и была готова слепо использо-

²Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: mrj.ima-press.net



Рис. 4. Рентгенограмма пяточной области. Видны изменения структуры пяточной кости в области дистального энтезиса ахиллова сухожилия

Fig. 4. X-ray of the calcaneus region. Visible changes in the structure of the calcaneus in the area of distal enthesitis of the Achilles tendon



Рис. 5. Субсиновальная инъекция ГлК в область ахиллова сухожилия. Техника частичной гидропрепаровки

Fig. 5. Subsinoval injection of HA into the Achilles tendon area. Partial hydroprepuration technique

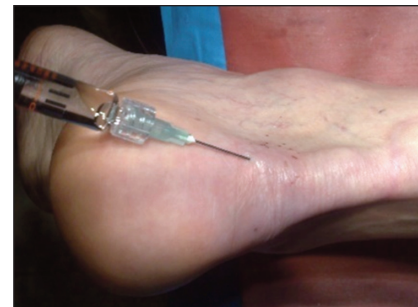


Рис. 6. Точечные геморрагии на коже после игольчатой электростимуляции при увеличении

Fig. 6. Punctate hemorrhages on the skin after needle electrical stimulation with magnification

вать любые методы лечения ахиллобурсита. Пациентка сообщила, что сразу после проведения инъекций препарата ГлК, она с разницей в 1–1,5 ч проходила процедуру игольчатой электростимуляции в другой клинике. Высказано предположение, что сочетание инъекции препарата ГлК с игольчатой электростимуляцией приводило к изменению структуры препарата ГлК и развитию непредсказуемого клинического эффекта — усилению болевого синдрома.

Этот клинический случай демонстрирует нарушение пациенткой режима лечения и необходимость соблюдения всех описанных выше требований к подготовке и проведению манипуляции, а также ведению больных в постинъекционный период. Через 1,5 мес после прекращения всех манипуляций, проведения курса лечения НПВП и снятия профессиональных нагрузок болевой синдром у пациентки вернулся на доинъекционный уровень.

Клиническое наблюдение 3

Пациент В., 26 лет, профессионально занимается фехтованием. Предъявлял жалобы на контрактуру II пальца правой кисти. В анамнезе — травма (перелом основной фаланги II пальца правой кисти) во время турнира 9 мес назад. При этом пациент не прервал участие в спортивных состязаниях. Перелом

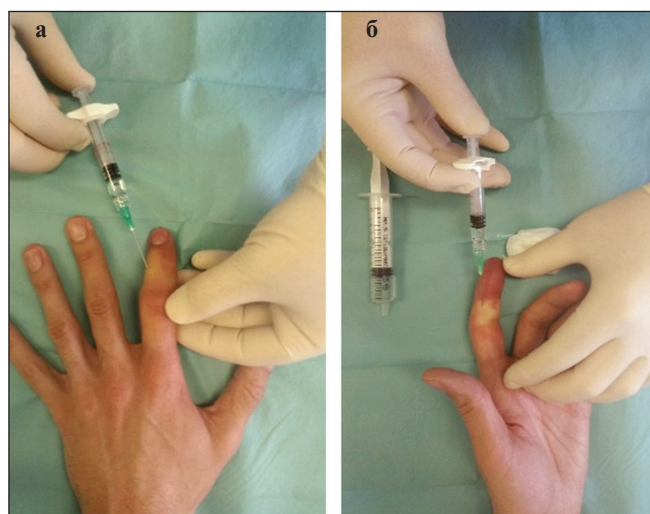


Рис. 8. Введение препарата ГлК субсиновально во влагалище сухожилий разгибателей (а) и сгибателей (б) II пальца

Fig. 8. Subsinoval administration of the HA drug into the sheath of the extensor tendons (a) and flexors (b) of the II finger

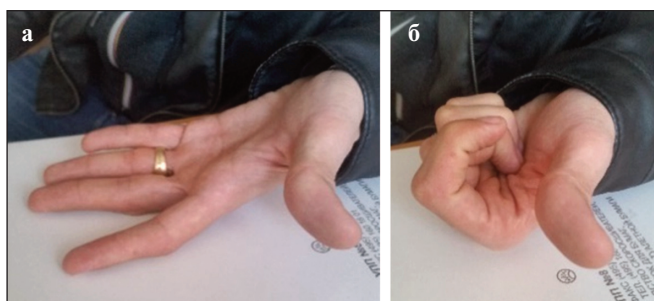


Рис. 7. Кисть до манипуляции. Разгибание (а) и сгибание (б). Отчетливо видна разгибательная контрактура II пальца правой кисти

Fig. 7. The hand before manipulation. Extension (a) and flexion (b). The extensor contracture of the second finger of the right hand is clearly visible

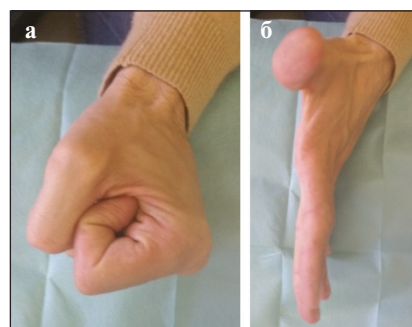


Рис. 9. Результат на 14-й день восстановительного лечения. Сгибание (а) и разгибание (б) пальцев кисти

Fig. 9. Result on the 14th day of rehabilitation treatment. Flexion (a) and extension (b) of the fingers

сросся, однако сформировалась стойкая ригидная контрактура II пальца правой кисти.

Диагноз: стойкая ригидная разгибательная контрактура II пальца правой кисти (рис. 7, а, б).

Комплексное лечение: ЛФК, массаж, бальнеотерапия, физиотерапия.

Учитывая высокую заинтересованность пациента в скорейшей реабилитации, предложено включить в комплекс восстановительного лечения инъекции препарата Hyalgan® субсиновиально в область сухожилий сгибателей, разгибателей II пальца и связочного аппарата пястно-фалангового и проксимального межфалангового суставов (рис. 8, а, б).

Период лечения составил 14 дней. За это время проведено

2 инъекции препарата в область контрактуры одновременно с ЛФК и другим комплексным лечением. Результаты восстановительного лечения представлены на рис. 9, а, б.

Авторы обращают внимание, что период восстановления у данного пациента был очень коротким по сравнению с пациентами с похожей патологией, что связано с использованием инъекций препарата ГЛК в область рубцовой контрактуры II пальца.

Закключение. Существующая доказательная база свидетельствует о целесообразности активного применения препаратов ГЛК для лечения не только ОА, но и различных внесуставных болевых синдромов ОДА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Valachova K, Soltes L. Hyaluronan as a Prominent Biomolecule with Numerous Applications in Medicine. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 30;22(13):7077. doi: 10.3390/ijms22137077.
- Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front Vet Sci*. 2019 Jun 25;6:192. doi: 10.3389/fvets.2019.00192.
- Liu L, Liu Y, Li J, et al. Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges and perspectives. *Microb Cell Fact*. 2011 Nov 16;10:99. doi: 10.1186/1475-2859-10-99.
- Conrozier T, Chevalier X. Long-term experience with hylan GF-20 in the treatment of knee osteoarthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Jul;9(10):1797-804. doi: 10.1517/14656566.9.10.1797.
- Ström A, Larsson A, Okay O. Preparation and physical properties of hyaluronic acid-based cryogels. *J Appl Polym Sci*. 2015;132(29):42194. doi: 10.1002/app.42194
- Liang J, Jiang D, Noble PW. Hyaluronan as a therapeutic target in human diseases. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016 Feb 1;97:186-203. doi: 10.1016/j.addr.2015.10.017. Epub 2015 Nov 2.
- Holmes MWA, Bayliss MT, Muir H. Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size. *Biochem J*. 1988 Mar 1;250(2):435-41. doi: 10.1042/bj2500435.
- Gupta RC, Doss RB, Lall R, et al. Nutraceu- ticals in arthritis. In: Gupta RC, Srivastava A, Lall R, editors. *Nutraceuticals in Veterinary Medicine*. Cham: Springer Nature; 2019. P. 365-85.
- Csoka AB, Stern R. Hypotheses on the evolution of hyaluronan: a highly ionic acid. *Glycobiology*. 2013 Apr;23(4):398-411. doi: 10.1093/glycob/cws218. Epub 2013 Jan 12.
- Moreland LW. Intra-articular hyaluronan. (hyaluronic acid) and hyalans for the treatment of osteoarthritis: mechanism of action. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(2):54-67. doi: 10.1186/ar623. Epub 2003 Jan 14.
- Chernos M, Grecov D, Kwok E, et al. Rheological study of hyaluronic acid derivatives. *Biomed Eng Lett*. 2017 Jan 17;7(1):17-24. doi: 10.1007/s13534-017-0010-y. eCollection 2017 Feb.
- George E. Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1998 Nov;57(11):637-40. doi: 10.1136/ard.57.11.637.
- Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006 May;33(5):946-50.
- Yasuda T. Progress of research in osteoarthritis: pharmacological effects of hyaluronan. *Clin Calcium*. 2009 May;19(5):648-52.
- Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1993 Aug;39:3-9.
- Borzachhiello A, Mayol L, Schiavinato A, Ambrosio L. Effect of hyaluronic acid amide derivative on equine synovial fluid viscoelasticity. *J Biomed Mater Res A*. 2010 Mar 1;92(3):1162-70. doi: 10.1002/jbm.a.32455.
- Presti D, Scott JE. Hyaluronan mediated protective effect against cell damage caused by enzymatically produced hydroxyl. (OH•) radicals is dependent on hyaluronan molecular mass. *Cell Biochem Funct*. 1994 Dec;12(4):281-8. doi: 10.1002/cbf.290120409.
- Maneiro E, de Andres MC, Fernandez-Sueiro JL, et al. The biological action of hyaluronan on human osteoarthritic articular chondrocytes: the importance of molecular weight. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 May-Jun;22(3):307-12.
- Amiel D, Toyoguchi T, Kobayashi K, et al. Long-term effect of sodium hyaluronate. (Hyalgan®) on osteoarthritis progression in a rabbit model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Sep;11(9):636-43. doi: 10.1016/s1063-4584(03)00119-5.
- Mainil-Varlet P, Schiavinato A, Ganster MM. Efficacy evaluation of a new hyaluronan derivative HYADD® 4-G to maintain cartilage integrity in a rabbit model of osteoarthritis. *Cartilage*. 2013 Jan;4(1):28-41. doi: 10.1177/1947603512455193.
- Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T, et al. Hyaluronan suppressed nitric oxide production in the meniscus and synovium of rabbit osteoarthritis model. *J Orthop Res*. 2001 May;19(3):500-3. doi: 10.1016/S0736-0266(00)90024-X.
- Russu OM, Pop TS, Feier AM, et al. Treatment with a novel hyaluronic acid-based hydrogel for osteoarthritis of the knee. *J Pers Med*. 2021 Apr 15;11(4):303. doi: 10.3390/jpm11040303.
- Iviglia G, Kargozar S, Baino F. Biomaterials, current strategies, and novel nano-technological approaches for periodontal regeneration. *J Funct Biomater*. 2019 Jan 2;10(1):3. doi: 10.3390/jfb10010003.
- Xing F, Zhou C, Hui D, et al. Hyaluronic acid as a bioactive component for bone tissue regeneration: Fabrication, modification, properties, and biological functions. *Nanotechnol Rev*. 2020;9:1059-79.
- Chen YWJ, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen*. 1999 Mar-Apr;7(2):79-89. doi: 10.1046/j.1524-475x.1999.00079.x.
- Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic acid in the Third Millennium. *Polymers (Basel)*. 2018 Jun 25;10(7):701. doi: 10.3390/polym10070701.
- Frenkel JS. The role of hyaluronan in wound healing. *Int Wound J*. 2014 Apr;11(2):159-63. doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01057.x. Epub 2012 Aug 14.
- Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, et al. Hyaluronic acid in inflammation and tissue regeneration. *Wounds*. 2016 Mar;28(3):78-88.
- Tammi R, Tammi M, Häkkinen L, Larjava H. Histochemical localization of hyaluronate in human oral epithelium using a specific hyaluronate-binding probe. *Arch Oral Biol*. 1990;35(3):219-24. doi: 10.1016/0003-9969(90)90058-i.
- Головач ИЮ, Егудина ЕД, Тер-Вартанян СХ. Тактика ведения пациентов с остеоартритом коленного сустава в соответствии с рекомендациями современных медицинских обществ: акцент на ESCEO —

2019. Травма. 2019;(4):23-37.
[Golovach IYu, Egudina ED, Ter-Vartanyan SKh. Tactics of management of patients with osteoarthritis of the knee joint in accordance with the recommendations of modern medical societies: emphasis on ESCEO – 2019. *Travma*. 2019;(4):23-37. (In Russ.)].
31. Страхов МА, Скорогладов АВ, Костив ИМ и др. Использование низкомолекулярных препаратов связанной гиалуроновой кислоты у спортсменов с болевым синдромом внесуставной локализации. Поликлиника. 2013;(2):1-7.
[Strakhov MA, Skoroglyadov AV, Kostiv IM, et al. The use of low-molecular-weight preparations of bound hyaluronic acid in athletes with pain syndrome of extra-articular localization. *Poliklinika*. 2013;(2):1-7. (In Russ.)].
32. Онущенко ИА, Петрова НН, Васильев ВВ и др. Качество жизни больных остеоартрозом. Материалы Юбилейной конференции, посвященной 15-летию НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН. Волгоград; 2000. С. 105-6.
[Onushchenko IA, Petrova NN, Vasil'ev VV, et al. Kachestvo zhizni bol'nykh osteoartrozom. *Materialy Yubileinoi konferentsii, posvyashchennoi 15-letiyu NII klinicheskoi i eksperimental'noi revmatologii RAMN* [The quality of life of patients with osteoarthritis. Materials of the Anniversary conference dedicated to the 15th anniversary of the Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences]. Volgograd; 2000. P. 105-6].
33. Самойлов ВВ. Некоторые патогенетические аспекты посттравматического остеоартроза коленного сустава. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Чита; 2007.
[Samoilov VV. Some pathogenetic aspects of post-traumatic osteoarthritis of the knee joint. Autoref. diss. cand. med. sci. Chita; 2007].
34. Лиля АМ. Оптимизация лечения остеоартроза: препараты гиалуроновой кислоты. Consilium Medicum. 2008;10(7):124-8.
[Lila AM. Optimization of osteoarthritis treatment: hyaluronic acid preparations. *Consilium Medicum*. 2008;10(7):124-8. (In Russ.)].
35. Gigante A, Callegari L. The Role of Intra-articular Hyaluronan in the Treatment of Osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2011 Apr;31(4):427-44. doi: 10.1007/s00296-010-1660-6. Epub 2010 Nov 28.
36. <http://www.massimotoffolo.it>
37. Айрапетов ГА, Аксененко АВ, Алексеева ЛИ и др. Плазма, обогащенная тромбоцитами. В кн.: IX Научно-практическая конференция с международным участием Приоровские чтения 2021 «Ортобиология» совместно с конференцией молодых ученых. Материалы к конгрессу. Воронеж; 2022. С. 12-99.
[Airapetov GA, Aksenenko AV, Alekseeva LI, et al. Platelet-rich plasma. In: *IX Nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem Priorovskie chteniya 2021 "Ortobiologiya" sovместno s konferentsiei molodykh uchenykh. Materialy k kongressu* [IX Scientific and practical conference with international participation Priorovskie Readings 2021 "Orthobiology" with the conference of young scientists. Materials for the Congress]. Voronezh; 2022. P. 12-99].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.11.2022/15.01.2023/19.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Fidia Pharma Russia LLC. 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.

The article is sponsored by Fidia Pharma Russia LLC. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Страхов М.А. <https://orcid.org/0000-0003-2527-5943>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Маремкулов К.К. <https://orcid.org/0000-0001-9787-2048>