Локальная инъекционная терапия препаратами гиалуроновой кислоты: в центре внимания ревматологов и травматологов-ортопедов

Каратеев А.Е.

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

Гиалуроновая кислота (ГлК) – эффективное и безопасное средство для локальной инъекционной терапии (ЛИТ), которое широко используется в лечении остеоартрита (ОА) крупных суставов. Терапевтическое действие ГлК определяется как замещением смазочной функции естественного гиалуроната (вискосупплементация), что приводит к улучшению биомеханических параметров сустава, так и биологическими эффектами, которые развиваются при взаимодействии с клеточными рецепторами (CD44, RHAMM и др.), что обуславливает противовоспалительное, антиноцицептивное и анаболическое влияние ГлК.

Терапия ГлК имеет надежную доказательную базу. Согласно данным серии клинических исследований и метаанализов, ЛИТ ГлК при наблюдении в течение 12–24 нед уменьшает выраженность боли на 28–54%, улучшает функцию пораженного сустава на 9–32% по сравнению с исходным уровнем. Повторные курсы введения ГлК способны отдалить необходимость ортопедических операций. ГлК крайне редко вызывает серьезные неблагоприятные реакции, ее можно назначать пациентам с коморбидными заболеваниями. Применение ГлК для лечения ОА включено в российские и ряд зарубежных клинических рекомендаций (в частности, OARSI и ESCEO).

Новым направлением в ЛИТ ОА становится терапия комбинированными (гибридными) препаратами ГлК, содержащими высокомолекулярную (ВМ) и низкомолекулярную (НМ) фракции. В нашей стране появился новый препарат ГлК, представляющий собой стабилизированный высокоочищенный гидрогель, в составе которого 80% ВМ ГлК (молекулярная масса – 30 000 кДа) с поперечными «сшивками» BDDE (инновационная технология ECHA™) и 20% «несшитой» линейной ГлК (молекулярная масса – 1500 кДа). Данный продукт характеризуется весьма благоприятными реологическими параметрами, что обеспечивает, с одной стороны, длительное улучшение биомеханики пораженного сустава, а с другой – быстрое наступление биологических эффектов, уменьшение боли, воспаления и активизацию синтеза естественного гиалуроната.

Ключевые слова: остеоартрит; локальная инъекционная терапия; гиалуроновая кислота; эффективность; безопасность; комбинация высокомолекулярной и низкомолекулярной гиалуроновой кислоты.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Локальная инъекционная терапия препаратами гиалуроновой кислоты: в центре внимания ревматологов и травматологов-ортопедов. Современная ревматология. 2024;18(3):107–113. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-107-113

Local injection therapy with hyaluronic acid preparations: in focus of rheumatologists and orthopedic traumatologists

Karateev A.E.

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

Hyaluronic acid (HA) is an effective and safe medication for local injection therapy (LIT) widely used in the treatment of osteoarthritis (OA) of large joints. The therapeutic effect of HA is determined both by the replacement of the lubricating function of natural hyaluronate (viscosupplementation), which leads to an improvement in the biomechanical parameters of the joint, and by the biological effects that unfold when interacting with cellular receptors (CD44, RHAMM, etc.), resulting in an anti-inflammatory, anti-nociceptive and anabolic effect of HA.

HA therapy has a reliable evidence base. According to a number of clinical studies and meta-analyses, LIT with HA – reduces pain intensity by 28–54% and improves the function of the affected joint by 9–32% compared to baseline over a 12–24 week observation period. Repeated administration of HA can delay the need for orthopedic surgery. HA extremely rarely causes serious adverse events and can also be prescribed to patients with concomitant diseases. The use of HA for the treatment of OA is included in Russian and several foreign clinical guidelines (in particular OARSI and ESCEO).

A new direction in LIT for OA is therapy with combined (hybrid) HA preparations containing high molecular weight (HMW) and low molecular weight (LMW) fractions. A new HA preparation has appeared in our country, which is a stabilized, highly purified hydrogel containing 80% HMW HA (molecular weight – 30,000 kDa) with transverse "crosslinking" BDDE (innovative ECHA™ technology) and 20% "uncluttered" linear HA (molecular weight – 1500 kDa). This product is characterized by favorable rheological parameters, which guarantee a long-term improvement in the biomechanics of the affected joint and a rapid onset of biological effects, reduction in pain and inflammation and activation of the synthesis of natural hyaluronate.

Keywords: *osteoarthritis; local injection therapy; hyaluronic acid; efficiency; safety; a combination of high molecular weight and low molecular weight hyaluronic acid.*

Contact: *Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru*

For reference: *Karateev AE. Local injection therapy with hyaluronic acid preparations: in focus of rheumatologists and orthopedic traumatologists. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(3):107–113. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-107-113*

Препараты гиалуроновой кислоты (ГлК) являются одним из наиболее популярных средств для лечения остеоартрита (ОА) и несистемной патологии околосуставных мягких тканей (ПОМТ) [1–3]. Локальная инъекционная терапия (ЛИТ) с внутрисуставным (в/с) или околосуставным введением ГлК (являющаяся специфической обязанностью ревматологов и травматологов-ортопедов) чрезвычайно широко практикуется при лечении данных заболеваний [3]. Так, американские исследователи К.У. Zhu и соавт. [4], используя национальную базу данных Medicare, показали существенный рост числа назначений ГлК с 2012 по 2018 г. Если в 2012 г. в США было проведено 1 090 503 курса лечения ГлК (на сумму 290,1 млн долл.), то в 2018 г. – уже 1 209 489 (на сумму 325 млн долл.). Частоту использования ГлК в реальной практике демонстрирует масштабное когортное исследование «Инициатива ОА». Из 2150 пациентов с рентгенологически подтвержденным ОА, включенных в данный проект к 2017 г. и наблюдавшихся до 9 лет, 412 (19,2%) получали курсы ЛИТ. При этом 96 (23,3%) пациентам, которым был проведен хотя бы один курс ЛИТ, вводилась ГлК [5].

Опрос 117 хирургов-ортопедов США показал, что они применяют ЛИТ ГлК у 82,0% больных с ранней, у 82,8% – с развернутой и у 57,4% – с поздней стадией ОА [6]. Аналогично, по данным анкетирования 122 хирургов-ортопедов из ОАЭ и Иордании, 80% из них использовали ЛИТ ГлК, причем 66% считали этот метод лечения весьма эффективным [7]. При опросе 265 голландских хирургов-ортопедов и спортивных врачей выяснено, что среди респондентов, практиковавших «ортобиологические» подходы, 76% отдавали предпочтение ЛИТ ГлК [8].

ГлК: механизм действия

Введение экзогенной ГлК оказывает многоплановое позитивное воздействие на состояние пораженных суставов и околосуставных мягких тканей [3]. ГлК представляет собой гидрофобный полисахарид (гликозаминогликан), обладающий уникальными реологическими и биологическими свойствами. Одним из центральных механизмов терапевтического действия экзогенной синтетической ГлК является так называемая виско-supplementation (поддержание вязкости, упругости). Естественный гиалуронат, синтезируемый фибробластами, клетками синовиальной оболочки и хондроцитами, – важнейший компонент межклеточного матрикса хряща и связок, а также молекулярная основа синовиальной жидкости, определяющей вязкоэластические свойства структур скелетно-мышечной системы, их устойчивость к механическому стрессу и обеспечивающий благоприятное микроокружение для клеточных элементов. При ОА и ПОМТ вследствие вызванного хроническим воспалением некробиоза синовиальных фибробластов, хондроцитов и теноцитов происходит подавление синтеза естественного гиалуроната, а также ускорение его катаболизма, что приводит к снижению гидрофильных и реологических свойств синовиальной жидкости, суставного хряща и содержимого околосухозильного пространства [9–12].

Экзогенная ГлК обеспечивает временное восстановление утраченных физических свойств естественного гиалуроната, выступая в роли амортизатора нагрузок («протез синовиальной жидкости») и лубриканта для синовиальной оболочки и сухожилий. К сожалению, механическое действие ГлК не может продолжаться долго: фагоцитарная активность резидентных макрофагов синовии и выделяемые ими агрессивные ферменты разрушают экзогенный гиалуронат. Время деградации ГлК зависит от молекулярной массы конкретного препарата и наличия поперечных (cross-link) «сшивков» между цепочками макромолекул и колеблется от нескольких часов до 1–2 нед [9–12].

Однако клинический опыт показывает, что благоприятный эффект ГлК после в/с введения сохраняется существенно дольше, чем физическое «присутствие» данной макромолекулы в синовиальной жидкости. Это позволяет предполагать ряд биологических механизмов, обеспечивающих анаболическое, антиноцицептивное и противовоспалительное действие экзогенного гиалуроната [9, 10].

R.D. Altman и соавт. [13], которые изучали эффекты ГлК, отметили, что в мировой научной литературе среди статей, посвященных данной субстанции, лишь в 9,6% рассматривается ее механическое влияние, тогда как в 64,4% – хондропротективное действие, в 21,1% – усиление синтеза протеогликанов и в 20,2% – противовоспалительные свойства.

В настоящее время известно, что основные биологические эффекты ГлК реализуются при ее взаимодействии с мембранными рецепторами хондроцитов и синовиальных фибробластов CD44 и RHAMM (рецептор для опосредованной ГлК подвижности). Это приводит к подавлению экспрессии гена интерлейкина (ИЛ) 1 β , важнейшего индуктора воспалительной реакции, снижению синтеза агрессивных протеолитических ферментов – матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, 2, 3, 9 и 13, ADAMTS 4/5 (дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми мотивами), опосредованному снижению синтеза циклооксигеназы 2, NO-синтетазы и продукции реактивных форм кислорода. Комплексное влияние ГлК подавляет воспалительную реакцию, препятствует некробиозу высокодифференцированных клеток сустава и связок, повышает их пролиферативный потенциал и анаболическую активность. Тем самым экзогенная ГлК стимулирует синтез эндогенных протеогликанов и образование естественного гиалуроната, что способствует восстановлению благоприятных условий внутренней среды структур скелетно-мышечной системы [9, 10, 13].

Для ГлК также описано взаимодействие с внутриклеточными молекулами адгезии (ICAM1), рецептором 1 ГлК эндотелия лимфатических сосудов (LYVE1), стимулированным фактором некроза опухоли геном 6 (TSG6), хрящевым гиалуронат-связывающим белком (GHAP), толл-подобными рецепторами (TLR4). Это определяет торможение внутриклеточных MAPK, ERK 1/2 и NF- κ B-опосредованных сигнальных путей, что обеспечивает противовоспалительное и антиноцицептивное действие ГлК. При этом происходит по-

давление синтеза ММП13, ИЛ6 и простагландина Е₂, оказывающих мощное провоспалительное действие и вызывающих сенситизацию периферических болевых рецепторов. ГЛК также тормозит активность потенциал-зависимых ионных каналов нервных окончаний ноцицептивной системы, снижая интенсивность болевой афферентации [9, 10, 13].

Считается, что имеется различие в терапевтическом действии препаратов ГЛК с различной молекулярной массой. Так, низкомолекулярные (НМ) препараты, содержащие субстанцию с массой от 500 кДа, в большей степени оказывают биологические эффекты, опосредованные взаимодействием с клеточными рецепторами. Препараты высокомолекулярной (ВМ) ГЛК (с массой субстанции более 2000 кДа), особенно с поперечными «сшивками», обладают более значимым механическим эффектом, выступая в роли истинного «протеза синовиальной жидкости». Хотя, конечно, по мере биодеградации и расщепления ВМ ГЛК на более мелкие фрагменты и эта субстанция приобретает способность оказывать биологическое действие [9–13].

Препараты ГЛК для лечения ОА: доказательная база

Эффективность ГЛК при ОА подтверждена в широкой серии хорошо организованных рандомизированных клинических исследований (РКИ), большого числа наблюдательных и открытых работ, а также метаанализов [3]. Весьма показательны данные, приведенные Е. Маheu и соавт. [14] в обзоре, посвященном перспективам применения ЛИТ ГЛК. В серии метаанализов РКИ, в которых изучалась эффективность этого средства при ОА, через 5–13 нед после курса ЛИТ ГЛК наблюдалось уменьшение боли на 28–54% и улучшение функции на 9–32% по сравнению с исходным уровнем.

Эффективность ГЛК подтверждена и в работе С. Соорег и соавт. [15], обобщивших результаты 15 метаанализов, в которых сравнивалось действие ГЛК и плацебо при ОА коленного сустава (КС). Было показано, что размер эффекта в отношении уменьшения боли и улучшения функции колеблется от 0,2 до 0,46. При этом наилучший результат после ЛИТ ГЛК отмечался в среднем через 8 нед (размер эффекта 0,46; 95% доверительный интервал, ДИ 0,28–0,65) и уменьшался спустя 24 нед (0,21; 95% ДИ 0,10–0,31).

По-видимому, разнородность данных в отношении эффективности ГЛК связана с различными свойствами используемых препаратов, в частности с молекулярной массой, наличием «сшивок» между макромолекулами, определяющих их большую стойкость к механическому стрессу и биодеградации, а также с технологией производства, позволяющей получать качественный однородный продукт. Так, в настоящее время имеются веские доказательства того, что препараты ВМ ГЛК обладают более высоким терапевтическим потенциалом по сравнению с НМ ГЛК. Например, в статье С.Д. Hummer и соавт. [16] на основании данных 14 РКИ (n=2796) было показано, что стандартизированное различие средних значений (СРС) при использовании ВМ ГЛК составляет -0,57 (95% ДИ от -1,04 до -0,11), т. е. соответствует хорошему клиническому эффекту. Абсолютное значение снижения интенсивности боли по WOMAC (шкала 0–100) достигало при лечении ВМ ГЛК -30,24 (95% ДИ от -42,35 до -18,37), НМ ГЛК -21,45 (95% ДИ от -32,83 до -10,35), плацебо (физиологический раствор) -15,59 (95% ДИ от -28,42 до -2,75). Таким образом, среднее различие эффекта ВМ ГЛК и плацебо равнялось 14,65 (динамика боли по WOMAC), что существенно

превышало минимальное клинически значимое улучшение, которое Американской академией хирургов-ортопедов (American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS) определено как 8,3.

Эффективность ВМ ГЛК подтверждена в метаанализе 24 исследований [17]. В этой работе было показано, что в/с введение ВМ ГЛК (однократно или до 3 раз еженедельно) обеспечивало статистически значимое по сравнению с контролем различие в снижении индекса WOMAC боль, функция и скованность. СРС для этих показателей составило: -0,98 (95% ДИ от -1,50 до -0,46), -1,05 (95% ДИ от -1,28 до -0,83) и -1,07 (95% ДИ от -1,28 до -0,86) соответственно (p<0,001 во всех случаях).

Установлено, что регулярные повторные курсы ГЛК могут улучшить прогноз при ОА. Так, в масштабной работе R. Altman и соавт. [18] было проанализировано влияние данного средства на срок тотального эндопротезирования (ТЭ) КС у 182 022 пациентов. Суммарно ГЛК (более 1 курса) получили 50 349 (27,7%) пациентов. Было показано, что повторные курсы ГЛК существенно отодвигали необходимость операции: у пациентов, получавших ЛИТ ГЛК, средний период от установления диагноза ОА до ТЭ составил 484 дня, в то время как у пациентов, не использовавших ГЛК, – 112 дней (p<0,0001). Авторы отметили, что 5 курсов и более ГЛК в среднем откладывали проведение ТЭ КС на 3,6 года. Правда, это не нашло подтверждения в более позднем исследовании, основанном на анализе частоты ТЭ у 7 335 301 пациента с ОА КС в США (операция была проведена 6,0% из них) [19].

Кроме ОА КС, существует большой опыт применения ГЛК при ОА другой локализации. В частности, недавно был представлен консенсус Совета европейских экспертов по оценке терапевтического потенциала ГЛК при ОА КС, тазобедренного сустава (ТБС), суставов кистей и плечевого сустава. Эксперты пришли к общему мнению, что препараты ГЛК целесообразно применять не только при ОА КС, но и у больных ОА ТБС II, III стадий по Kellgren–Lawrence без смещения и асимметрии нижних конечностей с индексом массы тела <30 кг/м² [20].

Препараты ГЛК показали себя и как эффективное средство при ПОМТ. Так, в метаанализе 19 РКИ (n=1629) сравнивались результаты ЛИТ ГЛК и локальных инъекций плацебо при синдроме сдавления ротатора плеча (ССРП), эпикондилите, стенозирующем лигаментите, плантарном фасциите, тендините области голеностопного сустава [21]. Результат ЛИТ оказался лучше при активном лечении: СРС для уменьшения боли составило при наблюдении до 8 нед -2,48, до 12 нед -2,03, более 12 нед -3,57. Различия были статистически значимыми при лечении ССРП. Эти данные подтверждают выводы авторов метаанализа 7 РКИ, в которых оценивались результаты ЛИТ ГЛК при тендините мышц ротаторов плеча [22].

Несмотря на обширную доказательную базу, у ряда экспертов терапевтический потенциал ГЛК вызывает сомнения [23–25]. В упомянутом выше обзоре С. Соорег и соавт. [15] указано, что только в 6 из 15 метаанализов, в которых изучалось действие ЛИТ ГЛК при ОА КС, результат применения этого средства рассматривался как однозначно позитивный. Вследствие продолжающейся дискуссии о терапевтической ценности препаратов ГЛК их использование не включено в последние рекомендации AOSS и ACR (American College of Rheumatology) по лечению ОА КС [26, 27].

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

Рекомендации EUROVISCO по применению надлежащей практики при первом назначении вискозупплементации у пациентов с ОА КС [42]
EUROVISCO (EUROpean VIScosupplementation COnsensus Group) guidelines for good practice when first initiating viscosupplementation in patients with knee OA [42]

№	Рекомендация	Сила рекомендации	Уровень консенсуса
1.	ВС следует рассматривать только при наличии симптомов	Сильная	Высокий
2.	ВС следует применять при сохранении симптомов >3 мес	Сильная	Высокий
3.	ВС может рассматриваться в качестве лечения первой линии, если пациент не желает принимать анальгетики или если последние противопоказаны	Умеренная	Низкий
4.	Рекомендуется оценить боль по ВАШ или ЧРШ, прежде чем принимать решение о применении ВС	Единогласно	
5.	Использование ВС может быть рассмотрено для пациентов с оценкой боли от 3 до 8 баллов по 11-балльной ЧРШ (0–10)	Сильная	Умеренный
6.	Стандартная рентгенограмма КС должна быть сделана до принятия решения о назначении ВС	Единогласно	
7.	Стандартная рентгенограмма КС должна быть выполнена менее чем за 12 мес до принятия решения об использовании ВС	Умеренная	Умеренный
8.	Если рентгенограмма в норме, диагноз ОА должен быть подтвержден с помощью МРТ или КТ	Единогласно	
9.	Классификация Kellgren–Lawrence является основной при принятии решения о проведении ВС	Сильная	Высокий
10.	Назначение ВС может быть рассмотрено для облегчения боли, улучшения функции и снижения потребности в НПВП	Единогласно	
11.	ВС не используется для лечения воспалительных проявлений ОА КС	Единогласно	
12.	Нет оснований для в/с инъекций ГК одновременно с ВС	Сильная	Высокий
13.	ВС может быть рекомендована как терапия первой линии у пациентов, имеющих противопоказания к приему НПВП или других анальгетиков	Единогласно	
14.	ВС может быть использована у пациентов с противопоказаниями к эндопротезированию	Единогласно	
15.	При наличии серьезных сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, желудочно-кишечные заболевания, почечная недостаточность и др.) ВС поможет избежать применения потенциально более опасных методов лечения (НПВП, ГК)	Единогласно	
16.	ВС может использоваться у пациентов, получающих антитромбоцитарные препараты, антагонисты витамина К и прямые ингибиторы фактора Ха или тромбина	Единогласно	
17.	После первого курса инъекций пациенты должны находиться под систематическим наблюдением для оценки эффективности примерно 6 мес	Сильная	Высокий

Примечание. ВС – вискозупплементация; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала; КТ – компьютерная томография.

ЛИТ ГлК может рассматриваться как важный компонент мультимодальной модели ведения больных с ОА. Так, комбинация ГлК и препаратов с другим механизмом действия (в частности, нестероидных противовоспалительных препаратов, НПВП) способна повышать общую эффективность терапии. Это подтверждает недавно опубликованный метаанализ 9 исследований (n=2339), в которых анализировались результаты применения комбинации ГлК и целекоксиба [28]. Совместное использование этих препаратов обеспечивало более значимое снижение боли, чем монотерапия НПВП: СРС для снижения уровня боли (по ВАШ) составило -1,61 см (95% ДИ от -2,25 до -0,98; p<0,00001). Преимущество комбинированного лечения также было показано в отношении динамики индекса Лисхольма и риска развития лекарственных осложнений.

Принципиальное преимущество ГлК – благоприятный профиль безопасности и низкая частота серьезных неблагоприятных реакций (НР), что определяет возможность прове-

дения этого вида ЛИТ у пациентов с ОА старших возрастных групп, имеющих серьезную коморбидную патологию [29, 30].

Хорошую переносимость препаратов ГлК демонстрирует метаанализ 35 РКИ (n=8083) [31]. Сравнение числа НР при использовании ГлК и плацебо (физиологический раствор) показало, что их общая частота значительно не различалась и составила 42,4 и 39,7% (относительный риск, ОР 1,01; 95% ДИ 0,96–1,07; p=0,61), как и число серьезных НР – 1,8 и 1,2% (ОР 1,44; 95% ДИ 0,91–2,26; p=0,12) и эпизодов прерывания лечения из-за НР – 2,7 и 2,1% (ОР 1,37; 95% ДИ 0,97–1,93; p=0,08) соответственно. Правда, число локальных НР, среди которых не было серьезных и которые разрешались в течение нескольких дней, после использования ГлК было выше, чем при введении плацебо: соответственно 14,5 против 11,7% (ОР 1,21; 95% ДИ 1,07–1,36; p=0,003).

По данным K.L. Ong и соавт. [32], изучавших частоту НР после инъекций различных препаратов ГлК у 748 428 па-

циентов, выраженное воспаление/инфекционные осложнения в зависимости от используемого средства наблюдались в 0,001–0,002% случаев. Необходимость артрорентгенографии и удаления экссудата, а также в/с введения глюкокортикоидов (ГК) после инъекций ГЛК возникла у 2,2–2,6% пациентов.

Факторы, определяющие эффективность ЛИТ ГЛК

Есть мнение, что препараты ГЛК могут быть более эффективны у относительно молодых пациентов и на ранних стадиях ОА [30]. Так, J.P. Pelletier и соавт. [33] в когортном исследовании оценили результаты ЛИТ ГЛК у 310 пациентов с ОА КС и показали, что ответившие на эту терапию оказались моложе и имели менее выраженные структурные изменения суставов. По данным исследования P. Vincent и соавт. [34], включавшего 1117 пациентов с ОА КС, получавших ЛИТ ГЛК, отмечена статистически значимая зависимость результата (динамика индекса WOMAC) от рентгенологической стадии ОА по Kellgren–Lawrence: признаки явного суставного воспаления (синовит, остейт) ассоциировались с ухудшением результатов ЛИТ ГЛК. В работе N. Deseyne и соавт. [35] при воспалительных изменениях ТБС по данным магнитно-резонансной томографии (MPT, система оценки Hip Inflammation MRI Scoring System, HIMRISS) наблюдался менее значимый ответ на ЛИТ ГЛК. T. Congozieg и соавт. [36], оценивавшие результаты применения ВМ ГЛК у 155 пациентов с ОА КС, показали, что выраженный суставной выпот ассоциируется с большой частотой неудачных результатов – 51,7% (при умеренном выпоте – лишь 6,7%). С.С. Wang и соавт. [37], изучавшие действие ЛИТ ГЛК в зависимости от выраженности суставного выпота у 137 пациентов с ОА, продемонстрировали однозначно негативное влияние синовита на динамику боли и индекса WOMAC.

Препараты ГЛК в отечественных и зарубежных рекомендациях по лечению ОА

Целесообразность использования препаратов ГЛК в российской медицинской практике обозначена действующими рекомендациями Минздрава России 2021 г. Так, при ОА КС (гонартроз, ID: 667) «рекомендуется внутрисуставное введение протеза синовиальной жидкости на основе гиалуроната натрия для уменьшения боли и улучшения функции сустава при наличии инициативы со стороны пациента ... Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)» [38]. Сходная формулировка использована для рекомендаций по лечению ОА ТБС (коксартроз, ID 666): «Рекомендуется внутрисуставное введение протеза синовиальной жидкости гиалуроново́й кислоты для уменьшения боли и улучшения функции сустава при наличии инициативы со стороны пациента ... Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)» [39].

OARSI (Osteoarthritis Research Society International, 2019 г.) рекомендует проведение ЛИТ ГЛК при ОА КС: «Пациентам с ОА КС во всех группах было условно рекомендовано внутрисуставное применение ... гиалуроново́й кислоты». При этом отмечена возможность использования ЛИТ ГЛК у больных ОА с коморбидными заболеваниями желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [40].

В клинических рекомендациях по лечению ОА КС ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteo-

porosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) 2019 г., в разделе «Шаг 2. Дополнительное фармакологическое лечение пациентов с сохраняющимися симптомами», указано: «Рабочая группа ESCO дает слабые рекомендации по применению внутрисуставной ГЛК у пациентов, имеющих противопоказания к приему НПВП или симптоматику, сохраняющуюся несмотря на прием НПВП» [41].

В консенсусе российских ревматологов и травматологов-ортопедов, принятом в 2023 г. [3], отводится важное место применению ГЛК при патологии скелетно-мышечной системы.

Недавно опубликованы рекомендации международной группы экспертов, представлявших Бельгию, Германию, Испанию, Италию, Турцию и Францию (EUROpean VIScosupplementation COnsensus Group, EUROVISCO), по применению ГЛК при ОА. Основными положениями этих рекомендаций было использование ГЛК при отсутствии выраженного синовита для снижения интенсивности умеренной и выраженной боли, улучшения функции, а также уменьшения потребности в НПВП. Было отмечено, что ЛИТ ГЛК может рассматриваться как средство первой линии при противопоказаниях к назначению НПВП и других анальгетиков (см. таблицу) [42].

Новые возможности терапии препаратами ГЛК

Как было отмечено выше, основные направления терапевтического влияния препаратов ГЛК с различной молекулярной массой могут различаться. Препараты ВМ ГЛК, особенно стабилизированные поперечными химическими «сшивками» (cross-link), обладают высокой пластичностью и гидрофильными свойствами, а также устойчивостью к ферментам (прежде всего, гиалуронидазе), что определяет их значительный потенциал для коррекции биомеханики сустава. НМ ГЛК – более текучая и менее стойкая субстанция, которая, однако, характеризуется быстрым биологическим эффектом, связанным с антиноцицептивным, противовоспалительным и анаболическим действием. Учитывая различия в механизме действия ВМ и НМ ГЛК, возникла идея совместить их преимущества в комбинированном препарате [43]. Эта идея была реализована в виде нового фармацевтического продукта – Картигиал Кросс¹. Этот препарат представляет собой гибридный (бифазный) комплекс ВМ и НМ ГЛК. При этом ВМ составляющая препарата (80% субстанции) – продукт с молекулярной массой 30 000 кДа, созданный с использованием инновационной технологии «равновесной сшивки» (Equilibrium Cross-linked Hyaluronic Acid, ЕСНАTM), позволяющей получить объемную полимерную сеть (гидрогель), максимально очищенную от продуктов химического синтеза. Важно отметить, что для «сшивания» исходных линейных молекул в данной технологии используется диглицидовый эфир 1,4-бутандиола (BDDE), поддерживающий высокую стабильность, превосходные вязкоэластические свойства и биологическую безопасность (отсутствие токсичных продуктов биодеградации) гидрогеля ГЛК. Второй компонент препарата (20% субстанции) является линейной, «несшитой» ГЛК с молекулярной массой до 1500 кДа. Введение НМ ГЛК не только обеспечивает быстрый биологический эффект комбинированного препарата, но и улучшает его реологические свойства (скольжение), способствуя более аккуратному распределению продукта в полости сустава и повышению его вязкоэластических характеристик [44–47].

¹Maxigen Biotech Inc. (Тайвань).

Применение гибридных препаратов ГЛК, содержащих ВМ и НМ компоненты, – новое направление лечения ОА. Так, М. Domžalski и А. Migliore [43] недавно представили обзор, посвященный преимуществам данных средств. В этой работе приводятся материалы 11 исследований (включавших от 12 до 692 пациентов), в которых комбинированные препараты ВМ и НМ ГЛК применялись при ОА различной локализации: КС, ТБС, плечевого и трапециометакарпального (I запястно-пястного) суставов. В целом новое средство показало достоверные преимущества в сравнении с плацебо и монопрепаратами ВМ ГЛК в отношении скорости наступления клинического эффекта, улучшения функции и качества жизни при наблюдении от 3 до 6 мес после в/с инъекции.

Заключение

Препараты ГЛК – эффективное и безопасное средство

для лечения ОА крупных суставов. Имеющаяся доказательная база позволяет говорить о целесообразности назначения ГЛК всем больным ОА в случае выраженной боли при движении, которая сохраняется, несмотря на использование немедикаментозных методов, НПВП и симптоматических средств замедленного действия. Начинать лечение ГЛК следует на ранних стадиях ОА и проводить повторные курсы ЛИТ через 6–12 мес. Не следует применять ЛИТ ГЛК при наличии выраженных воспалительных изменений, поскольку в этом случае эффективность терапии будет ниже, а риск развития локальных НР – выше.

Появление в арсенале практикующего врача комбинированных препаратов ВМ и НМ ГЛК (Картигилл Кросс), способных оказывать быстрое биологическое и выраженное механическое (вискосупплементация) действие, расширяет возможности терапии ОА крупных суставов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА и др. Клинические рекомендации (проект) по диагностике и лечению первичного остеоартрита для специалистов первичного звена (врачей-терапевтов, врачей общей практики). Терапия. 2023;(1):7-22. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. Clinical recommendations (draft) on the diagnosis and treatment of primary osteoarthritis for primary care specialists (internists, general practitioners). *Terapiya*. 2023;(1):7-22. (In Russ.)].
2. Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА, Каше́варова 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, clinic, diagnosis, treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
3. Ли́ла АМ, Загородний НВ, Каратеев АЕ и др. Локальная инъекционная терапия в комплексном лечении болезненной костно-мышечной системы: основные принципы использования, доказательная база, безопасность. Современная ревматология. 2023;17(4):120-137. [Lila AM, Zagorodny NV, Karateev AE, et al. Local injection therapy in the complex treatment of musculoskeletal disorders: principles of application, evidence base, safety. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):120-137. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-4-120-137
4. Zhu KY, Acuca AJ, Samuel LT, et al. Hyaluronic Acid Injections for Knee Osteoarthritis: Has Utilization Among Medicare Beneficiaries Changed Between 2012 and 2018? *J Bone Joint Surg Am*. 2022 May 18;104(10):e43. doi: 10.2106/JBJS.21.00832. Epub 2021 Dec 13.
5. Liu SH, Dube CE, Driban JB, et al. Patterns of intra-articular injection use after initiation of treatment in patients with knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Oct;25(10):1607-1614. doi: 10.1016/j.joca.2017.05.023. Epub 2017 Jun 13.
6. Rosen J, Avram V, Fierlinger A, et al. Clinicians' Perspectives on the Use of Intra-Articular Hyaluronic Acid as a Treatment for Knee Osteoarthritis: A North American, Multidisciplinary Survey. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2016 Feb 21;9:21-7. doi: 10.4137/CMAMD.S34496.
7. Alnasser S, AlHussain F, Asiri H, et al. Orthopedic Surgeons' Views of Hyaluronic Acid Formulations in the Management of Knee Osteoarthritis: A Questionnaire-Based Cross-Sectional Study. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Sep 19;57(9):990. doi: 10.3390/medicina57090990.
8. De Graeff JJ, van den Bekerom MPJ, van Meer BL, Zijl JAC; Dutch Arthroscopy Society. Orthobiologics and hyaluronic acid usage in the Netherlands: an electronic survey of 265 orthopaedic surgeons and sports physicians. *J Exp Orthop*. 2021 Aug 19;8(1):66. doi: 10.1186/s40634-021-00380-9.
9. Pereira H, Sousa DA, Cunha A, et al. Hyaluronic Acid. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1059:137-153. doi: 10.1007/978-3-319-76735-2_6.
10. 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.
11. Li C, Cao Z, Li W, et al. A review on the wide range applications of hyaluronic acid as a promising rejuvenating biomacromolecule in the treatments of bone related diseases. *Int J Biol Macromol*. 2020 Dec 15;165(Pt A):1264-1275. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.255. Epub 2020 Oct 8.
12. 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. eCollection 2019.
13. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Oct 26;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z.
14. Maheu E, Rannou F, Reginster JY. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S28-33. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.008. Epub 2015 Dec 2.
15. Cooper C, Rannou F, Richette P, et al. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Sep;69(9):1287-1296. doi: 10.1002/acr.23204. Epub 2017 Aug 8.
16. Hummer CD, Angst F, Ngai W, et al. High molecular weight Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Oct 23;21(1):702. doi: 10.1186/s12891-020-03729-w.
17. De Lucia O, Jerosch J, Yoon S, et al. One-year efficacy and safety of single or one to three weekly injections of hylan G-F 20 for knee osteoarthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021 Jun;40(6):2133-2142. doi: 10.1007/s10067-020-05477-7. Epub 2020 Oct 27.
18. 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.
19. Molloy IB, Holte AJ, Zhao Y, et al. The Effect of Intra-articular Hyaluronic Acid Injections and Payer Coverage on Total Knee Arthroplasty Procedures: Evidence From Large US Claims Database. *Arthroplast Today*. 2022 Dec 30;19:101080. doi: 10.1016/j.artd.2022.101080. eCollection 2023 Feb.
20. Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, et al. Systematic Literature Review and Expert Opinion for the Use of Viscosupplementation with Hyaluronic Acid in Different Localizations of Osteoarthritis. *Orthop Res Rev*. 2021 Dec 2;13:255-273. doi: 10.2147/ORR.S336185. eCollection 2021.
21. 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*. 2023 Jan-Feb;15(1):86-96. doi: 10.1177/19417381211073316. Epub 2022 Feb 3.
22. Osti L, Buda M, Buono AD, et al. Clinical evidence in the treatment of rotator cuff tears with hyaluronic acid. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2016 Feb 13;5(4):270-5. doi: 10.11138/mltj/2015.5.4.270. eCollection 2015 Oct-Dec.
23. Cohen SA, Brophy RH, Chen AF, et al. Public Interest in Hyaluronic Acid Injections for Knee Osteoarthritis in the United States and Europe: An International Google Trends Analysis. *Arthroplast Today*. 2022 Nov 2;18:157-162. doi: 10.1016/j.artd.2022.09.003. eCollection 2022 Dec.
24. Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Dec 16;97(24):2047-60. doi: 10.2106/JBJS.N.00743.
25. Printz JO, Lee JJ, Kneseck M, Urquhart AG. Conflict of interest in the assessment of hyaluronic acid injections for osteoarthritis of the knee: an updated systematic review. *J Arthroplasty*. 2013 Sep;28(8 Suppl):30-33.e1. doi:10.1016/j.arth.2013.05.034. Epub 2013 Jul 24.
26. Jevsevar DS, Brown GA, Jones DL, et al; American Academy of Orthopaedic Surgeons. The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based guideline on: treatment of osteoarthritis of the knee, 2nd edition. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Oct 16;95(20):1885-6. doi: 10.2106/00004623-201310160-00010.
27. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Feb;72(2):220-233. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
28. Zeng M, Wu Z, Liang J, Gong A. Efficacy and safety of sodium hyaluronate combined with celecoxib for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*. 2024 Mar;47(3):1331-1338. doi: 10.1016/j.asjsur.2023.11.077. Epub 2023 Nov 25.
29. Honvo G, Reginster JY, Rannou F, et al. Safety of Intra-articular Hyaluronic Acid Injections in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):101-127. doi: 10.1007/s40266-019-00657-w.
30. Migliore A, Paoletta M, Moretti A, et al. The perspectives of intra-articular therapy in the management of osteoarthritis. *Expert Opin Drug Deliv*. 2020 Sep;17(9):1213-1226. doi: 10.1080/17425247.2020.1783234. Epub 2020 Jun 22.
31. Miller LE, Bhattacharyya S, Parrish WR, et al. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage*. 2021 Dec;13(1_suppl):351S-363S. doi: 10.1177/1947603519888783.
32. Ong KL, Runa M, Xiao Z, et al. Severe Acute Localized Reactions Following Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections in Knee Osteoarthritis. *Cartilage*. 2021 Dec;13(1_suppl):1474S-1486S. doi: 10.1177/1947603520905113. Epub 2020 Feb 17.
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. Vincent P, Lucas de Couville T, Thomas T. Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Postmarket, Open-Label, Long-Term Historical Control Study with Analysis Detailed per Krellgren-Lawrence Radiologic Osteoarthritis Scale Grade. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2020 Feb 26;92:100575. doi: 10.1016/j.curtheres.2020.100575. eCollection 2020.
35. Deseyne N, Conrozier T, Lellouche H, et al. Hip Inflammation MRI Scoring System (HIMRISS) to predict response to hyaluronic acid injection in hip osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2018 Jul;85(4):475-480. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.08.004. Epub 2017 Sep 8.
36. Conrozier T, Mathieu P, Schott AM, et al. Factors predicting long-term efficacy of Hyal GF-20 viscosupplementation in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2003 Mar;70(2):128-33. doi: 10.1016/s1297-319x(03)00005-8.
37. Wang CC, Wang CT, Tsai KL, et al. Effect of ultrasound-detected synovitis on therapeutic efficacy of hyaluronic acid injection for symptomatic knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 2;60(10):4486-4494. doi: 10.1093/rheumatology/keab020.
38. <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-gonartroz-utv-minzdravom-rossii/>
39. <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-koksartroz-utv-minzdravom-rossii/>
40. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
41. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
42. Conrozier T, Diracoglu D, Monfort J, et al. EUROVISCO Good Practice Recommendations for a First Viscosupplementation in Patients with Knee Osteoarthritis. *Cartilage*. 2023 Jun;14(2):125-135. doi: 10.1177/19476035221138958. Epub 2022 Nov 28.
43. Domzalski M, Migliore A. A Review of the Clinical Effectiveness and Safety of Hybrid Cooperative Complexes in Intra-articular Viscosupplementation. *Rheumatol Ther*. 2022 Aug;9(4):957-974. doi: 10.1007/s40744-022-00450-z. Epub 2022 May 3.
44. Faivre J, Pigweh AI, Iehl J, et al. Crosslinking hyaluronic acid soft-tissue fillers: current status and perspectives from an industrial point of view. *Expert Rev Med Devices*. 2021 Dec;18(12):1175-1187. doi: 10.1080/17434440.2021.2014320. Epub 2022 Jan 10.
45. Maiz-Fernandez S, Perez-Alvarez L, Ruiz-Rubio L, et al. Synthesis and Characterization of Covalently Crosslinked pH-Responsive Hyaluronic Acid Nanogels: Effect of Synthesis Parameters. *Polymers (Basel)*. 2019 Apr 24;11(4):742. doi: 10.3390/polym11040742.
46. Guarise C, Barbera C, Pavan M, et al. HA-based dermal filler: downstream process comparison, impurity quantitation by validated HPLC-MS analysis, and in vivo residence time study. *J Appl Biomater Funct Mater*. 2019 Jul-Sep;17(3):2280800019867075. doi: 10.1177/2280800019867075.
47. Xue Y, Chen H, Xu C, et al. Synthesis of hyaluronic acid hydrogels by crosslinking the mixture of high-molecular-weight hyaluronic acid and low-molecular-weight hyaluronic acid with 1,4-butanediol diglycidyl ether. *RSC Adv*. 2020 Feb 18;10(12):7206-7213. doi: 10.1039/c9ra09271d.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.04.2024/21.05.2024/25.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

The article is sponsored by PBF. The conflict of interests did not affect the results of the study. 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.

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