

Использование препаратов гиалуроновой кислоты в комплексной терапии остеоартроза

Олюнин Ю.А.

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

Современные рекомендации по фармакотерапии остеоартроза (ОА) сфокусированы в первую очередь на анальгетиках, при этом основное внимание уделяется назначению парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Перспективным средством лечения ОА являются внутрисуставные инъекции, прежде всего препаратов гиалуроновой кислоты (ГНК), которые хорошо зарекомендовали себя в клинической практике. Учитывая благоприятный профиль безопасности препаратов ГНК, можно предположить, что такие инъекции могут быть приемлемой альтернативой НПВП или с успехом использоваться в комбинации с ними.

Недавно были опубликованы рекомендации по использованию препаратов ГНК в лечении ОА, характеризующие современную практику применения ГНК при ОА, подготовленные группой экспертов из 5 европейских стран. Эксперты считают, что сегодня имеются достаточно веские доказательства эффективности ГНК при легких и умеренно тяжелых формах ОА коленного сустава, причем ее эффект у таких пациентов является клинически значимым. По мнению авторов, локальная терапия ГНК должна стать обязательным компонентом лечения ОА коленного сустава, поскольку альтернативные возможности терапии данного заболевания ограничены. Хотя оптимальный эффект ГНК отмечается при ее использовании в ранней стадии ОА, такое лечение может быть полезным и в поздней стадии. У таких пациентов его следует рассматривать как вспомогательный метод, который следует применять при отсутствии возможности провести хирургическое лечение.

Ключевые слова: остеоартроз; препараты гиалуроновой кислоты; терапия.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; yuryaolyunin@yandex.ru

Для ссылки: Олюнин ЮА. Использование препаратов гиалуроновой кислоты в комплексной терапии остеоартроза. Современная ревматология. 2016;10(2):64–69.

Use of hyaluronic acid preparations in the combination therapy of osteoarthritis

Olyunin Yu.A.

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

The current recommendations for the pharmacotherapy of osteoarthritis (OA) primarily focus on analgesics and main concern is with the use of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Intraarticular injections of first of all hyaluronic acid (HA) preparations that have proven to be effective in clinical practice are a promising treatment for OA. By taking into account the favorable safety profile of HA preparations, it may be suggested that these injections may be an acceptable alternative to NSAIDs or successfully used in combination with the latter. There have been recently the recommendations for the administration of HA preparations in OA treatment, which characterize the current practice of HA use for OA and had been prepared by a group of experts from 5 European countries. The experts consider that there is today rather solid evidence to demonstrate the efficacy of HA in mild and moderately severe knee OA; moreover, its effect is clinically significant in such patients. In the authors' view, topical HA therapy should be a compulsory component of treatment for knee OA, since the alternative possibilities of therapy for this disease are limited. Although the optimal effect of HA is observed when it is applied in the early stage of OA, this treatment may be also useful in its late stage. HA should be regarded as an adjunct method that must be applied if surgery cannot be performed in these patients.

Keywords: osteoarthritis; hyaluronic acid preparations; therapy.

Contact: Yuri Aleksandrovich Olyunin; yuryaolyunin@yandex.ru

For reference: Olyunin YuA. Use of hyaluronic acid preparations in the combination therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):64–69.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-64-69>

Обусловленные остеоартрозом (ОА) артралгии являются наиболее частой жалобой, с которой пациент обращается к ревматологу [1]. С ними нередко приходится сталкиваться и врачам других специальностей. Заболевание сопровождается прогрессирующей деструкцией суставного хряща, воспалительными изменениями синовиальных структур, образованием остеофитов, формированием деформации сустава

с развитием функциональной недостаточности и ухудшением качества жизни больных [2].

Возникающие при ОА структурные изменения суставного хряща, костной ткани и синовиальной оболочки во многом обусловлены несбалансированной нагрузкой, которая может быть связана с избыточной массой тела, нарушением стабильности сустава, плохой координацией деятельности соответ-

вующих мышц [3]. Высокая нагрузка, действующая при этом на сустав, способна индуцировать синтез катаболических цитокинов и провоспалительных факторов, опосредующих развитие деструкции хряща и вторичного воспаления [4].

На сегодняшний день не существует общепризнанных болезнь-модифицирующих препаратов, предназначенных для подавления прогрессирования ОА. Для воздействия на патогенез заболевания рекомендуется использовать в первую очередь нефармакологические методы, такие как коррекция массы тела, укрепление мышц с помощью занятий лечебной физкультурой, применение ортезов для стабилизации суставов [5]. Современные рекомендации по фармакотерапии ОА сфокусированы в первую очередь на анальгетиках, и основное внимание уделяется назначению парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [6]. Такая терапия нередко приводит к возникновению неблагоприятных реакций [7]. У многих пациентов она оказывается недостаточно эффективной или теряет первоначальную эффективность, что приводит к необходимости протезирования суставов.

Перспективным средством для лечения ОА являются внутрисуставные инъекции, прежде всего высокомолекулярных препаратов гиалуроновой кислоты (ГНК)¹, которые хорошо зарекомендовали себя в клинической практике [8]. Их использование в ранней стадии болезни могло бы, вероятно, способствовать более полной реализации потенциальных возможностей этих средств и снизить потребность в системном применении НПВП. ГНК почти повсеместно распространена в организме. Она входит и в состав синовиальной жидкости, определяя ее вязкоэластические свойства [9]. По мере прогрессирования ОА отмечается снижение молекулярной массы ГНК синовиальной жидкости, что может отрицательно повлиять на биомеханику сустава, хотя и не коррелирует с наличием артралгий [10].

Изменение свойств синовиальной жидкости в сочетании с деградацией поверхностных отделов суставного хряща приводит к усилению трения суставных поверхностей, способствуя нарастанию структурных повреждений. Внутрисуставное введение экзогенной ГНК может отчасти компенсировать снижение качества синовиальной жидкости, обеспечивая восстановление ее смазочных свойств и амортизацию нагрузки, действующей на сустав. При этом высокомолекулярная ГНК, имеющая большую вязкость, может способствовать лучшему скольжению суставных поверхностей, чем низкомолекулярные препараты, предохраняя тем самым суставной хрящ от неблагоприятного механического воздействия [11].

В ряде исследований показано, что ГНК не только улучшает биомеханику сустава, но и оказывает биологическое действие на его ткани, снижая активность воспалительного процесса и сдерживая дегенерацию суставного хряща. Особенности механизма действия ГНК определяются ее молекулярной массой, увеличение которой может быть связано с повышением противовоспалительной и хондропротективной активности [12].

Введенная в полость сустава экзогенная ГНК обычно остается там в течение нескольких дней, но ее эффект может сохраняться до 6 мес, что позволяет предположить наличие у ГНК болезнь-модифицирующих свойств [13]. В экспериментальных исследованиях обнаружено несколько

ко механизмов действия ГНК, способных сдерживать развитие патологических изменений при ОА. В настоящее время не представляется возможным уточнить, какой из этих механизмов определяет клинический эффект препаратов ГНК. По-видимому, их лечебное действие может быть результатом комплексного влияния на различные звенья патогенеза ОА.

Введение ГНК в пораженный сустав при ОА обеспечивает существенное уменьшение боли, что зафиксировано как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях [14]. Обезболивающий эффект ГНК может быть опосредован ее взаимодействием с ГНК-рецепторами или свободными нервными окончаниями в тканях сустава [15]. ГНК снижает механическую чувствительность активируемых растяжением ионных каналов, блокируя тем самым болевой ответ [16]. Уменьшение боли при введении ГНК происходит и в результате снижения активности сенситизированных ноцицептивных терминалов в тканях сустава [17].

Биологический эффект ГНК в значительной степени опосредуется взаимодействием с CD44-рецепторами клеточной мембраны. Связываясь с ними, ГНК подавляет экспрессию интерлейкина (ИЛ) 1 β , что способствует снижению выработки матриксных металлопротеиназ (ММП) [18], и этот эффект усиливается с увеличением молекулярной массы ГНК. Подавление выработки ММП приводит к снижению активности катаболических процессов в суставном хряще. Взаимодействие ГНК с CD44 способствует уменьшению апоптоза хондроцитов за счет снижения экспрессии дезинтегрина и ADAMTS. Хондропротективный эффект ГНК связан и с уменьшением выработки NO, стимулирующей апоптоз хондроцитов [19].

Образование комплекса ГНК-CD44 сопровождается снижением выработки простагландина (ПГ) E₂ [20] и повышением экспрессии белка теплового шока 70, что также способствует уменьшению апоптоза хондроцитов. ГНК с большей молекулярной массой более активно подавляет экспрессию ПГЕ₂, чем низкомолекулярный препарат [21]. Развитие ОА сопровождается снижением выработки протеогликанов и гликозаминогликанов, необходимых для нормального обновления хрящевого матрикса. ГНК способна повышать синтез этих соединений, что может способствовать замедлению прогрессирования деградации суставного хряща [22]. Она также может обеспечивать транспорт вновь синтезированных протеогликанов в поверхностные отделы суставного хряща, повышая тем самым прочность соответствующих участков.

ГНК сдерживает деградацию и увеличивает выработку агрекана, одного из основных компонентов хрящевого матрикса. В эксперименте ГНК с более высокой молекулярной массой в большей степени увеличивала синтез протеогликанов, чем низкомолекулярный продукт [23]. Подавляя выработку ИЛ1 β , ГНК обеспечивает снижение активности характерных для ОА воспалительных изменений, а также уменьшение синтеза других провоспалительных цитокинов — ИЛ8, ИЛ6, фактора некроза опухоли α (ФНО α) [24].

Взаимодействуя с Toll-подобными рецепторами 2 и 4 высокомолекулярная ГНК способна уменьшать выработку ряда провоспалительных медиаторов, включая ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ17, ММП13, индуцируемой NO-синтазы [25]. Введение в сустав ГНК может также способствовать нормализации метаболических процессов в субхондральной кости за счет снижения уровня ММП13 в этой ткани [26].

¹ Синвиск (Гилан G-F 20, Джензайм Биосерджерс подразделение Джензайм Корпорейшен, США).

ГНК относится к числу медленнодействующих средств, и ее эффект может сохраняться длительное время после введения. F. Navarro-Sarabia и соавт. [27] оценивали результаты терапии ГНК у 306 больных ОА, которые находились под наблюдением в течение 40 мес. В этой группе было проведено по 4 курса из 5 инъекций ГНК или плацебо (ПЛ). Пациенты оставались под наблюдением в течение года после завершения последнего курса лечения. В конце исследования клиническое улучшение у больных, получавших ГНК, отмечалось достоверно чаще, чем в группе ПЛ (соответственно 80,5 и 65,8%, $p=0,004$). При этом число пациентов, ответивших на терапию ГНК, прогрессивно возрастало после каждого курса лечения, тогда как частота ответа на ПЛ существенно не менялась.

В других наблюдательных исследованиях введение ГНК эффективно уменьшало боль в покое и при нагрузке на период до 6 мес [28]. Этот эффект позволял уменьшить потребность в анальгетиках на 30–50%. Неблагоприятные реакции встречались редко и обычно были представлены слабостью или умеренной болью и припухлостью сустава.

Доказательства клинической эффективности ГНК изучались в большом числе исследований. N. Bellamy и соавт. [29] проанализировали результаты 76 работ, в которых использовались разные препараты ГНК. Обычно выполнялось по 3–5 инъекций с интервалом в 1 нед. Эффективность сравнивали с действием ПЛ, НПВП и внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов (ГК). Анализ этих данных показал, что препараты ГНК являются эффективным средством локальной терапии ОА коленных суставов. Клиническое улучшение отмечалось спустя разное время после инъекций, но чаще через 5–13 нед. При этом уменьшение боли было достигнуто в 28–54% случаев, а положительная динамика функционального статуса – в 9–32%.

В метаанализе R.R. Vannugi и соавт. [30] оценены результаты 137 исследований, в которые было включено 33 243 пациента с ОА коленных суставов. В этих работах изучалась эффективность различных средств, как системных, так и локальных. В рамках данного метаанализа рассматривалось 68 сообщений, посвященных применению препаратов ГНК, и такое лечение оказывало наиболее благоприятное влияние на боль. В другом исследовании установлено, что внутрисуставное введение ГНК было сопоставимо по эффективности с приемом НПВП внутрь [31].

Препараты ГНК способны эффективно сдерживать прогрессирование болезни, уменьшая потребность в проведении хирургического лечения. R. Altman и соавт. [32] проанализировали данные 182 022 пациентов, которым на протяжении 6 лет было выполнено эндопротезирование коленных суставов (ЭКС). 27,7% из этих больных до операции получили не менее одного курса лечения препаратами ГНК. В остальных случаях такая терапия не проводилась. Статистический анализ показал снижение риска проведения ЭКС по мере увеличения числа инъекций ГНК, полученных пациентом. У половины больных, не получавших ГНК, ЭКС была выполнена в течение первых 114 дней после установления диагноза ОА, тогда как у половины из тех, кто получал ГНК, этот срок составил 484 дня ($p<0,0001$). У пациентов, которым не проводилась терапия ГНК, время до проведения ЭКС составило в среднем 0,7 года, после 1 курса лечения ГНК – 1,4 года, после 5 курсов и более – 3,6 года.

D.D. Waddell и соавт. [33] оценивали частоту и срок ЭКС у больных с IV стадией ОА коленных суставов, получавших и не получавших ГНК (гилан G-F 20²). При анализе результатов лечения 1863 коленных суставов у 1342 больных показано, что в 75% случаев лечение этим препаратом позволяло отсрочить эндопротезирование более чем на 7 лет. Клинические исследования подтверждают также возможность зафиксированного в экспериментальных работах хондропротективного действия ГНК [34]. Так, Y. Wang и соавт. [35] наблюдали 78 больных ОА коленных суставов: 39 из них получили 4 курса по 3 инъекции гилана G-F 20, 39 больных контрольной группы – стандартную терапию. Магнитно-резонансная томография коленных суставов выполнялась исходно, через 12 и 24 мес. Гилан обеспечивал достоверное уменьшение потери хряща по сравнению с контрольной группой.

На сегодняшний день не существует предикторов, которые позволяли бы прогнозировать эффективность препаратов ГНК в каждом конкретном случае, и вопрос об их назначении решается произвольно. Однако следует учитывать, что, судя по результатам клинических исследований, в поздней стадии ОА при наличии значительной деструкции суставного хряща, а также у пациентов старше 65 лет эффективность ГНК значительно ниже, чем в более молодом возрасте и при ранней стадии болезни [36].

Лечение противопоказано больным с повышенной чувствительностью к продуктам ГНК, а также в случае угрозы инфицирования сустава. Основным показанием для внутрисуставного введения ГНК является боль, обусловленная ОА коленного сустава. Такое лечение не проводится, если боль в данной области связана с другими причинами (например, с бурситом гусиной лапки). Пункция сустава выполняется в стерильных условиях и при наличии выпота его необходимо удалить, чтобы избежать снижения концентрации введенной в сустав ГНК. В то же время само по себе наличие вторичного синовита не влияло на эффективность высокомолекулярной ГНК [37].

Обычно коленный сустав можно достаточно надежно пунктировать без инструментального контроля. Но в некоторых случаях (например, у пациентов с ожирением) точность введения иглы желательнее контролировать с помощью УЗИ. Следует учесть, что отсутствие существенного улучшения после первого курса лечения не исключает проведения повторных курсов, которые у части больных могут оказаться эффективными [27].

Имеющиеся в настоящее время препараты ГНК принято классифицировать по молекулярной массе. Обычно выделяют низкомолекулярные средства с линейной структурой и молекулярной массой от 500 до 3000 кДа и высокомолекулярные, имеющие в составе молекул перекрестные связи, позволяющие увеличить молекулярную массу до 6000 кДа и более. Некоторые авторы выделяют также препараты ГНК с умеренной молекулярной массой (от 1500 до 3000 кДа).

Судя по результатам некоторых исследований высокомолекулярные препараты могут обладать более высокой эффективностью, чем низкомолекулярные соединения. Так, R. Ramon и соавт. [38] в рандомизированном двойном слепом исследовании оценивали эффективность такого лечения у 392 больных ОА коленных суставов. 199 больным вводили высокомолекулярный препарат гилан G-F 20, 193 –

² Синвиск.

О Б З О Р Ы

гиалуронат натрия, имеющий низкую молекулярную массу. После введения гилана отмечалось достоверно более выраженное уменьшение боли, сохранявшееся после 12 мес, и достоверно более значительное улучшение по опроснику WOMAC.

М. Wobig и соавт. [39] сравнивали эффективность гилана и низкомолекулярного препарата ГНК у 70 больных ОА в 12-недельном двойном маскированном рандомизированном многоцентровом исследовании. Гилан вводили в 38 коленных суставов 38 больным, низкомолекулярный препарат — в 35 коленных суставов 32 больным. На протяжении 12 нед у пациентов, получавших гилан, отмечалось более значительное уменьшение боли при нагрузке, чем после введения низкомолекулярной ГНК. Имеются также сообщения о сопоставимой эффективности высокомолекулярной и низкомолекулярной ГНК, но ни в одном из исследований высокомолекулярные соединения не уступали по эффективности низкомолекулярным.

Гилан выпускается в шприцах по 2 мл (16 мг). В коленные суставы он обычно вводится в дозе 2 мл трижды с интервалом в 1 нед. При наличии в полости сустава экссудата его следует удалить перед введением гилана. Возможно также однократное введение гилана в дозе 6 мл. С этой целью выпускаются шприцы, содержащие по 6 мл гилана. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом испытании было доказано, что однократное введение 6 мл гилана, как и стандартный курс из 3 инъекций по 2 мл, позволяет добиться существенного клинического улучшения, сохраняющегося более 6 мес [40].

Учитывая благоприятный профиль безопасности препаратов ГНК, можно предположить, что такие инъекции могут быть приемлемой альтернативой НПВП или с успехом использоваться в комбинации с ними. Тем не менее в существующих на сегодняшний день официальных рекомендациях вопрос о применении препаратов ГНК при ОА решается неоднозначно. Так, Европейская антиревматическая лига (EULAR) рекомендует использовать ГНК наряду с

другими препаратами для уменьшения боли и улучшения функционального статуса больных [41]. Эксперты Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейского остеопороза и остеоартроза (ESCEO) считают, что ГНК следует применять при недостаточной эффективности НПВП [42, 43]. Рекомендации Международного общества по изучению остеоартроза не дают определенных указаний в отношении данной группы препаратов и оставляют решение вопроса об их назначении на усмотрение лечащего врача [44].

Хотя популярность внутрисуставных инъекций препаратов ГНК растет, многие практические вопросы, связанные с этим видом лечения, изучены недостаточно и доступные сегодня данные литературы не позволяют решить их в строгом соответствии с принципами доказательной медицины. Поэтому особый интерес может представлять практический опыт экспертов, работающих в данной области. Недавно были опубликованы рекомендации по использованию препаратов ГНК в лечении ОА, подготовленные группой экспертов из 5 европейских стран [45]. В этот документ вошли положения, сформулированные на основании данных литературы и личного опыта экспертов, характеризующие современную практику применения ГНК при ОА.

Эксперты считают, что на сегодняшний день мы имеем достаточно веские доказательства эффективности ГНК при легких и умеренно тяжелых формах ОА коленного сустава, причем ее эффект у таких пациентов является клинически значимым. По мнению авторов, локальная терапия ГНК должна стать обязательным компонентом лечения ОА коленного сустава, поскольку альтернативные возможности терапии данного заболевания ограничены. Несмотря на то что оптимальный эффект ГНК отмечается при ее использовании в ранней стадии болезни, такое лечение может быть полезным и в поздней стадии. У таких пациентов его следует рассматривать как вспомогательный метод, который следует применять при отсутствии возможности проведения хирургического лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Галушко ЕА, Эрдес ШФ, Алексеева ЛИ. Остеоартроз в амбулаторной практике. Современная ревматология. 2012;6(4): 66-70. [Galushko EA, Erdes ShF, Alekseeva LI. Osteoarthritis in outpatient practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(4): 66-70. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2012-766>
2. Балабанова РМ. Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания. Современная ревматология. 2013;7(2):95-8. [Balabanova RM. A novel approach to treating osteoarthritis as a chronic inflammatory disease. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(2):95-8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2390>
3. Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):553-61.
4. Балабанова РМ. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении. Современная ревматология. 2013;7(3):67-70. [Balabanova RM. Osteoarthritis or osteoarthritis? A current view of the disease and its treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):67-70. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-276>
5. Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ. Остеоартроз и ожирение. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):542-52. [Strebkova EA, Alekseeva LI. Osteoarthritis and obesity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):542-52. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-542-552>
6. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Jun;43(6):701-12. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.11.012. Epub 2013 Dec 4.
7. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>
8. Балабанова РМ. Место препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза. Рациональная фармакотерапия. Современная ревматология. 2014;8(3):73-6. [Balabanova RM. Place of hyaluronic acid preparations in therapy for osteoarthritis.

- Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(3):73–6. (In Russ.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-3-73-76>
9. Аникин СГ, Алексеева ЛИ. Применение препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):439–45. [Anikin SG, Alekseeva LI. Use of hyaluronic acid preparations for knee osteoarthrosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):439–45. (In Russ.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1257>
 10. Band PA, Heeter J, Wisniewski HG, et al. Hyaluronan molecular weight distribution is associated with the risk of knee osteoarthritis progression. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jan;23(1):70–6. doi: 10.1016/j.joca.2014.09.017. Epub 2014 Oct 7.
 11. Waller KA, Zhang LX, Fleming BC, Jay GD. Preventing friction-induced chondrocyte apoptosis: comparison of human synovial fluid and hylan G-F 20. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1473–80. doi: 10.3899/jrheum.111427. Epub 2012 Jun 1.
 12. Elmorsy S, Funakoshi T, Sasazawa F, et al. Chondroprotective effects of high-molecular-weight cross-linked hyaluronic acid in a rabbit knee osteoarthritis model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Jan;22(1):121–7. doi: 10.1016/j.joca.2013.10.005. Epub 2013 Nov 1.
 13. Dougados M. Sodium hyaluronate therapy in osteoarthritis: arguments for a potential beneficial structural effect. *Semin Arthritis Rheum*. 2000 Oct;30(2 Suppl 1):19–25.
 14. Boettger MK, Kяmmel D, Harrison A, Schaible HG. Evaluation of long-term antinociceptive properties of stabilized hyaluronic acid preparation (NASHA) in an animal model of repetitive joint pain. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jul 7;13(4):R110. doi: 10.1186/ar3394.
 15. Gotoh S, Onaya J, Abe M, et al. Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanisms on experimental joint pain in rats. *Ann Rheum Dis*. 1993 Nov;52(11):817–22.
 16. Pena Ede L, Sala S, Rovira JC, et al. Elastoviscous substances with analgesic effects on joint pain reduce stretch-activated ion channel activity in vitro. *Pain*. 2002 Oct;99(3):501–8.
 17. Gomis A, Miralles A, Schmidt RF, Belmonte C. Intra-articular injections of hyaluronan solutions of different elastoviscosity reduce nociceptive nerve activity in a model of osteoarthritic knee joint of the guinea pig. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Jun;17(6):798–804. doi: 10.1016/j.joca.2008.11.013. Epub 2008 Nov 27.
 18. Julovi SM, Yasuda T, Shimizu M, et al. Inhibition of interleukin-1 β -stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):516–25.
 19. Peng H, Zhou JL, Liu SQ, et al. Hyaluronic acid inhibits nitric oxide-induced apoptosis and dedifferentiation of articular chondrocytes in vitro. *Inflamm Res*. 2010 Jul;59(7):519–30. doi: 10.1007/s00011-010-0156-x. Epub 2010 Jan 14.
 20. Mongkhon JM, Thach M, Shi Q, et al. Sorbitol-modified hyaluronic acid reduces oxidative stress, apoptosis and mediators of inflammation and catabolism in human osteoarthritic chondrocytes. *Inflamm Res*. 2014 Aug;63(8):691–701. doi: 10.1007/s00011-014-0742-4. Epub 2014 May 25.
 21. Yasui T, Akatsuka M, Tobetto K, et al. The effect of hyaluronan on interleukin-1 α -induced prostaglandin E2 production in human osteoarthritic synovial cells. *Agents Actions*. 1992 Sep;37(1–2):155–6.
 22. Li P, Raitcheva D, Hawes M, et al. Hylan G-F 20 maintains cartilage integrity and decreases osteophyte formation in osteoarthritis through both anabolic and anti-catabolic mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Nov;20(11):1336–46. doi: 10.1016/j.joca.2012.07.004. Epub 2012 Jul 15.
 23. Homandberg GA, Ummadi V, Kang H. The role of insulin-like growth factor-I in hyaluronan mediated repair of cultured cartilage explants. *Inflamm Res*. 2004 Aug;53(8):396–404. Epub 2004 Aug 10.
 24. Chang CC, Hsieh MS, Liao ST, et al. Hyaluronan regulates PPAR γ and inflammatory responses in IL-1 β -stimulated human chondrosarcoma cells, a model for osteoarthritis. *Carbohydr Polym*. 2012 Oct 1;90(2):1168–75. doi: 10.1016/j.carbpol.2012.06.071. Epub 2012 Jul 3.
 25. Campo GM, Avenoso A, Nastasi G, et al. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Sep;1812(9):1170–81. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.06.006. Epub 2011 Jun 21.
 26. Hiraoka N, Takahashi KA, Arai Y, et al. Intra-articular injection of hyaluronan restores the aberrant expression of matrix metalloproteinase-13 in osteoarthritic subchondral bone. *J Orthop Res*. 2011 Mar;29(3):354–60. doi: 10.1002/jor.21240. Epub 2010 Sep 30.
 27. Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, et al; AMELIA study group. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1957–62. doi: 10.1136/ard.2011.152017. Epub 2011 Aug 17.
 28. Petrella RJ. Hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: long-term outcomes from a naturalistic primary care experience. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005 Apr;84(4):278–83.
 29. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD005321.
 30. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):46–54. doi: 10.7326/M14-1231.
 31. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):593–9.
 32. 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.
 33. Waddell DD, Joseph B. Delayed Total Knee Replacement with Hylan G-F 20. *J Knee Surg*. 2016 Feb;29(2):159–68.
 34. Лучихина ЛВ, Каратеев ДЕ. Новые подходы к ранней диагностике артроза и перспективы его патогенетической терапии. Современная ревматология. 2014;8(4):33–8. [Luchikhina LV, Karateev DE. New approaches to early diagnosis of arthritis and prospects for its pathogenetic therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):33–8. (In Russ.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-4-33-38>
 35. Wang Y, Hall S, Hanna F, et al. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 Aug 24;12:195. doi: 10.1186/1471-2474-12-195.
 36. Hunter DJ. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1040–7. doi: 10.1056/NEJMc1215534.
 37. Waddell BS, Waddell WH, Waddell DD. Comparison of Efficacy and Tolerability of Hylan G-F 20 in Patients with and without Effusions at the Time of Initial Injection. *J Knee Surg*. 2015 Jun;28(3):213–22.
 38. Raman R, Dutta A, Day N, et al. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – a prospective randomized clinical trial. *Knee*. 2008 Aug;15(4):318–24. doi: 10.1016/j.knee.2008.02.012. Epub 2008 Apr 21.
 39. Wobig M, Bach G, Beks P, et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther*. 1999 Sep;21(9):1549–62.
 40. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a ran-

О Б З О Р Ы

domised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):113-9. doi: 10.1136/ard.2008.094623.

41. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth et al; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003 Dec;62(12):1145-55.

42. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.

43. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in

osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Apr;64(4):465-74.

44. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.

45. Henrotin Y, Raman R, Richette P, et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Oct;45(2):140-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.04.011. Epub 2015 Apr 30.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.