

О месте препаратов гиалуроновой кислоты у пациентов с разными фенотипами остеоартрита коленных суставов

Теплякова О.В.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия
620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Обсуждается проблема фенотипирования остеоартрита (ОА) коленного сустава. Сделано предположение, что существующие противоречия между клиническими рекомендациями разных лет, как и недостаточная эффективность их практического использования, могут быть связаны с клиническими особенностями отдельных фенотипов ОА, что имеет большое значение для развития индивидуальных терапевтических подходов у таких пациентов. Рассмотрено место Hylan G-F 20 в алгоритме лечения ОА коленного сустава с учетом разных вариантов течения заболевания.

Ключевые слова: остеоартрит; коленный сустав; фенотипы; гиалуроновая кислота; Hylan G-F 20.

Контакты: Ольга Вячеславовна Теплякова; oteplyakova69@gmail.com

Для ссылки: Теплякова ОВ. О месте препаратов гиалуроновой кислоты у пациентов с разными фенотипами остеоартрита коленных суставов. Современная ревматология. 2016;10(4):92–96.

The place of hyaluronic acid preparations in patients with different phenotypes of knee osteoarthritis

Teplyakova O.V.

Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia
3, Repin St., Yekaterinburg 620028

The paper discusses the problem of phenotyping of knee osteoarthritis (OA). It is assumed that that existing differences between clinical recommendations of different years, as the inadequate efficiency of their practical application, may be associated with the clinical features of individual OA phenotypes. It is of great importance in selecting individual therapeutic approaches in these patients. The place of Hylan G-F 20 in the treatment algorithm for knee OA is considered, by taking into account different types of the disease.

Keywords: osteoarthritis; knee joint; phenotypes; hyaluronic acid; Hylan G-F 20.

Contact: Olga Vyacheslavovna Teplyakova; oteplyakova69@gmail.com

For reference: Teplyakova OV. The place of hyaluronic acid preparations in patients with different phenotypes of knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):92–96.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-92-96>

Длительное время остеоартрит (ОА) рассматривался как неизбежный результат старения организма, которое сопровождается поражением всех структур сустава, и в первую очередь — суставного хряща. Полагали, что исход заболевания практически всегда одинаков, однако в развитии и прогрессировании ОА может участвовать целая группа гетерогенных факторов. Традиционное восприятие ОА как процесса, приводящего к неизбежному разрушению суставной поверхности, сыграло негативную роль в реальной клинической практике: пациентам назначали однотипную (без учета особенностей развития заболевания) и поэтому не всегда эффективную терапию.

За последние два десятилетия клинические рекомендации по ведению больных ОА неоднократно менялись. В ряде случаев отдельные положения рекомендаций носили противоположный характер, существенно зависели от национальных особенностей, в том числе и от особенностей систем социального страхования. Примером может служить

противоречие между рекомендациями OARSI 2008 г., в которых отмечался положительный эффект препаратов гиалуроновой кислоты [1], и вышедшими шестью годами позже рекомендациями той же ассоциации, в которых эффект гиалуроновой кислоты расценивался как неопределенный, а при генерализованном ОА коленных суставов и коморбидной патологии ее назначение не поддерживалось [2].

Основная причина таких противоречий заключается в сложности патогенеза ОА, в наличии разных фенотипов заболевания. Следовательно, лечение должно быть различным в зависимости от ведущего механизма развития заболевания [3]. В клинических рекомендациях основной задачей является контролирование боли в суставах [4]. Безусловно, контроль симптомов является важной целью лечения, но не единственной, которая должна быть достигнута у пациентов с ОА. Наряду с симптом-модифицирующим эффектом значимым является сохранение структуры и функции суставов [5].

В 2010 г. EULAR было признано существование разных подтипов ОА коленных суставов в зависимости от пораженного отдела (пателлофemorальный, медиальный, тибioфemorальный, латеральный, тибioфemorальный); реакции костной ткани (атрофический, гипертрофический); распространенности ОА (генерализованный, локализованный); выраженности воспаления и т. д. Однако в том же 2010 г. было признано, что, хотя и существует ограниченная возможность различать эти подтипы, важность выделения фенотипов ОА для клинической практики неизвестна [6].

Значительный вклад в понимание фенотипов ОА внесло 10-летнее наблюдение за когортой пациентов в исследовании СНЕСК [7]. Критериями включения в исследование (2002–2005 гг.) были: возраст пациентов 45–65 лет, первичное обращение в общеврачебную сеть по поводу боли в коленном и/или тазобедренном суставе, которая не могла быть объяснена иной, кроме ОА, ревматической патологией. Важным итогом работы явились выводы о неоднородности групп пациентов с ОА: из 705 пациентов, закончивших исследование, у 186 слабая боль сохранялась на одном уровне в течение всего периода наблюдения. Умеренное и выраженное прогрессирование наблюдалось у 180 и 35 пациентов соответственно. Однако наряду с группой больных с постоянной выраженной болью (n=74) были выделены еще две группы – с умеренной (n=207) и выраженной (n=23) регрессией болевого синдрома [8, 9].

Таким образом, исследование СНЕСК продемонстрировало, что у больных с ОА через 10 лет наблюдалось совершенно разное течение заболевания с четким распределением на три практически равные группы: без прогрессирования, с ухудшением и с улучшением. Эти данные свидетельствуют о не вполне точном определении ОА как гетерогенной группы заболеваний суставов, имеющих одинаковый клинический исход. Как показало динамическое наблюдение за пациентами в исследовании СНЕСК, исход ОА может существенно различаться [10].

В 2016 г. опубликован первый систематический обзор литературы, посвященный выделению подгрупп ОА коленного сустава. Авторы подтверждают, что ОА коленного сустава представляет собой гетерогенную патологию, характеризующуюся не только различными механизмами развития, но и различными исходами [11]. Допуская возможность ошибок в связи с разнородностью вошедших в обзор исследований, а также вероятность «перекрытия» между подгруппами, авторы выделили шесть основных фенотипов ОА, каждый из которых имел свои клинические особенности. Кроме того, авторы заключают, что выделение подгрупп может иметь большое значение для дальнейших разработок индивидуальных и более эффективных подходов к терапии у таких пациентов. Так, для фенотипа «хронической боли» характерна центральная сенситизация. При недостаточном опыте врач может не придать значения компоненту генерализованной боли. Обращает на себя внимание и то, что у пациентов данной группы зачастую имеются психологические проблемы, нарушение сна, аффективные расстройства [12]. Подходы к лечению генерализованной боли хорошо известны [13, 14], и они отличаются от традиционной терапии ОА. Обращает на себя внимание высокая распространенность данного фенотипа: в популяции пациентов, страдающих ОА, она составляет от 16 до 19%, т. е. каждый 5-й–6-й пациент с ОА может иметь генерализованную боль.

Можно предположить, что включение таких пациентов в клинические исследования эффективности SYSADOA¹ могло быть одной из причин отсутствия положительного эффекта в ряде работ в силу иного механизма боли.

Авторами обзора также были выделены следующие фенотипы ОА. *Воспалительный* вариант ОА (распространенность до 16–30%), сопровождающийся преимущественно локальным воспалением на фоне избыточной экспрессии генов провоспалительных цитокинов и быстрым рентгенологическим прогрессированием [15, 16]. *Метаболический* вариант, характеризующийся частым наличием метаболических факторов (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и дислипидемия) и специфического профиля биомаркеров (высокий уровень сывороточного лептина). Фенотип, связанный с *механической перегрузкой* (12–22%), при котором прогрессирование заболевания и дегенерация хряща происходят в определенных зонах коленного сустава, нередко на фоне высоких показателей силы мышц и, как правило, в связи с наличием предшествующего смещения оси сустава, например вследствие перенесенной травмы или имеющейся варусной девиации. По мнению авторов, наиболее вероятно, что у этих пациентов будут более эффективны биомеханические вмешательства (например, стельки-реклинаторы, ортезы для коленных суставов), чем лекарственная терапия [17].

Редким фенотипом (0,2–1,3%) оказался вариант с *первичным изменением субхондральной кости по типу гипертрофических или атрофических изменений и измененным профилем маркеров костного обмена*. Еще одним вариантом стал фенотип с *минимальным изменением суставов*, при котором заболевание характеризовалось невыраженной дегенерацией хряща, незначительными клиническими симптомами и крайне медленным прогрессированием в течение всего времени наблюдения (до 10 лет). Последний фенотип отличается высокой распространенностью (17–47%).

В 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) выработало консенсус по ведению пациентов с ОА коленных суставов, объединяющий практически все известные направления терапии ОА. Был предложен практичный и понятный для практикующих врачей алгоритм [18]. Несколько позже в опубликованных комментариях к данному алгоритму ведущие эксперты отметили, что препараты гиалуроновой кислоты (ГНК), как и SYSADOA, несмотря на отведенное им место в алгоритме ESCEO, являются ярким примером лекарственных средств, доступность и частота назначения которых существенно различаются в разных странах и зависят от локальных рекомендаций, а также от возможности возмещения страховыми компаниями расходов на лечение [19].

К 2016 г. предложенный алгоритм был обновлен [20]. Было признано, что внутрисуставное введение ГНК при ОА коленного сустава – эффективное средство лечения, уменьшающее боль, улучшающее функцию и общую оценку самочувствия пациентом [21]. Некоторые авторы считают, что ведущую роль при внутрисуставном введении играет не препарат, а сам факт внутрисуставного вмешательства за счет влияния на периферические ноцицептивные меха-

¹SYSADOA – симптоматические препараты замедленного действия для лечения ОА.

низмы и/или удаления синовиальной жидкости, богатой провоспалительными цитокинами, выполняемого перед введением лекарственного препарата. Тем не менее в одном из последних метаанализов был показан значимый положительный эффект ГНК на боль (сила эффекта 0,63; 95% доверительный интервал 0,39–0,88) при сравнении с внутрисуставным введением плацебо при оценке через 3 мес после проведенной процедуры. Имеются данные, что внутрисуставное введение препаратов другого класса — глюкокортикоидов (ГК), — хотя и позволяет уменьшить выраженность боли, но в отличие от ГНК не влияет на функцию сустава [22]. Кроме того, при прямом сравнении эффективности ГНК и пероральной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в течение 12 нед получены сопоставимые результаты, при этом применение ГНК было более безопасным [23].

Хорошо известно, что при ОА коленных суставов имеет значение не только снижение концентрации ГНК в синовиальной жидкости, но и изменение ее качества. Так, при ОА эндогенная ГНК обладает существенно меньшим молекулярной массой, чем в норме. При медленных движениях и низкой скорости сдвига суставных поверхностей относительно друг друга такая измененная ГНК обеспечивает нормальную функцию сустава, однако, когда сустав подвергается воздействию разнонаправленных сил, например при прыжках или беге, упругоэластические свойства эндогенной ГНК не позволяют в достаточной мере повлиять на амортизацию сустава.

Экзогенно вводимые препараты ГНК используются давно. Условно их можно разделить на две большие группы: препараты ГНК, имеющие линейную структуру, и гиланы. К первым относится большая часть лекарственных средств, находящихся на фармацевтическом рынке. Их особенностью является способ получения за счет бактериальной фрагментации, который позволяет создать препарат с максимальной молекулярной массой до 3 млн Да.

Среди гиланов, используемых в Российской Федерации, известен Hylan G-F 20², который на 80% состоит из гилана А (жидкость) и на 20% — из гилана В (гель). За счет молекулярных мостиков между цепями растворимые в воде молекулы гилана А имеют высокую молекулярную массу — около 6 млн Да. Гилан В в свою очередь обладает дополнительными поперечными связями за счет винил сульфона, в результате чего возникают трехмерные нерастворимые в воде молекулярные сети гилана. Гилан В может набухать с образованием гидратированных систем. При объединении гиланов А и В получают продукт Hylan G-F 20 с более высокой молекулярной массой и хорошими реологическими свойствами. Некоторые авторы считают, что свойства Hylan G-F 20 более приближены к показателям синовиальной жидкости неизмененного сустава по сравнению с низко- и среднемолекулярными ГНК [24, 25].

Известно, что упругоэластические свойства зависят от длительности пребывания препарата ГНК в полости сустава. Для вводимых препаратов ГНК срок их деградации в полости сустава варьирует от нескольких дней (для линейных молекул) до нескольких недель (для молекул, имеющих поперечные сшивки, — Hylan G-F 20) [26–28]. Это позволяет использовать однократную инъекцию Hylan G-F 20, что

удобно для пациента, по сравнению с многократными введениями низкомолекулярных ГНК [29].

Свойство препаратов ГНК поддерживать упругоэластические свойства синовиальной жидкости может быть реализовано только в период нахождения экзогенной ГНК в полости сустава, однако продолжительный терапевтический эффект может быть объяснен наличием другого свойства препарата — вискоиндукции, т. е. стимуляции выработки собственной ГНК. В работе Н. Bagga и соавт. [30] у 60 пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава I–II стадии исследовали свойства синовиальной жидкости перед введением Hylan G-F 20 и спустя 3 и 6 мес после инъекции. Авторы оценивали концентрацию эндогенной ГНК и ее вязкоэластические свойства. Объем синовиальной жидкости не превышал 10 мл (в среднем 3,91 и 3,89 мл перед введением препарата и через 3 мес). Синовиальная жидкость имела невоспалительный характер. Оценка образцов синовиальной жидкости оказалась доступной у 32 пациентов к концу 3-го месяца наблюдения. Выявлено, что средняя концентрация экзогенной ГНК увеличилась на 13% ($p < 0,0008$), а показатель упругости — на 16% ($p < 0,03$). Через 6 мес при исследовании свойств синовиальной жидкости у 19 пациентов концентрация ГНК оставалась повышенной по сравнению с исходной на 10% ($p < 0,053$), в то время как показатель упругости вернулся к исходным значениям. Это исследование доказало способность Hylan G-F 20 оказывать благоприятное влияние на эндогенную продукцию ГНК при ОА коленного сустава, что имеет важное значение для предотвращения прогрессирования заболевания.

Еще одним свойством экзогенно вводимых препаратов ГНК является снижение выраженности воспаления сустава. Прямое сравнительное исследование содержания цитокинов в синовиальной жидкости, проведенное после однократной инъекции Hylan G-F 20 и низкомолекулярной ГНК, продемонстрировало подобный эффект в обоих случаях, однако концентрация апополипротеина AI, интерлейкина 1 β и α -антитрипсина была достоверно ниже, а транстиретина (протеин с антивозрастным эффектом) — существенно выше после введения Hylan G-F 20 по сравнению как с исходными показателями, так и с группой пациентов, у которых использовали низкомолекулярные средства [31].

Безусловно, наиболее важным клиническим показателем, позволяющим оценить эффективность препаратов при лечении ОА коленных суставов, является динамика боли и функциональных нарушений. При сравнении Hylan G-F 20 и плацебо в течение 26 нед оказалось, что на фоне Hylan G-F 20 происходило более существенное уменьшение боли ($p = 0,047$) [32]. Другое исследование позволило продемонстрировать большую эффективность Hylan GF-20 по сравнению с гиалуронатом натрия, имеющим меньший молекулярный вес. Улучшение по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и индексу WOMAC наблюдалось в обеих группах, однако в группе Hylan GF-20 оно проявлялось в большей степени и сохранялось на протяжении 12 мес, тогда как в группе гиалуроната натрия анальгетический эффект исчезал к 6-му месяцу наблюдения [33], что доказывает большую продолжительность терапевтического эффекта гиланов.

В современных рекомендациях ESCEO [20] рекомендуется применение как гиалуронатов, так и ГК. Однако при

²Синвиск®.

ОБЗОРЫ

использовании этих препаратов выявляются некоторые различия. При прямом сравнении эффективности триамсинолона и Nulan G-F-20 (синвиск) максимальный анальгетический эффект наблюдался в группе ГК в течение первых 1–2 нед и только к 12-й неделе для Nulan G-F 20. Однако, начиная с 12-й недели и в течение еще 6 мес, показатели по ВАШ и индексу WOMAC демонстрировали существенные различия в пользу пациентов, получивших Nulan G-F 20, по сравнению с группой триамсинолона. Более того, 15 из 102 пациентов группы ГК досрочно прекратили исследование в связи с неэффективностью лечения, тогда как из исследования не выбыл ни один из 113 пациентов группы Nulan G-F 20 [34].

Наиболее важной конечной точкой для ОА коленного сустава является проведение эндопротезирования сустава. Поэтому оценка эффективности любой терапии при ОА должна также учитывать число больных, подвергшихся операции. В исследовании D.D. Waddell и B. Joseph [35] начиная с 1997 г. в когорту наблюдения было включено 1342 пациента, у которых в 1863 коленных суставах имелась IV стадия рентгенологических изменений. В ходе исследования вместо проведения операции, пациенты получали один или более курсов терапии синвиском. При этом за пациентом оставалось право изменить лечение в любом периоде наблюдения, в том числе выбрать эндопротезирование сустава в случае неэффективности консервативных методов. Важным 7-летним итогом исследования явилось то, что хирургическое лечение было отсрочено в 75% на-

блюдений (1342 коленных сустава). И это у пациентов с исходной IV стадией ОА.

Немаловажной характеристикой препарата является наличие данных о проведенных клинических испытаниях, полученном эффекте и безопасности лечения для пациента. Наглядный пример — ситуация на итальянском фармацевтическом рынке: из 57 зарегистрированных средств ГНК у многих отсутствовали данные о дозе, кратности введения, продолжительности эффекта и даже показания и противопоказания к использованию [36]. Nulan G-F 20 имеет четкие показания для использования при ОА коленного, тазобедренного, плечевого и голеностопного суставов, что обеспечивает широту терапевтического применения. Наличие большой доказательной базы позволило внести синвиск в перечень немногих препаратов ГНК, одобренных Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) [37].

Таким образом, анальгетические, противовоспалительные и структурно-модифицирующие свойства препаратов ГНК позволяют использовать их у пациентов с различными фенотипами ОА коленного сустава. При использовании ГНК у пациентов с хронической болью центрального генеза, а также выраженным локальным воспалением в коленном суставе, сопровождающимся накоплением синовиальной жидкости, эффективность ее будет ниже [38]. Nulan G-F 20, относящийся к группе высокомолекулярных ГНК, обладает высоким терапевтическим потенциалом при ОА коленных суставов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Feb;16(2):137-62. doi: 10.1016/j.joca.2007.12.013.
2. 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.
3. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014 Jul;78(3):184-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015. Epub 2014 May 1.
4. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465-74.
5. Hochberg M, Chevalier X, Henrotin Y, et al. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence? *Curr Med Res Opin*. 2013 Mar;29(3):259-67. doi: 10.1185/03007995.2012.753430. Epub 2013 Jan 31.
6. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):483-9. doi: 10.1136/ard.2009.113100. Epub 2009 Sep 17.
7. Wesseling J, Boers M, Viergever MA, et al. Cohort Profile: Cohort Hip and Cohort Knee (CHECK) study. *Int J Epidemiol*. 2016 Feb;45(1):36-44. doi: 10.1093/ije/dyu177. Epub 2014 Aug 29.
8. Wesseling J, Bastick AN, ten Wolde S, et al. Identifying Trajectories of Pain Severity in Early Symptomatic Knee Osteoarthritis: A 5-year Followup of the Cohort Hip and Cohort Knee (CHECK) Study. *J Rheumatol*. 2015 Aug;42(8):1470-7. doi: 10.3899/jrheum.141036. Epub 2015 Jul 1.
9. Bastick AN, Wesseling J, Damen J, et al. Defining knee pain trajectories in early symptomatic knee osteoarthritis in primary care: 5-year results from a nationwide prospective cohort study (CHECK). *Br J Gen Pract*. 2016 Jan;66(642):e32-9. doi: 10.3399/bjgp15X688129. Epub 2015 Dec 6.
10. Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. Baltimore: Lippincott, Williams Wilkins; 2005. P. 2199-226.
11. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Oct 12;17(1):425.
12. Cruz-Almeida Y, King CD, Goodin BR, et al. Psychological profiles and pain characteristics of older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Nov;65(11):1786-94.
13. Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a metaanalysis. *JAMA*. 2009 Jan 14;301(2):198-209. doi: 10.1001/jama.2008.944.
14. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1264-73.
15. van Spil WE, Jansen NW, Bijlsma JW, et al. Clusters within a wide spectrum of biochemical markers for osteoarthritis: data from CHECK, a large cohort of individuals with very early symptomatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Jul;20(7):745-54. doi: 10.1016/j.joca.2012.04.004. Epub 2012 Apr 11.
16. Ayral X, Dougados M, Listrat V, et al. Arthroscopic evaluation of chondropathy in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 1996 Apr;23(4):698-706.
17. Felson DT. Identifying different osteoarthritis phenotypes through epidemiology. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 May;18(5):

- 601-4. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.007. Epub 2010 Feb 6.
18. 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.
19. Cutolo M, Berenbaum F, Hochberg M, et al. Commentary on recent therapeutic guidelines for osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Jun;44(6):611-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.12.003. Epub 2014 Dec 24.
20. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010. Epub 2015 Dec 2.
21. 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.
22. 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.
23. 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. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002. Epub 2013 Oct 14.
24. Manna F, Dentini M, Desideri P, et al. Comparative chemical evaluation of two commercially available derivatives of hyaluronic acid (hylaform from rooster combs and restylane from streptococcus) used for soft tissue augmentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999 Nov;13(3):183-92.
25. 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.
26. Brown TJ, Laurent UB, Fraser JR. Turnover of hyaluronan in synovial joints: elimination of labeled hyaluronan from the knee joint of the rabbit. *Exp Physiol*. 1991 Jan;76(1):125-34.
27. Lindqvist U, Tolmachev V, Kairemo K, et al. Elimination of stabilised hyaluronan from the knee joint in healthy men. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(8):603-13.
28. Larsen NE, Dursema HD, Pollak CT, Skrabut EM. Clearance kinetics of a hylan-based viscosupplement after intra-articular and intravenous administration in animal models. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2012 Feb;100(2):457-62. doi: 10.1002/jbm.b.31971. Epub 2011 Nov 21.
29. 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.
30. 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.
31. Chen CP, Hsu CC, Pei YC, et al. Changes of synovial fluid protein concentrations in supra-patellar bursitis patients after the injection of different molecular weights of hyaluronic acid. *Exp Gerontol*. 2014 Apr;52:30-5. doi: 10.1016/j.exger.2014.01.016. Epub 2014 Jan 30.
32. 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 randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):113-9. doi: 10.1136/ard.2008.094623.
33. 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.
34. Caborn D, Rush J, Lanzer W. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):333-43.
35. Waddell DD, Joseph B. Delayed Total Knee Replacement with Hylan G-F 20. *J Knee Surg*. 2016 Feb;29(2):159-68. doi: 10.1055/s-0034-1395281. Epub 2014 Oct 28.
36. Migliore A, Bizzi E, De Lucia O, et al. Differences among Branded Hyaluronic Acids in Italy, Part 1: Data from In Vitro and Animal Studies and Instructions for Use. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2016 May 25;9:89-101. doi: 10.4137/CMAMD.S38857. eCollection 2016.
37. HTTP: //www.accessdata.fda.gov / cdrh_docs / PDF / P940015S012a.pdf
38. Yoshida M, Sai S, Marumo K, et al. Expression analysis of three isoforms of hyaluronan synthase and hyaluronidase in the synovium of knees in osteoarthritis and rheumatoid arthritis by quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(6):R514-20. Epub 2004 Sep 22.

Поступила 18.10.2016

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