

Применение высокомолекулярных препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартрита

Аникин С.Г.

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

Остеоартрит (ОА) является одним из самых распространенных заболеваний скелетно-мышечной системы, поражающих преимущественно лиц старших возрастных групп. Для лечения ОА применяют комбинированную терапию с использованием фармакологических и нефармакологических методов, включая препараты гиалуроновой кислоты. Гиаланы представляют собой высокомолекулярные (ВМ) производные гиалуроновой кислоты (ГНК). Применение гиаланов сопровождается уменьшением боли, скованности и улучшением функциональной активности. Их эффективность сопоставима с таковой низкомолекулярных препаратов ГНК. Внутрисуставное введение ВМ производных ГНК является безопасным и эффективным методом лечения ОА.

Ключевые слова: остеоартрит; лечение; гиалуроновая кислота; высокомолекулярные препараты гиалуроновой кислоты.

Контакты: Сергей Германович Аникин; artos2000@yandex.ru

Для ссылки: Аникин С.Г. Применение высокомолекулярных препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартрита. Современная ревматология. 2017;11(1):62–65.

The use of highmolecular-weight hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis

Anikin S.G.

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

Osteoarthritis (OA) is one of the most common diseases of the musculoskeletal system, affecting mainly people of old age. The management of OA requires combined therapy using pharmaceutical and nonpharmacological modalities, including hyaluronic acid (HA). Hylans are highmolecular-weight (HMW) HA derivatives. The use of hylans results in reducing pain and stiffness and in improving functional activity. Their efficacy is comparable with that of lowmolecular-weight HA. Intraarticular injection of HMW HA derivatives is safe and effective for treating OA.

Keywords: osteoarthritis; treatment; hyaluronic acid; highmolecular-weight hyaluronic acid.

Contact: Sergey Germanovich Anikin; artos2000@yandex.ru

For reference: Anikin SG. The use of highmolecular-weight hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):62–65.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-62-65>

Остеоартрит (ОА) – заболевание суставов, которое характеризуется клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- и микроразрушениями, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные процессы, включая провоспалительные пути иммунной системы, костное ремоделирование и образование остеоцитов [1]. Первичный ОА является одним из самых распространенных заболеваний скелетно-мышечной системы, поражающих преимущественно лиц старших возрастных групп. У пациентов моложе 45 лет его частота составляет 3–5%, 45–64 лет – 30%, старше 65 лет – 60–70% [2]. По результатам эпидемиологического исследования [3], в России распространенность ОА может достигать 13%, что почти в 5 раз превышает данные официальной статистики Минздрава России. Высокая распространенность, хронический прогрессирующий характер, необходимость эндопротезирования в исходе заболевания, а при невозможности проведения хирургического лечения дальнейшее нарастание функциональной недостаточности и ухудшение качества жизни

определяют высокую клиническую и социально-экономическую значимость ОА.

В 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) опубликовало алгоритм ведения пациентов с ОА коленных суставов, в котором предлагаются пошаговые рекомендации в зависимости от эффективности и переносимости проводимой терапии. В 2016 г. появились рекомендации, пересмотренные с учетом новых данных [4]. Согласно этим рекомендациям, фармакологическая терапия ОА должна начинаться с использования локальных форм нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкозамина/хондроитина сульфата. Возможно применение коротких курсов парацетамола при незначительной и умеренной боли. При неэффективности проводимой терапии переходят ко второму шагу, который, помимо пероральных форм НПВП, включает и препараты гиалуроновой кислоты (ГНК).

ГНК представляет собой крупные полисахаридные молекулы, состоящие из остатков D-глюкуроновой кислоты и D-N-ацетилглюкозамина, соединенных поочередно β-1,4-

и β -1,3-гликозидными связями. Среди препаратов ГНК следует выделить гиаланы, которые относятся к высокомолекулярным препаратам (ВМ) ГНК и являются модифицированной формой ГНК с поперечными сшивками молекулы, что позволяет получить более крупные и стабильные молекулярные структуры.

Эффективность внутрисуставной терапии ГНК

Существует множество исследований, посвященных оценке эффективности ГНК при ОА, в большинстве из которых показан значимый клинический эффект терапии: уменьшение боли, скованности, улучшение функциональных показателей и качества жизни [5]. В рекомендациях OARSI [6] отмечалось умеренное влияние ГНК на боль: сила эффекта — от 0,37 (0,28–0,46) до 0,46 (0,28–0,65) и функциональную недостаточность: сила эффекта — от 0,33 (0,22–0,43) до 0,31 (0,11–0,51).

В литературе представлены единичные метаанализы, в которых отдельно оценивалась эффективность ВМ ГНК в терапии ОА. М. Espallargues и J.M. Pons [7] выполнили систематический обзор с использованием методов метаанализа. Было выявлено, что внутрисуставные (в/с) инъекции ВМ ГНК уменьшают боль и улучшают функцию сустава. Сравнение инъекций ВМ ГНК и плацебо (4 РКИ, $n=386$) показало, что однократное введение ВМ ГНК оказывало значимо большее влияние на боль (по визуальной аналоговой шкале — ВАШ) и улучшение функции сустава на протяжении 3–6 мес наблюдения. Авторы не выявили преимуществ инъекций ВМ ГНК перед НПВП и другой стандартной терапией ОА (3 РКИ, $n=407$). В исследованиях, не имевших контрольной группы ($n=781$), улучшение симптомов наблюдалось у 40% лиц, 70% пациентов не нуждались в эндопротезировании спустя 1–2 года наблюдения.

В некоторых работах не выявлено значимого симптоматического эффекта ВМ ГНК. S.K. Rai и соавт. [8] отметили, что в/с инъекции ВМ ГНК уменьшали боль в суставе, но их эффект был сопоставим с таковым в группе контроля. Стремясь уменьшить степень гетерогенности, авторы включили в метаанализ всего 2 исследования (269 коленных суставов). Эффективность ГНК оценивали по уменьшению боли в коленном суставе в положении стоя. В целом среднее различие между ВМ ГНК и плацебо (физиологический раствор) составило 2,92 ($p=0,13$). При анализе эффекта на неделе 26/52 также получены незначимые различия: 12,96 ($p=0,13$).

Несоответствие результатов некоторых исследований может быть связано с рядом факторов, способных существенно повлиять на окончательные выводы. В 2013 г. в Барселоне проходил международный симпозиум, на котором рассматривались вопросы в/с терапии ОА [9]. Были сформулированы следующие рекомендации по применению в/с инъекций ГНК и оценке эффективности этой терапии в сравнении с другими методами: 1) необходимо объединять данные, полученные как в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), так и из регистров, поскольку ОА является хроническим заболеванием и непродолжительные РКИ не всегда полностью отражают все его аспекты; 2) следует опираться на исследования с высоким уровнем доказательности, особенно при оценке нежелательных явлений (НЯ); 3) при сравнении разных методов лечения нужно использовать общее значение порога эффективности; 4) принципиальную роль играет оценка структурного прогрессирования

заболевания и необходимости хирургического лечения, эндопротезирования сустава; 5) важно учитывать, что в отдельных случаях вещество, используемое в качестве плацебо, может оказывать некоторое воздействие; например, физиологический раствор может в определенной степени изменять состав среды в месте введения, при этом сами инъекции должны проводиться таким образом, чтобы пациент не видел вводимого препарата; 6) больные с разными фенотипами ОА могут по-разному реагировать на лечение; 7) оценка комплаентности и НЯ при длительной терапии имеет важное значение для клинической практики.

Как было отмечено A. Migliore и соавт. [9], использование в исследовании данных крупных баз, реестров позволяет существенно повышать качество исследования. R.J. Petrella и C. Wakeford [10] применяли данные одной из крупнейших баз учета первичной медицинской помощи в Канаде (Southwestern Ontario database). Всего было выделено 1263 пациента с ОА коленных суставов, получивших 2 и более последовательных курса ВМ ГНК. Терапия другими препаратами, предназначенными для лечения ОА, не проводилась. Группу сравнения составили 3318 сопоставимых по основным параметрам пациентов, не получавших в/с инъекции. Эффективность терапии определяли по ВАШ (10 пунктов) для оценки боли в покое и с помощью теста 6-минутной ходьбы (6-МТ), функциональную активность — также с помощью 6-МТ. После 2 курсов терапии ВМ ГНК средний показатель боли по ВАШ снизился на $3,66 \pm 1,78$ пункта (с $7,82 \pm 1,27$ до $4,16 \pm 1,51$) и значимо отличался от показателя в группе сравнения ($3,12 \pm 2,03$; $p < 0,012$). Среднее значение боли по ВАШ после 6-МТ к окончанию исследования уменьшилось на $5,56 \pm 1,74$ пункта (с $9,58 \pm 0,4$ до $4,02 \pm 1,67$). Этот результат также был значимо больше, чем в группе контроля ($\Delta 2,99 \pm 1,85$; $p < 0,001$ при сравнении групп). Проходимая дистанция в тесте 6-МТ увеличилась в среднем на 115 м и была значимо больше, чем в группе сравнения ($\Delta 91$ м; $p < 0,001$ при сравнении групп).

R.R. Bannuru и соавт. [11] в сетевом метаанализе сравнивали эффективность разных препаратов в терапии первичного ОА коленных суставов. Показателями эффективности были уменьшение боли, скованности и улучшение функциональной активности к 3-му месяцу лечения. В анализ было включено 137 исследований ($n=33\,243$). Проводилось сравнение НПВП (ацетаминофен, диклофенак, ибупрофен, напроксен, целекоксиб), глюкокортикоидов (ГК, в/с инъекции), ГНК (в/с, плацебо *per os* и в виде в/с инъекций). Результаты анализа показали, что все препараты значимо превосходили плацебо по анальгетическому эффекту. Сила эффекта достигала от 0,18 (95% ДИ 0,04–0,33) для ацетаминофена и до 0,63 (95% ДИ 0,39–0,88) для большинства других препаратов, включая ГНК. При этом ГНК и другие препараты значимо превосходили ацетаминофен по всем показателям. Также было отмечено, что в/с введение препаратов оказывало больший эффект по сравнению с терапией *per os*. Большинство препаратов по эффективности значимо не отличались друг от друга в отношении влияния на функциональную недостаточность и скованность. В определенной степени это было связано с небольшим числом исследований, в которых оценивались эти показатели. Тем не менее все исследуемые препараты, за исключением в/с инъекций ГК, значимо повышали функциональную активность пациентов

по сравнению с плацебо. Эффективность в/с введения ГНК была значимо выше по сравнению с плацебо. В/с введение ГНК по сравнению с в/с инъекциями плацебо также более выраженно уменьшало скованность в суставе.

Соблюдение правил в/с введения ГНК повышает эффективность терапии и снижает риск развития НЯ. Согласно рекомендациям, при наличии жидкости в суставе ее необходимо удалить, в отдельных случаях для повышения точности инъекций желательно использовать методы визуализации. В некоторых работах показано, что наличие жидкости в суставе может приводить к значительному снижению концентрации вводимого препарата (по некоторым данным, до 67% от возможной пиковой концентрации) [12, 13]. B.S. Waddell и соавт. [14] изучали влияние наличия жидкости в суставе на эффективность и безопасность лечения при условии ее эвакуации перед введением препарата. В исследование вошли лица с ОА коленных суставов с выпотом ($n=50$). В качестве группы сравнения использовали данные пациентов ($n=50$) из сформированной ранее базы, не имевших выпота в суставе на момент инъекции. Была проведена стандартная терапия, 3 в/с введения ВМ ГНК с недельным интервалом и предварительной эвакуацией жидкости при необходимости. Для повышения точности инъекции ее выполняли под контролем флюороскопии. При анализе результатов отмечено улучшение общего значения индекса WOMAC, уменьшение боли при движении по ровной поверхности и функциональной недостаточности в каждой из групп. При этом различия между группами были статистически незначимыми на протяжении всего исследования, за исключением 14-й недели, когда отмечалось некоторое снижение эффекта, при этом лучшие показатели зарегистрированы в основной группе (с выпотом на момент включения), но к 26-й неделе они снова становились сопоставимыми ($p<0,05$). Авторы также установили, что на протяжении 6 нед жидкость в суставе может сохраняться, но это не оказывает существенного влияния на эффективность и безопасность терапии при условии удаления жидкости перед каждым введением препарата при необходимости. Также в данной работе не отмечено ни одного НЯ в группах сравнения.

Следует указать, что приведенное исследование имело ретроспективный характер (группа сравнения) и было нерандомизированным, что снижает уровень его доказательности. Однако опыт проведения таких инъекций в повседневной практике подтверждает данные, полученные в этой работе.

Низкомолекулярные или высокомолекулярные препараты гиалуроновой кислоты?

С момента появления в практической медицине ВМ ГНК неоднократно поднимался вопрос, что более эффективно — ВМ или низкомолекулярные препараты (НМ) ГНК? В 2007 г. S. Reichenbach и соавт. [15] выполнили систематический обзор и метаанализ для сравнения эффективности в/с терапии ОА коленных суставов ВМ ГНК и НМ ГНК. В метаанализ вошло 13 РКИ ($n=2085$). Были включены лица в возрасте от 54 лет до 71 года с продолжительностью симптомов ОА в среднем 5 лет (4–7,7 года). Конечной точкой была боль в суставе, которая оценивалась на протяжении 6 мес при общей продолжительности исследований от 3 нед до 1 года. Авторы не выявили значи-

мых различий между ВМ ГНК и НМ ГНК, размер эффекта составлял $-0,27$ (95% ДИ от $-0,55$ до $0,01$), при этом отмечался высокий уровень гетерогенности ($I^2=88\%$; $p<0,001$). В 2 из 13 работ ($n=981$) применялся наиболее адекватный метод, при котором пациент не видел вводимый препарат. Шесть ($n=1486$) из 13 исследований были слепыми и 1 ($n=660$) — двойным слепым. При анализе в этих подгруппах различия в эффективности между НМ ГНК и ВМ ГНК также стремились к нулю, при этом гетерогенность достигала среднего уровня ($I^2=48-53\%$). При сравнении препаратов, помимо молекулярной массы, не выявлено влияния на их эффективность особенностей источника получения ГНК (птицы или бактериальный субстрат) или времени оценки после инъекции.

Поскольку в литературе к 2016 г. появились новые РКИ, Н. Zhao и соавт. [16] провели расширенный метаанализ с использованием новых данных. Кроме того, авторы отдельно проанализировали исследования, оценивающие эффективность в разные временные периоды после курса терапии, что не было учтено в предыдущем метаанализе S. Reichenbach и соавт. [15].

В исследование было включено 1290 пациентов (1332 коленных сустава), составивших группу ВМ ГНК, и 1526 пациентов (1573 коленных сустава) — группа НМ ГНК. При оценке влияния на боль авторы проанализировали 18 РКИ (2559 коленных суставов). В целом, без учета временных интервалов после инъекции, средневзвешенное различие (СВР) между группами сравнения не достигало уровня значимости и составляло $-2,67$ (95% ДИ от $-5,62$ до $0,29$). Различий также не выявлено при исключении 2 работ с однократным введением 6 мл ВМ ГНК (СВР= $-3,02$; 95% ДИ от $-6,15$ до $0,11$; $Z=1,89$; $p=0,06$) и при сравнении этих 2 исследований с результатами, полученными при использовании НМ ГНК (СВР= $1,62$; 95% ДИ от $-1,72$ до $4,97$; $Z=0,95$; $p=0,34$). При сравнении ВМ ГНК и НМ ГНК по влиянию на боль в зависимости от времени оценки оказалось, что на протяжении 1 мес и через 4–12 мес после курса терапии различия между группами также были незначимыми. Однако при оценке исходов через 2–3 мес эффект ВМ ГНК был несколько выше ($I^2=88\%$; $Z=2,29$; $p=0,02$). Для уменьшения гетерогенности авторы исключили 3 исследования с наиболее высокими показателями в пользу ВМ ГНК ($I^2=51\%$, $p=0,06$), но, тем не менее, результаты по-прежнему оставались значимыми в пользу ВМ ГНК (СВР= $-0,73$; 95% ДИ от $-1,38$ до $-0,08$; $Z=2,19$; $p=0,03$).

Таким образом, эффективность НМ ГНК и ВМ ГНК была различной в зависимости от времени, прошедшего после инъекции. В период до 1 мес авторы не выявили значимых различий между группами, однако через 2–3 мес эффект был несколько выше при использовании ВМ ГНК. При дальнейшем наблюдении в течение 4 мес и более НМ ГНК и ВМ ГНК оказывали одинаковое действие на боль.

При оценке влияния на функциональную активность оказалось, что в 4 РКИ отмечался лучший эффект ВМ ГНК, в 2 — НМ ГНК и в 14 различия не выявлены.

Итак, в настоящее время нет убедительных данных о преимуществе использования какого-либо препарата ГНК или гиалана при симптоматической терапии ОА коленных суставов. Вопрос о различии в риске НЯ также остается открытым и требует дальнейших исследований.

Нежелательные явления при использовании препаратов гиалуроновой кислоты

Локальные реакции (ЛР) после в/с введения ГНК обычно бывают слабыми и транзиторными. В единичных случаях они могут проявляться сильной болью, припухлостью и/или выпотом в суставе. А. Lussier и соавт. [17] провели ретроспективное исследование пациентов (n=336) с ОА коленных суставов, получивших терапию ВМ ГНК (1537 инъекций) в 5 канадских клиниках. ЛР возникли у 28 пациентов (32 коленных сустава), что составило 2,7% всех инъекций. Ни у одного пациента не зафиксировано системных реакций. ЛР сопровождалась болезненностью сустава, припухлостью и носили слабовыраженный и переходящий характер. Из всех НЯ только 72% рассматривались как связанные с терапией ВМ ГНК. На частоту возникновения ЛР большое влияние оказывала техника проведения инъекции: ЛР возникали в 52% случаев при медиальном доступе и слегка согнутом коленном суставе, в 2,4% — при медиальном доступе и выпрямленной конечности и в 1,5% — при латеральном доступе и выпрямленной конечности. В 69% случаев, несмотря на появление ЛР, пациенты отмечали положительный эффект терапии.

Считается, что частота ЛР несколько выше при использовании ВМ ГНК. В метаанализе S. Reichenbach и соавт. [15] оценивались ЛР после введения ГНК (болезненность, припухлость и повышение локальной температуры в период от 24 до 72 ч, а также наличие выпота). Отмечено, что в группе терапии ВМ ГНК имел место повышенный риск развития

таких реакций: любых НЯ (ОР 1,91; 95% ДИ 1,04–3,49; $I^2=28\%$, результаты 6 РКИ), ЛР (ОР 2,04; 95% ДИ 1,18–3,53; $I^2=0\%$, результаты 3 РКИ), суставного выпота (ОР 2,40; 95% ДИ 1,21–4,76; $I^2=36\%$, результаты 2 РКИ); количество пациентов, находящихся на терапии ВМ ГНК, у которых возникнет хотя бы одно НЯ, составило 14. Однако в других работах различия по такому показателю, как развитие НЯ, между НМ ГНК и ВМ ГНК не обнаружены. В метаанализе Н. Zhao и соавт. [16] при оценке риска возникновения НЯ в группе ВМ ГНК он был отмечен в 14,7% (134/909) случаев, а в группе ГНК — в 11,6% (129/1116). При сравнении риска возникновения НЯ значимых различий между группами не выявлено ($Z=1,48$; $p=0,14$).

Очень редко могут наблюдаться ЛР, сопровождающиеся выраженной болью и припухлостью сустава, напоминающие острые микрокристаллические артриты. Обычно такие ЛР возникают в первые часы после инъекции и требуют проведения дифференциальной диагностики с использованием анализа синовиальной жидкости на кристаллы и инфекцию. На фоне симптоматической терапии НПВП, а в некоторых случаях и при в/с введении ГК они купируются в течение недели [18].

Таким образом, препараты ГНК эффективно уменьшают боль, скованность, улучшают функциональные показатели у пациентов с ОА. Риск ЛР при использовании ВМ ГНК может несколько повышаться, однако соблюдение всех правил проведения в/с инъекций существенно его снижает и делает таким же, как при использовании НМ ГНК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lane NE, Brandt K, Hawker G, et al. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 May;19(5):478–82. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.013. Epub 2011 Mar 23.
2. Насонова ВА. Проблема остеоартроза в начале XXI века. Consilium Medicum. 2000;2(6):61–4. [Nasonova VA. The problem of osteoarthritis in the early twenty-first century. *Consilium Medicum*. 2000;2(6):61–4. (In Russ.)]
3. Галушко ЕА. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва; 2011. 47 с. [Galushko EA. Medical and social importance of rheumatic diseases. Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 2011. 47 p.]
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Espallargues M, Pons JM. Efficacy and safety of viscosupplementation with Hylan G-F 20 for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2003 Winter;19(1):41–56.
8. Pai SK, Allgar V, Giannoudis PV. Are intra-articular injections of Hylan G-F 20 efficacious in painful osteoarthritis of the knee? A systematic review & meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2014 Aug;68(8):1041–7. doi: 10.1111/ijcp.12430. Epub 2014 May 5.
9. Migliore A, Bizzi E, Herrero-Beaumont J, et al. The discrepancy between recommendations and clinical practice for viscosupplementation in osteoarthritis: mind the gap! *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Apr;19(7):1124–9.
10. Petrella RJ, Wakeford C. Pain relief and improved physical function in knee osteoarthritis patients receiving ongoing hylan G-F 20, a high-molecular-weight hyaluronan, versus other treatment options: data from a large real-world longitudinal cohort in Canada. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Oct 15;9:5633–40. doi: 10.2147/DDDT.S88473. eCollection 2015.
11. 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.
12. Waddell D. Viscosupplementation: Evidence for a Mechanism of Action. Paper Presented at: Annual Meeting of the Academy of Orthopedic Surgeons; March 10–14. San Francisco; 2004.
13. Waddell DD, Marino AA. Chronic knee effusions in patients with advanced osteoarthritis: implications for functional outcome of viscosupplementation. *J Knee Surg*. 2007 Jul;20(3):181–4.
14. 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. doi: 10.1055/s-0034-1376328. Epub 2014 May 7.
15. Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, et al. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 15;57(8):1410–8.
16. Zhao H, Liu H, Liang X, et al. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2016 Oct;30(5):387–96.
17. Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, et al. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol*. 1996 Sep;23(9):1579–85.
18. Conrozier T, Chevalier X. Long-term experience with hylan GF-20 in the treatment of knee osteoarthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Jul;9(10):1797–804. doi: 10.1517/14656566.9.10.1797.

Поступила 10.11.2016

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