

# Оценка эффективности, переносимости и безопасности внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты у больных с остеоартритом коленных суставов

Аникин С.Г., Кашеварова Н.Г., Короткова Т.А., Шарапова Е.П., Алексеева Л.И.  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

**Цель исследования** — оценить эффективность, переносимость и безопасность внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты (гиалуром) у больных с остеоартритом (ОА) коленных суставов.

**Пациенты и методы.** В 6-месячном проспективном исследовании приняли участие 20 женщин 45–75 лет ( $61 \pm 7$  лет) с первичным ОА коленных суставов II (85%) и III (15%) рентгенологических стадий по Kellgren—Lawrence, нуждающихся в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Длительность заболевания достигала в среднем  $6,6 \pm 2,4$  года. Средний индекс массы тела —  $33 \pm 5$  кг/м<sup>2</sup>.

Проводилось внутрисуставное введение гиалурома, курс составлял 3 инъекции с интервалом в 1 нед, последующее наблюдение осуществлялось на протяжении 6 мес. Все участники завершили исследование.

**Результаты.** У большинства пациентов (75%) эффект развивался в течение первого месяца. Выявлено значимое снижение суммарного индекса WOMAC — через 1 мес в среднем на 29%, через 3 и 6 мес на 27% ( $p < 0,01$ ); боли — через 1 мес на 35%, через 3 мес на 32% и через 6 мес на 36% ( $p < 0,01$ ); скованности — на 37, 38 и 39% ( $p < 0,01$ ); функциональной недостаточности — на 29, 25 и 23% соответственно ( $p < 0,01$ ). Эффект терапии у большинства пациентов (80%) сохранялся на протяжении всего периода наблюдения, к 6-му месяцу только 10% больных продолжали принимать НПВП с прежней частотой, 60% использовали их по требованию, 30% не нуждались в терапии НПВП.

За период наблюдения не выявлено нежелательных реакций, связанных с проводимой терапией.

**Выводы.** Гиалуром обладает значимым симптоматическим эффектом и хорошей переносимостью при ОА коленных суставов.

**Ключевые слова:** остеоартрит; гиалуроновая кислота; внутрисуставное введение.

**Контакты:** Сергей Германович Аникин; [artos2000@yandex.ru](mailto:artos2000@yandex.ru)

**Для ссылки:** Аникин СГ, Кашеварова НГ, Короткова ТА и др. Оценка эффективности, переносимости и безопасности внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты у больных с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2017;11(3):58–63.

## *Evaluation of the efficacy, tolerability, and safety of intra-articular hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis*

*Anikin S.G., Kashevarova N.G., Korotkova T.A., Sharapova E.P., Alekseeva L.I.*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia*

*34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

**Objective:** to evaluate the efficacy, tolerability, and safety of intra-articular hyaluronic acid (hyalurom) in patients with knee osteoarthritis (OA).

**Patients and methods.** A 6-month prospective trial enrolled 20 women aged 45–75 years ( $61 \pm 7$  years) with primary knee OA of Kellgren—Lawrence grades II (85%) and III (15%) who needed nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The disease duration averaged  $6.6 \pm 2.4$  years. The mean body mass index was  $33 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup>.

Intra-articular administration of hyalurom was made; its cycle included 3 injections at a 1-week interval; a further follow-up was performed during 6 months. All the participants completed the trial.

**Results.** In the first month of therapy, its effect was developed in the majority (75%) of the patients. There was a substantial reduction in total WOMAC scores by an average of 29% at 1 month, by 27% at 3 and 6 months ( $p < 0.01$ ); pain by 35% at 1 month, by 32% at 3 months, and by 36% at 6 months ( $p < 0.01$ ); stiffness, by 37, 38, and 39% ( $p < 0.01$ ); and functional failure by 29, 25, and 23%, respectively ( $p < 0.01$ ). The effect of therapy in most (80%) patients persisted throughout the follow-up period; only 10% of patients continued to take NSAIDs with the same frequency at 6 months; 60% used them on-demand, and 30% did not need NSAID therapy.

No adverse reactions associated with the therapy performed were detected during the follow-up period.

**Conclusion.** Hyalurom has a significant symptomatic effect and a good tolerability in the treatment of knee OA.

**Keywords:** osteoarthritis; hyaluronic acid; intra-articular administration.

**Contact:** Sergei Germanovich Anikin; [artos2000@yandex.ru](mailto:artos2000@yandex.ru)

**For reference:** Anikin SG, Kashevarova NG, Korotkova TA, et al. Evaluation of the efficacy, tolerability, and safety of intra-articular hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):58–63.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-58-63>

Остеоартрит (ОА) – заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, которые возникают при макро- и микроповреждениях, при этом активируются ненормальные адаптивные процессы, включая провоспалительные реакции иммунной системы, костного ремоделирования и образования остеофицитов [1].

Основными клиническими проявлениями ОА являются боль, преимущественно механического и стартового характера, умеренно выраженная непродолжительная скованность в пораженном суставе и снижение функциональной активности, поэтому лечение ОА направлено прежде всего на эти симптомы. В терапии ОА используется комплексный подход с учетом клинической картины, степени структурных изменений и сопутствующих заболеваний.

Для лечения ОА применяется широкий спектр фармакологических средств, среди которых важнейшее место занимают препараты для симптоматического лечения ОА замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis, SYSADOA). К этой группе относится гиалуроновая кислота (ГНК), которая представляет собой крупные полисахаридные молекулы, состоящие из остатков D-глюкуроновой кислоты и D-N-ацетилглюкозамина, соединенные поочередно  $\beta$ -1,4- и  $\beta$ -1,3-гликозидными связями. ГНК используется в клинической практике длительное время [2]. Основным механизмом действия ГНК связан с активацией синтеза собственной, эндогенной, ГНК и улучшением механических свойств синовиальной жидкости [3]. Выявлены также анальгетические, противовоспалительные и, в определенной степени, хондропротективные свойства ГНК [4]. И хотя есть мнение о неэффективности ГНК при ОА [5, 6], в большинстве крупных исследований, систематических обзорах и метаанализах [7–12] продемонстрированы положительные результаты этого метода лечения. Так, в систематическом Кохрейновском обзоре [13] отмечено, что применение ГНК является эффективным методом лечения ОА коленных суставов, при ее использовании уменьшается боль и улучшаются такие показатели, как функциональная активность и общая оценка состояния пациента, при этом продолжительность эффекта может быть различной, в зависимости от препарата и времени наблюдения в исследовании.

Результаты этих многочисленных работ нашли отражение в международных и национальных рекомендациях по лечению ОА. В руководстве Американской коллегии ревматологов 2012 г. [14] рекомендуется в старших возрастных группах отдавать предпочтение локальной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и внутрисуставному (в/с) введению ГНК. В руководстве Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI) указано, что вопрос о применении ГНК решается совместно лечащим врачом и пациентом с учетом клинической картины, сопутствующих заболеваний, возможного риска терапии и предпочтений пациента [15]. В 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеоартроза и остеоартрита (ESCEO) представило алгоритм ведения пациентов с ОА коленных суставов [16]: предложено использовать в/с введение ГНК при ОА коленных суставов в случаях недостаточной эффективности начальной терапии парацетамолом, локальными НПВП и другими пре-

паратами замедленного симптоматического действия. В 2016 г. ESCEO опубликовало обновленные пошаговые рекомендации с учетом новых данных [17]. Авторы отметили эффективность и безопасность терапии ГНК, подтвержденные в крупных исследованиях с высоким уровнем доказательности. ГНК рекомендовано применять на втором этапе терапии при условии недостаточной эффективности предшествующего лечения.

**Цель исследования** – оценка эффективности, переносимости и безопасности в/с введения препарата ГНК<sup>1</sup>.

**Пациенты и методы.** В проспективное 6-месячное исследование было включено 20 женщин с диагнозом первичного ОА коленных суставов. Диагноз устанавливали на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов (АКР) 1986 г. [18].

**Критериями включения** были: возраст 45–75 лет, установленный диагноз первичного тибioфemorального ОА, боль при ходьбе >40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), II или III рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence, потребность в приеме НПВП длительностью не менее 30 дней за предшествующие 3 мес, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. **Критерии исключения:** вторичный гонартроз, внутрисуставное введение любых препаратов в течение 6 нед до начала исследования, прием пероральных симптоматических препаратов замедленного действия в течение 3 мес до начала исследования, диагностированные случаи хондрокальциноза, асептического некроза мыщелков бедренной и большеберцовой костей, хирургические вмешательства на коленном суставе, тяжелые сопутствующие заболевания: неконтролируемая артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия, сердечно-сосудистая недостаточность, сахарный диабет 1-го типа, тяжелые заболевания печени и почек, язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последнего месяца. В период наблюдения допускалось использование НПВП, которые пациенты принимали на момент включения в исследование. Не допускалось проведение любых внутрисуставных инъекций, в том числе глюкокортикоидов, а также применение других препаратов ГНК, физиотерапевтических процедур. Всего проведено 6 визитов, включая 3 еженедельных визита, во время которых вводили препарат, и 3 визита наблюдения: через 1, 3 и 6 мес после окончания курса терапии ГНК.

#### *Характеристика участников исследования*

В исследование включены женщины 45–75 лет, средний возраст составил  $61 \pm 7$  лет, рост –  $1,62 \pm 0,05$  м, масса тела –  $87 \pm 16$  кг, индекс массы тела (ИМТ) –  $33 \pm 5$  кг/м<sup>2</sup>. Длительность заболевания достигала в среднем  $6,6 \pm 2,4$  года. Выявляли самый болезненный сустав. На момент включения в исследование наиболее выраженная симптоматика отмечалась в правом коленном суставе (у 65% пациентов) по сравнению с левым (у 35%). У большинства больных (85%) была II стадия ОА, у 15% – III стадия (см. таблицу).

#### *Показатели эффективности*

Эффективность курсового лечения ГНК оценивали по динамике показателей индекса WOMAC (суммарно и отдельные параметры): боли, скованности и функциональной

<sup>1</sup>Гиалуром (Rompharm Company).

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

недостаточности (ФН). Определяли потребность в НПВП на протяжении исследования, использовали общую оценку эффекта терапии пациентом и врачом через 1, 3 и 6 мес после проведения курса инъекций.

*Показатели безопасности*

На всем протяжении исследования особое внимание уделяли возникновению нежелательных реакций (НР), их характеру и возможной связи с исследуемым препаратом.

*Терапия*

Всем пациентам проводилось в/с введение препарата ГНК (гиалуром), представляющего собой вязкоэластический 1,5% раствор натрия гиалуроната с молекулярной массой >2 400 000 Да объемом 2 мл. Всего выполнено 3 инъекции с интервалом в 1 нед. При необходимости купирования боли в коленных суставах больные могли продолжить терапию теми НПВП, которые принимали на момент включения в исследование, при этом назначение другого НПВП не допускалось.

Для статистической обработки полученного материала использовали программу Statistica 12. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. При распределении признаков, отличных от нормального, использовались медиана/мода, 25-й и 75-й процентиля. Нормальность распределения оценивали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Оценка изменений проводилась с помощью однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями и парного t-теста.

**Результаты.** Терапия гиалуромом была эффективна у большинства больных. Выявлено значимое улучшение как отдельных показателей: боль, скованность, ФН, так и суммарного индекса WOMAC (рис. 1).

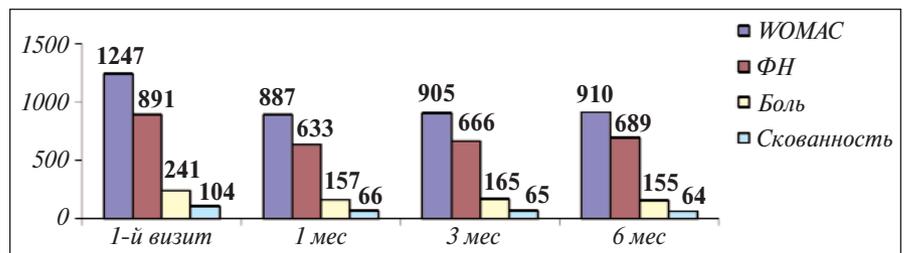
Показатели суммарного индекса WOMAC значимо уменьшались на протяжении всего 6-месячного наблюдения. Через 1 мес после введения гиалурома отмечалось снижение суммарного индекса WOMAC в среднем с  $1247 \pm 324$  до  $887 \pm 267$  мм (на 29%;  $p < 0,01$ ). Через 3 и 6 мес сохранялись значимо более низкие показатели:  $905 \pm 286$  и  $910 \pm 305$  мм соответственно, снижение составило 27% по сравнению с показателем на момент включения в исследование ( $p < 0,01$ ).

На фоне лечения препаратом ГНК отмечалось статистически значимое уменьшение боли по WOMAC. Через 1 мес после введения препарата зафиксировано уменьшение боли на 84 мм, или на 35% (95% доверительный интервал, ДИ – 56, 112;  $p < 0,01$ ), на 3-м месяце наблюдения – на 76 мм, или 32% (95% ДИ – 50, 103;  $p < 0,01$ ). Анальгетический эффект терапии сохранялся до окончания наблюдения. Через 6 мес показатель боли оставался значимо меньше – снижение на 86 мм, или 36% (95% ДИ – 49, 124;  $p < 0,01$ ).

Скованность в оцениваемом коленном суставе через 1 мес после окончания курса инъекций статистически зна-

*Характеристика больных, включенных в исследование*

Показатель	Мин.	Макс.	Среднее	SD
Возраст, годы	45	75	61	7
Рост, м	1,5	1,74	1,62	0,06
Масса тела, кг	62	129	87	16
ИМТ	25	49	33	5
Длительность заболевания, годы	6,6±2,4			
ОА коленного сустава, % больных:				
правого	65			
левого	35			
Рентгенологическая стадия, % больных:				
II	85			
III	15			



**Рис. 1.** Динамика показателей суммарного индекса WOMAC, боли, скованности и ФН (средние значения;  $p < 0,01$ )

чимо уменьшалась на 38 мм, или 37% (95% ДИ – 21, 54;  $p < 0,001$ ), через 3 мес – на 39 мм, или 38% (95% ДИ – 22, 55;  $p < 0,01$ ). Через 6 мес сохранялась значимо меньшая скованность – на 40 мм, или 39% (95% ДИ – 21, 59;  $p < 0,01$ ).

Через 1 мес после окончания курса введения препарата отмечалось статистически значимое улучшение функциональной активности – на 29% и снижение ФН в среднем на 258 мм (95% ДИ – 143, 312;  $p < 0,001$ ). К 3-му месяцу наблюдения улучшение функциональной активности составляло 25%, показатели ФН снизились на 225 мм (95% ДИ – 135, 315;  $p < 0,001$ ). Через 6 мес после введения препарата сохранялось значимое (хотя и несколько меньшее) улучшение функциональной активности – на 23%, или 202 мм (95% ДИ – 105, 299;  $p < 0,001$ ).

Все пациенты при включении в исследование принимали НПВП. При этом 70% использовали НПВП в течение большинства дней предшествующего месяца или каждый день. После проведения курса инъекций препаратом ГНК отмечалось снижение потребности в НПВП. Так, уже через 1 мес терапии 25% больных полностью прекратили их прием, 75% продолжили его, но меньшее число дней в месяц по сравнению с началом исследования. Через 3 мес от НПВП отказались 35% пациенток, 45% принимали их по требованию, и только 2% возвратились к прежнему режиму терапии НПВП. Через 6 мес после окончания курса терапии только 2 (10%) больные возобновили прием НПВП с прежней частотой, 60% принимали препараты по требованию и 30% по-прежнему не нуждались в них.

Оценка эффективности препарата пациентом проводилась через 1, 3 и 6 мес после курса терапии гиалуромом.

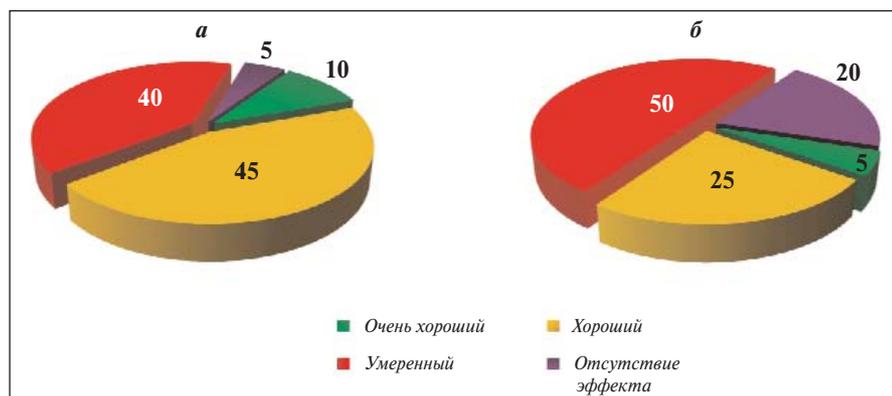


Рис. 2. Оценка эффективности терапии (в %) пациентом через 1 мес (а) и через 6 мес (б) после инъекции

У 75% больных, включенных в исследование, эффект развивался в течение первого месяца. Через 1 мес очень хороший эффект отметили 10% пациенток, хороший – 45%, умеренный – 40% и отсутствие эффекта – только 5%. Спустя 3 мес после завершения курса лечения очень хороший и хороший эффект наблюдался у 35% больных, умеренный – у 60%, не отметили эффекта только 5%. Через 6 мес, по субъективной оценке пациенток, хороший и очень хороший эффект сохранился у 30%, умеренный – у 50% и только в 4 (20%) случаях боль в суставе возобновилась с прежней интенсивностью (рис. 2).

Общая оценка состояния здоровья пациентом проводилась в начале и в конце исследования, спустя 6 мес. При анализе данных в целом выявлено значимое улучшение показателей общего состояния здоровья в среднем на 18%: с  $51 \pm 13$  мм в начале исследования до  $60 \pm 10$  мм спустя 6 мес ( $p=0,02$ ). Интересно, что у тех 4 больных, которые отмечали возобновление боли в суставе через полгода, показатели общего состояния здоровья значимо не менялись:  $61 \pm 9$  и  $63 \pm 6$  мм ( $p>0,01$ ).

#### Нежелательные реакции

Отмечались хорошая переносимость и безопасность в/с введения гиалурона. Так, на протяжении всего исследования не выявлено НР. Наблюдалась высокая комплаентность участников исследования, никто из них не выбыл из программы до ее окончания.

**Обсуждение.** ГНК относится к группе препаратов для симптоматического лечения ОА с медленным развитием эффекта. ГНК обладает широким спектром биологической активности и оказывает влияние на различные звенья патогенеза ОА. Опубликован ряд крупных исследований, систематических обзоров и метаанализов, в которых продемонстрирована эффективность терапии ГНК [7–12]. В одном из последних сетевых метаанализов R.R. Vannugi и соавт. [7] оценили относительную силу эффекта разных препаратов при первичном ОА коленных суставов. В исследование были включены РКИ, в которых сравнивались 2 и более препарата: ацетаминофен, диклофенак, ибупрофен, напроксен, целекоксиб, в/с введение глюкокортикоидов, в/с введение ГНК и плацебо; всего проанализировано 137 работ. Показано, что ГНК и другие препараты характеризовались значимо большим эффектом по сравнению с плацебо в отношении таких показателей, как боль, скованность и ФН.

Степень их влияния на боль, включая ГНК, достигала 0,63 (ДИ – 0,39–0,88), в то время как у ацетаминофена она была незначительной – 0,18. Согласно общепринятым положениям, эффект  $<0,2$  рассматривается как незначительный, 0,5 – как средний и  $>0,8$  – как выраженный. Авторы также отметили, что при оценке динамики ФН и скованности ГНК, как и большинство других анализируемых лекарственных средств, значимо превосходила по эффективности плацебо. В некоторых работах отмечено, что по эффективности ГНК может быть сопоставима с НПВП [8].

В нашем исследовании оценена эффективность среднемолекулярной ГНК (гиалуром) и, как и в большинстве опубликованных работ, применение препарата сопровождалось значимым уменьшением боли, скованности, ФН и суммарного индекса WOMAC. Улучшение этих показателей к 6-му месяцу наблюдения достигало 36, 39, 23 и 27% соответственно. При включении в исследование одним из критериев была потребность в приеме НПВП. Спустя 1 мес после курсового лечения ГНК все пациентки или прекратили прием НПВП, или продолжили принимать их, но меньшее число дней в месяц по сравнению с началом исследования. Снижение потребности в НПВП отмечалось до конца наблюдения. К 6-му месяцу 30% больных не нуждались в НПВП и 60% использовали их по требованию, и только 2 пациентки возобновили прием НПВП с прежней частотой.

В целом при общей оценке эффективности лечения препаратом ГНК результат сохранялся до 6 мес у 80% больных: 35% отмечали хороший и очень хороший эффект, 50% – умеренный. И только у 4 (20%) больных к 6-му месяцу наблюдения возобновились боль в суставе и функциональные ограничения. Аналогичные данные были получены при изучении и других препаратов ГНК [19]: через полгода после курса терапии до 20% пациентов отмечали уменьшение эффекта ГНК до первоначального (на момент включения в исследование) уровня. Мы выявили значимое улучшение (в среднем на 18%) показателей общего состояния здоровья.

Полный эффект ГНК развивается не сразу, а спустя некоторое время. Динамика уменьшения боли была продемонстрирована в метаанализе ( $n=7545$ ) R.R. Vannugi и соавт. [12]. Эффект ГНК наступал в среднем к 4-й неделе после введения препарата, достигал максимального значения на 8-й неделе и постепенно уменьшался к 24-й неделе наблюдения. В нашей работе большинство пациенток (75%) тоже отмечали развитие эффекта терапии в течение месяца после проведения курса инъекций. Эффективность терапии ГНК зависит от ряда причин. По мнению некоторых авторов, в целом более выраженный эффект ГНК отмечается у пациентов с более интенсивной болью и II или III рентгенологической стадией ОА [20, 21]. У 4 наших больных, у которых через 6 мес после лечения эффект отсутствовал, уровень первоначальной боли был ниже, чем у остальных пациенток, а ИМТ выше, хотя и недостоверно. Возможно, это и определило нарастание боли к концу исследования. Влияние избыточной массы тела на клинические проявления ОА хорошо известно, однако вопрос влияния ожирения на эффек-

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

тивность терапии ГНК требует дальнейшего изучения. Повысить результативность лечения в некоторых случаях может точность инъекции, которая достигается с помощью методов инструментальной визуализации. В нашей работе инъекция гиалурона проводилась в «сухой» сустав, т. е. у всех пациентов, включенных в исследование, не было выпота в суставе. Мы не использовали дополнительные методы визуализации при инъекциях в коленный сустав, поскольку обычно их проведение не представляет особой трудности.

В/с введение ГНК крайне редко сопровождается серьезными НР. В ретроспективном исследовании A. Lussier и соавт. [21] при оценке 1537 инъекций была выявлена незначительная частота НР (2,7%). Ни в одном случае не отмечено системных реакций. В редких наблюдениях, при возникновении синовита, сопровождающегося выраженной болью, выпотом в суставе и отеком мягких тканей, необходимо проведение дифференциальной диагностики с использованием анализа синовиальной жидкости на кристаллы и

инфекцию. При исключении этих причин назначают симптоматическую терапию НПВП и в некоторых случаях – в/с введение глюкокортикоидов. Обычно такие реакции купируются в пределах недели [22].

Мы не отметили НР, связанных с терапией гиалуромом. Высокая комплаентность (за весь период наблюдения никто из участников не выбыл из исследования) отчасти тоже была связана с хорошей переносимостью лечения. В целом правильное проведение инъекции препарата ГНК с учетом всех необходимых требований существенно снижает риск любых НР.

**Выводы.** Таким образом, гиалуром, представляющий собой 1,5% раствор гиалуроната натрия с молекулярной массой около 2 400 000 Да, обладает значимым симптоматическим эффектом: уменьшает боль, скованность и улучшает функциональные показатели при ОА коленных суставов. Выявлены хорошая переносимость препарата и высокая приверженность пациентов лечению.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- 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.
- 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: 10.14412/1995-4484-2013-1257
- 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.
- Balazs E. The physical properties of synovial fluid and the specific role of hyaluronic acid. In: Helfet AJ, editor. *Disorders of the Knee*. Philadelphia: J B Lippincott; 1982. P. 61–74.
- 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.
- Pai SK, Allgar V, Giannoudis PV. Are intra-articular injections of Hyalan 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.
- 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.
- 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.
- Colen S, van den Bekerom MP, Mulier M, Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *BioDrugs*. 2012 Aug 1;26(4):257-68. doi: 10.2165/11632580-000000000-00000.
- Bruyere O, Burllet N, Delmas PD, et al. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Dec 16;9:165. doi: 10.1186/1471-2474-9-165.
- Divine JG, Zazulak BT, Hewett TE. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Feb;455:113-22.
- Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis — meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Jun;19(6):611-9. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014. Epub 2011 Apr 9.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Насонов ЕЛ, редактор. Клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 329 с. [Nasonov EL, editor. *Klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 329 p.]
- Аникин СГ, Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности гиалуроновой кислоты у пациентов с остеоартрозом коленных суставов. *Лечащий врач*. 2014;(12):92-5. [Anikin SG, Alekseeva LI, Zaitseva EM, et al.

Study of the efficacy, tolerability and safety of hyaluronic acid in patients with osteoarthritis of the knee joints. *Lechashchii vrach*. 2014; (12):92-5. (In Russ.)].  
20. Karlsson J, Sjogren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis.

A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Nov;41(11):1240-8.  
21. 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.  
22. 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 7.07.2017

Исследование проведено при поддержке Rompharm Company. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.