

Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом

Стребкова Е.А., Алексеева Л.И.

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

Остеоартрит (ОА) — самое распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата, характеризующееся постоянной болью, нарушением функции сустава и ранней потерей трудоспособности. В настоящее время встречаемость ОА выросла и, по данным НИИР им. В.А. Насоновой, составляет около 13%, что в 5 раз превышает показатели официальной статистики. Основные цели лечения ОА — уменьшение боли, улучшение функционального состояния сустава, предотвращение развития деформации сустава, улучшение качества жизни пациентов, а также минимизация побочных эффектов фармакотерапии. Препараты гиалуроновой кислоты (ГНК), предназначенные для внутрисуставного введения, долгое время используются как «протез» синовиальной жидкости, однако в недавно опубликованных работах представлены новые данные о механизмах их действия и роли в лечении больных ОА. В многочисленных метаанализах показано, что терапия ГНК по переносимости существенно не отличается от плацебо, обеспечивая при этом значимое уменьшение боли и улучшение функции сустава.

Обзор посвящен некоторым вопросам применения препаратов ГНК для внутрисуставного введения у пациентов с ОА, механизмам действия ГНК, проблемам выбора препарата в зависимости от источника получения, молекулярной массы, методики введения и эффективности терапии по сравнению с другими препаратами.

Ключевые слова: остеоартрит; гиалуроновая кислота; уменьшение боли; внутрисуставные инъекции.

Контакты: Екатерина Александровна Стребкова; ekaterinazlepko@gmail.com

Для ссылки: Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом. Современная ревматология. 2019;13(2):96–104.

Efficiency of intra-articular hyaluronic acid therapy in patients with osteoarthritis

Strebkova E.A., Alekseeva L.I.

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

Osteoarthritis (OA) is the most common disease of the musculoskeletal system, which is characterized by persistent pain, joint dysfunction, and early disability. The incidence of OA has now increased, and, according to the data obtained by the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, amounts to about 13%, which is 5 times higher than official statistics. The major goals of OA treatment are aimed at reducing pain, improving the functional state of the joint, preventing the development of joint deformity, improving the quality of life of patients, and minimizing the side effects of pharmacotherapy. Intra-articular hyaluronic acid (HA) injections have been long used as a synovial fluid prosthesis; however, recently published studies have provided new data on the mechanisms of action of these drugs and the role of this method in the treatment of patients with OA. Numerous meta-analyses have shown that HA therapy does not substantially differ from placebo in tolerance, thereby ensuring significantly reduced pain and improved joint function.

This review deals with some issues of intra-articular HA administration in patients with OA, with the mechanisms of action of HA preparations, with the problems of choosing a drug according to its source, molecular weight, administration methods, and the efficiency of the therapy compared to other drugs.

Keywords: osteoarthritis; hyaluronic acid; pain reduction; intraarticular injections.

Contact: Ekaterina Aleksandrovna Strebkova; ekaterinazlepko@gmail.com

For reference: Strebkova EA, Alekseeva LI. Efficiency of intra-articular hyaluronic acid therapy in patients with osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(2):96–104.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-96-104

Остеоартрит (ОА) — наиболее часто встречающееся заболевание суставов, которое характеризуется хронической болью и нарушением функции суставов. Согласно современным представлениям, ОА — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхонд-

ральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц. Распространенность ОА в мире постоянно увеличивается, что связано с увеличением продолжительности жизни, старением населения и «эпидемией» ожирения [1].

Для замедления прогрессирования заболевания применяются консервативные и хирургические методы. Согласно современным рекомендациям зарубежных обществ по изу-

Таблица 1. *Российские и международные рекомендации по применению внутрисуставного введения препаратов ГНК в терапии ОА*

Общество	Рекомендации по внутрисуставному введению ГНК
ESCEO, 2014	Рекомендуется при неэффективности НПВП
EULAR, 2003	Доказана эффективность. Ограничение: стоимость
ACR, 2012	Не рекомендуется как первый шаг терапии. Рекомендуется условно при неэффективности других методов терапии
OARSI, 2014	Неопределенная рекомендация. Возможно применение при ОА коленного сустава после оценки всех рисков. Не рекомендуется при поражении нескольких групп суставов
APP, 2017	Рекомендуется при неэффективности немедикаментозных методов и НПВП

чению ОА, а также российских экспертов в этой области, лечение ОА включает в себя использование нефармакологических методов (лечебная физкультура, ортопедические пособия, физиотерапия) и лекарственных препаратов, таких как парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), симптоматические медленно действующие препараты (Symptomatic Slow-acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), и внутрисуставное введение лекарственных средств [1, 2].

В последние годы общества по изучению ОА предложены различные рекомендации по ведению больных ОА, предусматривающие и применение препаратов гиалуроновой кислоты (ГНК; табл. 1), однако место этих препаратов в лечении ОА до сих пор четко не определено. Европейское общество по изучению клинических и экономических аспектов ОА и остеопороза (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) разработало пошаговый алгоритм терапии ОА, в соответствии с которым препараты ГНК используются в тех случаях, когда симптомы ОА сохраняются, несмотря на применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП; уровень доказательности 1B) [2]. Европейская противоревматическая лига (European League Against Rheumatism, EULAR) рекомендует препараты ГНК для лечения ОА на основании их эффективности в отношении уменьшения боли и улучшения функции сустава (уровень доказательности 1B) [3]. Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) предлагает назначать препараты ГНК при неэффективности других методов лечения у пациентов с сохраняющимися клиническими проявлениями ОА [4]. Международное общество по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) рекомендацию по применению препаратов ГНК для лечения ОА обозначает как «неопределенную» и предлагает использовать их после оценки всех рисков, коморбидных заболеваний, фенотипа ОА, его локализации и предпочтений пациента [5]. Ассоциация ревматологов России (АРР) считает, что внутрисуставные инъекции ГНК должны применяться при неэффективности предшествующей немедикаментозной терапии и НПВП [1].

Таким образом, по мнению большинства экспертов, лечение ОА препаратами ГНК должно основываться на принципах персонализированной медицины, т. е. учитывать данные анамнеза, клинической картины, фенотипа ОА, все риски терапии у конкретного пациента, а также его предпочтения.

Механизм действия ГНК

ГНК представляет собой компонент синовиальной жидкости и хрящевой матрицы. Это высокомолекулярное соединение, молекула которого состоит из чередующихся остатков N-ацетил-d-глюкозамина и d-глюкуроновой кислоты, соединенных β -1,4- и β -1,3-гликозидными связями. Природная ГНК имеет молекулярную массу от 5000 до 20 000 000 Да. Средняя молекулярная масса ГНК у человека составляет 3 140 000 Да. Основная функция ГНК, содержащейся в синовиальной жидкости, — улучшение скольжения суставных поверхностей, а также участие в регуляции клеточной активности и связывании белков. По мере прогрессирования ОА снижается молекулярная масса эндогенной ГНК (2700–4500 кДа), и, как следствие, уменьшаются механические и вязкоупругие свойства синовиальной жидкости в пораженном суставе [6], поэтому введение экзогенной ГНК при ОА вполне обоснованно, тем более что механизм ее действия достаточно многогранен (рис. 1).



Рис. 1. Механизм действия ГНК

Многочисленные исследования, проведенные за последние 20 лет, доказали хондропротективный эффект препаратов ГНК при ОА. Было показано, что терапия ГНК

снижает апоптоз хондроцитов, одновременно увеличивая их пролиферацию. Связываясь с рецептором CD44 на поверхности хондроцитов, ГНК ингибирует экспрессию интерлейкина (ИЛ) 1 β , что приводит к снижению количества матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, 2, 3, 9, 13. Это свойство ГНК описано при исследовании культуры нормальных и пораженных ОА эксплантов хрящей, предварительно инкубированных в присутствии ИЛ1 β [7]. Суставной хрящ обрабатывали ГНК с молекулярной массой 800 кДа, после чего оценивали секрецию ММП, индуцированную ИЛ1 β . Авторы отметили значительное подавление секреции ММП 1, 3 и 13 в нормальной и пораженной ОА культурах хряща. В более поздних работах продемонстрировано, что в результате связывания ГНК с рецепторами CD44 хондроцитов снижается экспрессия ADAMTS, которые участвуют в расщеплении структурных элементов хрящевого матрикса [6]. Известно, что синтез оксида азота (NO), увеличивая апоптоз хондроцитов, приводит к дегенерации хряща. ГНК снижает окислительный стресс, индуцированный ИЛ1 β , ингибируя образование NO в синовиальной оболочке [8]. Более того, связывание молекул ГНК с CD44 вызывает уменьшение выработки простагландина E $_2$ [9], что тоже способствует снижению апоптоза хондроцитов.

Синтез структурных компонентов матрикса хряща. В эксперименте продемонстрировано, что ГНК влияет на синтез протеогликанов и гликозаминогликанов. Известно, что по мере прогрессирования ОА в хряще снижается концентрация протеогликанов и гликозаминогликанов, введение ГНК стимулирует синтез протеогликанов, сдерживая прогрессирование ОА [10]. При ОА лечение препаратами ГНК подавляло деградацию агрекана, основного протеогликана суставного хряща, и увеличивало синтез эндогенных белков, в том числе гликозаминогликанов [11].

Противовоспалительный эффект. Противовоспалительное действие ГНК в результате связывания с рецепторами CD44 на поверхности хондроцитов проявляется снижением секреции ИЛ1 β — провоспалительного цитокина, что, в свою очередь, уменьшает выработку ММП [12]. Высокомолекулярная ГНК способна подавлять синтез и других провоспалительных медиаторов (фактора некроза опухоли α , ИЛ1 β , ИЛ17, ММП13 и NO) посредством связывания с толл-подобными рецепторами (ТЛР2 и 4) [13].

Механический эффект. ГНК улучшает смазочные свойства синовиальной жидкости, благодаря вязкой природе снижает трение суставных поверхностей, способствуя уменьшению дегенерации хряща. ГНК дополнительно защищает капсулу сустава, улучшая амортизацию, вследствие чего уменьшаются давление и вибрация в суставе, приводящие к деградации хондроцитов. При ОА снижаются концентрация и средняя молекулярная масса эндогенной ГНК, вязкоэластические свойства синовиальной жидкости, что становится причиной более выраженного трения суставных поверхностей, чем у здоровых людей [14].

Влияние на субхондральную кость. Ранее показано, что при ОА взаимодействие между остеобластами субхондральной кости и хондроцитами суставного хряща повышает экспрессию ADAMTS4/5 и ММП1, 2, 3, 8, 9, 13, что приводит к развитию воспаления и прогрессированию ОА [15]. ГНК, связываясь с рецепторами CD44 хондроцитов, способствует снижению синтеза ММП13 и ИЛ6, что предотвращает патологические изменения в субхондральной кости [16].

Действие на боль. Влияние ГНК на боль до сих пор обсуждается. В одном из исследований было высказано предположение, что анальгетический эффект ГНК опосредован ее взаимодействием с рецепторами и свободными нервными окончаниями синовиальной оболочки [17], в другой работе указано, что, возможно, при внутрисуставном введении этот эффект достигается в результате снижения чувствительности механосенсорных ионных каналов ноцицептивных нервных окончаний [18].

По современным данным, препараты ГНК оказывают многогранное действие на хрящ при ОА. Ранее препараты ГНК рассматривали только как «протез» синовиальной жидкости благодаря ее смазочным свойствам. Со временем было доказано, что ГНК на клеточном уровне, связываясь с хондроцитами, способствует подавлению действия различных провоспалительных медиаторов, ADAMTS, уменьшает окислительный стресс в клетках хряща при ОА, а также повышает синтез различных структур хрящевого матрикса, что ведет к замедлению прогрессирования заболевания.

Препараты ГНК

Препараты ГНК различаются по методу получения, молекулярной массе (низкая — 500 000–730 000 Да; средняя — 800 000–2 000 000 Да и высокая — 7 000 000 Да), молекулярной структуре (линейная, сшитая или иная), методу сшивания, концентрации (0,8–30 мг/мл), объему, который используется для однократного введения (0,5–6,0 мл).

Известны два метода получения ГНК: физико-химический (экстрагирование гиалуроната из тканей животного сырья) и микробный (на основе бактерий-продуцентов). В течение многих лет традиционным источником ГНК для внутрисуставного введения были петушиные гребни в силу доступности сырья и высокого содержания биополимера. Однако экономически более выгодным оказался метод микробного синтеза ГНК на основе бактериальных штаммов-продуцентов (non-animal stabilized hyaluronic acid, NASHA) [19]. Препарат ГНК NASHA обладает более стабильной структурой, имеет более прочную сшивку и более устойчив к деградации. В коленных суставах человека период полураспада ГНК NASHA составляет 4 нед [20]. Преимущество этого препарата перед препаратом ГНК животного происхождения продемонстрировано в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании CHASE, проведенном в Китае. В исследовании участвовали пациенты с ОА коленных суставов II–III стадии по Kellgren–Lawrence. 175 пациентов получили 1 инъекцию ГНК NASHA 3,0 мл исходно и фиктивные инъекции коленного сустава через 1, 2, 3 и 4 нед. Другим 174 пациентам были выполнены 5 внутрисуставных инъекций ГНК животного происхождения 2,5 мл в те же промежутки времени. Длительность исследования составила 26 нед. Через 18 и 26 нед терапии в обеих группах отмечались значимое уменьшение боли и скованности в коленном суставе, улучшение функции по опроснику WOMAC ($p < 0,05$). Число ответивших на терапию по критериям OMERACT–OARSI в группе ГНК NASHA через 18 нед составило 94,4%, через 26 нед — 93,8%, в группе ГНК животного происхождения — соответственно 92,4 и 93,7%. Основываясь на результатах этого исследования, авторы рекомендуют использовать однократную инъекцию ГНК NASHA вместо 5 инъекций ГНК животного происхождения [21], поскольку эффективность препаратов оказалась равной.

ОБЗОРЫ

В табл. 2 представлены различные препараты ГНК, зарегистрированные в Российской Федерации.

Эффективность внутрисуставной терапии препаратами ГНК при ОА коленных суставов

К настоящему времени накоплен достаточный опыт применения ГНК при ОА. Проведены многочисленные исследования, метаанализы исследований, а также метаанализы метаанализов, которые позволяют оценить эффективность данной терапии у пациентов с ОА. В этих работах продемонстрировано, что терапия ОА коленных суставов с помощью внутрисуставного введения гиалуроновых способствует уменьшению интенсивности боли и улучшению функции. В метаанализе R.R. Bannuru и соавт. [22] обобщаются результаты 49 исследований, в которых был доказан анальгетический эффект ГНК, который отмечался через 4, 8 и 24 нед после ее введения в коленный сустав. R.D. Altman и соавт. [23] наблюдали 433 пациентов с ОА коленных суставов, которые получили 3-недельные курсы 1% гиалуроната натрия. Через 26 нед отмечалось уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) на 3,5 мм. R. Leighton и соавт. [24] провели двойное слепое рандомизированное контролируемое испытание (РКИ), в котором 442 больным ОА однократно вводили ГНК NASHA. Через 39 и 52 нед наблюдалось значительное снижение уровня боли по WOMAC ($p < 0,001$).

В исследованиях, проведенных в России, также доказано позитивное влияние ГНК на боль и функцию коленных суставов. В проспективное 6-месячное исследование было включено 20 женщин с первичным ОА коленных суставов, которым выполняли 3 внутрисуставные инъекции препарата ГНК с интервалом 1 нед. Через 1 мес после 1-й инъекции зафиксированы статистически значимое улучшение показателей WOMAC, уменьшение боли в коленных суставах, которое сохранялось на протяжении всего наблюдения. Через 6 мес отмечено снижение потребности в НПВП, улучшение общей оценки состояния здоровья пациентов [25]. По данным российского многоцентрового 12-месячного исследования, у больных первичным ОА коленных и тазобедренных суставов однократное введение ГНК NASHA достоверно уменьшало боль, утреннюю скованность и улучшало функциональный статус на протяжении 12 мес [26]. В 12-месячном исследовании эффективности препарата ГНК (4-кратное применение 1 раз в неделю) у пациентов с ОА коленных суставов I–III стадии уже через 1 мес после начала терапии уменьшилась боль, улучшились показатели WOMAC, достигнутый результат сохранялся в течение всего наблюдения [27].

Таким образом, терапия ГНК достоверно улучшает клиническое течение ОА. Уже через 1 мес применения ГНК отмечаются уменьшение боли в коленных суставах, улучше-

Таблица 2. Препараты ГНК, зарегистрированные в Российской Федерации

Препарат	Источник получения	Молекулярная масса, Да
Низкая молекулярная масса		
Гиалган Фидия	Животного происхождения	500 000–730 000
Суплазин	Биоферментация	500 000–730 000
Средняя молекулярная масса		
Ферматрон	Биоферментация	1 000 000
Ферматрон плюс	Биоферментация	1 000 000
Ферматрон С	Биоферментация	1 000 000
Остенил	Биоферментация	1 200 000–1 400 000
Синокрот	Биоферментация	1 600 000
Виско плюс	Ферментация	2 000 000
Синокрот форте	Биоферментация	2 100 000
Гиалуром	Биоферментация	2 400 000
Гируан плюс	Биоферментация	3 000 000
Русвиск	Биоферментация	3 500 000
Высокая молекулярная масса		
Дьюралан с наличием перекрестных молекул	NASHA	Нет данных
Синвиск	Биоферментация	6 000 000–7 000 000

ние функциональной активности и общего состояния здоровья пациентов.

Оценка эффективности внутрисуставных инъекций ГНК по сравнению с плацебо, НПВП, глюкокортикоидами (ГК) у пациентов с ОА коленных суставов. Во многих исследованиях и метаанализах доказано существенное превосходство препаратов ГНК для внутрисуставного введения над плацебо. В метаанализе исследований, опубликованных в 1960–2014 гг., показано, что пациенты, получавшие препараты ГНК, на 15% чаще отвечали на терапию по критерию OMERACT–OARSI по сравнению пациентами, которым вводили плацебо ($p < 0,05$) [28]. K.D. Brandt [29] сравнивал эффективность и безопасность 3-недельного курса ГНК и физиологического раствора у 226 больных ОА коленных суставов. Через 25 нед в группе, получавшей ГНК, отмечено клиническое улучшение – уменьшение параметров индекса WOMAC по сравнению с группой контроля. В исследовании, проведенном в Швеции и включавшем 210 пациентов старше 60 лет с ОА коленных суставов, продемонстрированы хорошая эффективность, улучшение клинических параметров по индексу WOMAC и качества жизни через 26 нед после внутрисуставной инъекции высокомолекулярной ГНК по сравнению с плацебо [30].

Неоднозначные результаты получены при сравнительной оценке эффективности препаратов ГНК и НПВП. В метаанализе пяти исследований, выполненном R.R. Bannuru и соавт. [31], не выявлено статистически значимых различий в динамике боли, функции и скованности в группах

больных ОА коленных суставов, которые получали НПВП и препараты ГНК, через 4 и 12 нед после начала терапии. Необходимо подчеркнуть, что исследования, включенные в метаанализ, были непродолжительными, что могло повлиять на отсроченные результаты терапии. В другом сравнительном РКИ ($n=200$), проведенном в Японии, через 5 нед определена равнозначная эффективность (уменьшение боли и улучшение функции коленного сустава по японскому опроснику JCOM) у пациентов, которые получали 5-недельный курс внутрисуставных инъекций ГНК и ежедневно НПВП. Частота нежелательных реакций была ниже в группе ГНК ($p=0,026$) [32].

В метаанализе 137 исследований ($n=33\,243$) показано, что внутрисуставное введение ГНК превосходило по эффективности НПВП, внутрисуставные инъекции ГК, пероральный прием плацебо и внутрисуставные инъекции плацебо [33].

При сопоставлении эффективности ГНК и ГК получены неоднозначные результаты. По данным метаанализа R.R. Bannuru и соавт. [33], в который включено семь исследований, выполненных с 1987 по 2004 г., через 2 нед после выполнения внутрисуставных инъекций значимый эффект достигнут у пациентов, которым вводили ГК, через 4 нед эффективность ГК и ГНК была сопоставима. Через 8, 12 и 26 нед более благоприятные результаты наблюдались у пациентов, получавших препараты ГНК. В 12-недельном исследовании сравнивался эффект ГНК ($n=24$) и однократной инъекции триамцинолона ацетонида 10 мг/мл ($n=26$). Через 12 нед после лечения ГНК боль по ВАШ значительно уменьшилась по сравнению с исходным уровнем (с 54,9 до 44 мм; $p=0,0416$), а при использовании ГК в эти же сроки боль уменьшилась с 52,9 до 45,8 мм, однако это различие было статистически незначимым [34]. В недавно опубликованном метаанализе пяти исследований J. Ran и соавт. [35] продемонстрировали равнозначную эффективность внутрисуставной терапии метилпреднизолоном и препаратами ГНК в отношении боли, функции и скованности у пациентов с ОА коленных суставов через 4, 12 и 26 нед. S.H. Liu и соавт. [36] сравнивали эффективность внутрисуставных инъекций ГНК и ГК в течение 2 лет у 412 больных ОА коленных суставов, 77,2% из которых получали ГК, а 22,8% — ГНК. Через 2 года после начала терапии отмечено ухудшение показателей WOMAC как в группе ГК, так и в группе ГНК.

Таким образом, результаты метаанализов и исследований, включавших достаточно большую выборку пациентов, показывают значимую эффективность ГНК для лечения ОА по сравнению с плацебо. В большинстве исследований продемонстрирована большая эффективность ГНК по сравнению с ГК, преимущественно по отсроченным результатам. Эти данные позволяют предположить, что использование ГНК может быть более перспективным, чем применение ГК. В литературе достаточно скромно представлены работы, посвященные сравнению препаратов ГНК и НПВП, но использование ГНК может иметь преимущество перед НПВП у больных с высоким риском осложнений коморбидных заболеваний.

Сравнительная оценка эффективности препаратов ГНК с различной молекулярной массой при ОА коленных суставов. В большинстве клинических испытаний получены противоречивые данные об эффективности препаратов ГНК с различной молекулярной массой. В работе, проведенной в

Швейцарии, показано клинически значимое уменьшение боли в коленных суставах через 6 мес после внутрисуставного введения ГНК с разной (высокая, средняя и низкая) молекулярной массой. При этом различий в клиническом эффекте в зависимости от молекулярной массы ГНК не выявлено [37]. В другом клиническом испытании проанализирована эффективность 3 еженедельных инъекций ГНК со средней и низкой молекулярной массой у пациентов с ОА. Через 6 мес ГНК со средней молекулярной массой обеспечивала более существенное уменьшение боли по WOMAC, чем низкомолекулярная ГНК (на $22,9 \pm 1,4$ и $18,4 \pm 1,5$ мм соответственно; $p=0,021$). В группе ГНК со средней молекулярной массой было значительно больше пациентов, ответивших на терапию по критериям OARSI/OMERACT, по сравнению с группой, получавшей низкомолекулярную ГНК (соответственно 73 и 58%; $p=0,001$) [29].

В недавнем метаанализе 68 исследований препаратов ГНК для лечения ОА коленных суставов показано, что ГНК с молекулярной массой >3000 кДа более эффективна и безопасна по сравнению с препаратами с более низкой молекулярной массой [38].

Таким образом, в большинстве исследований продемонстрированы лучшие показатели эффективности и безопасности препаратов ГНК со средней и высокой молекулярной массой.

Продолжительность терапии и необходимость повторных курсов ГНК. Одной из основных обсуждаемых проблем терапии ГНК является продолжительность лечения и взаимосвязь с эффективностью. Долгосрочные эффекты терапии ГНК были изучены в многоцентровом исследовании AMELIA, в котором участвовали 306 пациентов. Исследователи продемонстрировали клиническую эффективность терапии ГНК при ОА коленных суставов в течение 40 мес. Больные были рандомизированы на две группы: в 1-й группе вводили препарат ГНК с молекулярной массой 900 000 Да 2,5 мл 1%, во 2-й — плацебо (2,5 мл физиологического раствора). Исследование состояло из четырех циклов лечения по 1 инъекции в неделю в течение 5 нед, период наблюдения — 6 мес после 1-го и 2-го циклов и 1 год после 3-го и 4-го циклов. В результате терапии большее число пациентов (54%), получавших ГНК, ответили на терапию по критериям OARSI, в то время как в группе плацебо таких пациентов был 31%. Количество ответивших на терапию увеличивалось после каждого цикла лечения [39]. В метаанализе восьми работ с одним повторным курсом лечения препаратом ГНК сообщалось о продолжающемся снижении боли после 2-го введения препарата. F. Benazzo и соавт. [40] в многоцентровом исследовании показали, что 2 инъекции ГНК с интервалом в 1 нед и повторное введение препарата через 6 мес обеспечивали значительное уменьшение боли по WOMAC ($p<0,001$) на 52-й неделе. В наблюдательном исследовании через 6 нед после двух 5-недельных курсов ГНК было отмечено значительное уменьшение боли у 67% пациентов [41]. D.D. Waddell и соавт. [42] исследовали эффективность ГНК при ОА коленных суставов. Пациентам с положительным эффектом терапии (уменьшение боли по ВАШ на 20 мм по сравнению с исходным уровнем) после 1-го курса лечения препарат вводили повторно в среднем через 20 мес после 1-й инъекции. Через 6 и 12 мес после 2-го курса терапии ГНК все показатели боли (ВАШ, WOMAC) значительно улучшились по сравнению с исходным уровнем.

ОБЗОРЫ

Таблица 3. Эффективность повторных курсов ГНК

Авторы	Дизайн	Тяжесть ОА (KI)	n	Продолжитель- ность, нед	Оценка боли	Результат
1 повторный курс ГНК						
R.D. Altman и соавт., 2011 [23]	РКИ	2, 3	219	26	WOMAC, ВАШ	Среднее снижение боли по ВАШ на 3,5 мм
F. Atamaz и соавт., 2006 [44]	РКИ	2, 3	40	52	ВАШ	Значимое снижение боли
F. Benazzo и соавт., 2016 [40]	Проспективное исследование	2, 3	49	52	WOMAC (боль)	Значимое снижение боли
R. Leighton и соавт., 2014 [24]	РКИ	2, 3	163	52	WOMAC (боль)	Снижение боли через 26 нед
S. Pal и соавт., 2014 [45]	Проспективное исследование	1, 2, 3	11	52	WOMAC (боль)	Значимое снижение боли
R.J. Petrella и C. Wakeford, 2015 [46]	Ретроспективное исследование	1, 2, 3, 4	1263	Неизвестна	ВАШ, тест 6-минутной ходьбы	Значимое снижение боли
V. Strand и соавт., 2016 [47]	РКИ	1, 2, 3	125	26	WOMAC (боль), ВАШ	Снижение боли через 26 нед
≥2 повторных курса ГНК						
M. Abate и соавт., 2017 [48]	Проспективное исследование	1, 2, 3	15	61 (3 повторных курса)	ВАШ, Lesquense, Index KOOS	Значимое снижение боли через 14 мес
F. Navarro-Sarabia и соавт., 2011 [39]	РКИ	2, 3	306	174 (3 повторных курса)	ВАШ	Значимое снижение боли через 40 мес по сравнению с плацебо
T. Pham и соавт., 2004 [49]	РКИ	1, 2, 3, 4	301	52 (2 повторных курса)	ВАШ, Lesquense	Значимое снижение боли
J.J. Scali, 1995 [50]	Проспективное исследование	Неизвестна	75	130 (4 повторных курса)	ВАШ	Значимое снижение боли

Оценка влияния терапии ГНК на долгосрочные результаты (необходимость эндопротезирования) проведена при ретроспективном анализе базы данных пациентов, которые подверглись эндопротезированию с 2007 по 2011 г., 7000 из них получали ГНК и 19 627 не получали этот препарат. Было показано, что каждый курс инъекций ГНК увеличивал время до проведения эндопротезирования. После 4 или более курсов внутрисуставного введения ГНК необходимость в эндопротезировании отодвигалась приблизительно на 2,2 года [43]. Эти данные свидетельствуют о позитивном влиянии терапии ГНК на прогрессирование ОА коленных суставов (табл. 3).

Комбинация ГНК и хондроитина сульфата (ХС). В настоящее время создаются препараты, содержащие ГНК и ХС. В эксперименте на животных было показано, что ГНК увеличивала скорость пролиферации хондроцитов в суставном хряще, однако, по-видимому, она не обладает способностью уменьшать дегенеративные процессы, в то время как ХС стимулирует метаболическую активность хондроцитов, что, вероятно, помогает уменьшить дегенеративные процессы. ХС является ингибитором внеклеточных протеаз, участвующих в метаболизме соединительной ткани, стимулирует продукцию протеогликана хондроцитами *in vitro*; ингибирует образование хрящевых цитокинов и апоптоз хондроцитов [51].

Клинические испытания подтвердили эффективность внутрисуставной терапии комбинированным препаратом. Так, в 3-месячном многоцентровом пилотном исследовании пациентов с ОА коленных суставов изучалась эффективность комбинации ГНК и ХС. Через 12 нед после начала наблюдения отмечалось значимое уменьшение боли в коленных суставах, число ответивших на лечение по критериям OARSI составило 55% через 2 нед и 68% через 12 нед [52]. В НИИР им. В.А. Насоновой проводилось многоцентровое исследование комбинации ХС и ГНК при ОА коленных суставов в течение 6 мес. В этом препарате использован оригинальный метод получения пространственно-сшитых полимеров: ХС выступает агентом сшивания молекул ГНК, что улучшает биосовместимость компонентов и увеличивает молекулярную массу до 3 000 000 Да, препарат вводится однократно.

В исследование было включено 79 пациентов в возрасте 40–75 лет из 6 субъектов Российской Федерации, с достоверным диагнозом ОА коленных суставов II–III стадии по Kellgren–Lawrence. Средний возраст пациентов составил $60,3 \pm 8,7$ года, средний индекс массы тела (ИМТ) — $29,2 \pm 4,7$ кг/м², средняя продолжительность болезни — 6 (3–10) лет. Результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов уже через 1 нед после внутрисуставного введения препарата статистически значимо уменьшилась

боль в коленных суставах при ходьбе. Больные хорошо переносили лечение. Дальнейшее значимое уменьшение боли наблюдалось на протяжении 3 мес наблюдения. Через 6 мес боль в коленных суставах не усиливалась. При анализе боли, скованности, функции по WOMAC и суммарного индекса WOMAC была выявлена такая же закономерность [53].

Безопасность. Инъекции ГНК относительно безопасны, и метаанализ различных препаратов ГНК для лечения ОА коленных суставов не обнаружил статистически значимых различий в безопасности в группах ГНК и контроля [54]. Сообщалось о псевдосептических реакциях в небольшом числе случаев, чаще встречающихся при шитых рецептурах с наибольшей молекулярной массой [55]. Другой метаанализ безопасности показал, что ГНК с высокой молекулярной массой, шитые рецептуры ГНК в два раза чаще вызывают локальные побочные реакции (относительный риск 1,91; 95% доверительный интервал 1,04–3,49) по сравнению с препаратами со средней и низкой молекулярной массой [56]. Таким образом, в большинстве исследований продемонстрирован хороший профиль безопасности препаратов ГНК.

Клиническая эффективность внутрисуставной терапии препаратами ГНК при ОА тазобедренных суставов

Первое сравнительное исследование, посвященное применению ГНК при ОА тазобедренных суставов, было выполнено Е. Qvistgaard и соавт. в 2006 г. [57]. В этом проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании принял участие 101 пациент с ОА тазобедренного сустава. Больные были разделены на три группы: в 1-й группе вводили ГНК, во 2-й группе — ГК, в 3-й группе — физиологический раствор. Выполняли 3 инъекции с интервалом в 14 дней под контролем УЗИ. Боль при ходьбе по ВАШ оценивалась исходно, через 14, 28, 90 дней. Через 2 нед в группе ГК зафиксировано значимое снижение интенсивности боли по сравнению с группой физиологического раствора. Значимых изменений у пациентов, получавших ГНК, не обнаружено. В другом двойном слепом РКИ у 42 пациентов с ОА тазобедренного сустава проводилось сравнение эффективности ГНК и анальгетика. Под контролем УЗИ пациентам 1-й группы вводили ГНК, пациентам 2-й группы — 2% раствор мепивакаина 4 мл. Через 6 мес значимо лучший эффект наблюдался в группе ГНК [58].

Таким образом, анализ данных литературы показал противоречивые результаты применения ГНК у пациентов с ОА тазобедренных суставов.

Клиническая эффективность внутрисуставной терапии препаратами ГНК при ОА суставов кистей

ОА суставов кистей — распространенное заболевание, сопровождающееся болью, функциональными нарушениями и ухудшением качества жизни. В исследовании, включавшем 33 женщин (средний возраст 62,6 года) с двусторонним ОА I запястно-пястных суставов, подтвержденным рентгенологически и клинически, оценивалась эффективность ГНК по сравнению с физиологическим раствором.

Каждой пациентке в I запястно-пястный сустав одной руки вводили препарат ГНК, в противоположный сустав — физиологический раствор. На 6-й и 24-й неделях оценивали уровень боли по ВАШ, функциональный индекс Dreiser. Обнаружено статистически значимое улучшение функции ($p=0,001$), уменьшение боли ($p=0,002$) на 24-й неделе в группе ГНК [59]. В другом РКИ у 40 женщин с ОА запястно-пястного сустава изучалась эффективность внутрисуставной терапии препаратами ГНК и ГК. Продемонстрировано аналогичное влияние ГНК на боль в суставе. 20 больных получили по 3 инъекции ГНК по 5 мг 1 раз в неделю и 20 — по 1 инъекции триампинолона. Уровень боли достоверно уменьшился в группе ГНК через 6 мес после начала терапии, в группе ГК — через 12 мес [60].

В исследовании В.Е. Heyworth и соавт. [61] 60 пациентов с ОА I запястно-пястного сустава были рандомизированы на три группы: в 1-й группе пациентам дважды с интервалом в 1 нед вводили препарат ГНК, во 2-й группе пациенты получали 1 инъекцию плацебо и через 1 нед — 1 инъекцию ГК, в 3-й группе — 2 инъекции плацебо за 1 нед. Через 2, 4, 12 и 26 нед оценивали боль по ВАШ и подвижность суставов. Пациенты всех трех групп сообщили об облегчении боли через 2 нед. Пациенты, получавшие ГК и плацебо, имели значительно меньшую боль на 4-й неделе по сравнению с исходным уровнем, но этот эффект исчез на 12-й неделе. Только препарат ГНК обеспечивал уменьшение боли по сравнению с исходным уровнем через 12 и 26 нед. Существенных различий в уровне боли между группами не было. Через 26 нед в группе ГНК отмечалось значимое уменьшение симптомов (68%), однако статистически значимых различий по сравнению с группой плацебо (47%) и ГК (58%) не выявлено. Поскольку проведенные исследования показывают противоречивые результаты, в новых рекомендациях EULAR-2018 по лечению ОА суставов кистей ГНК не включена в схему терапии [62].

Заключение

ОА — изнурительная болезнь, поражающая значительную часть населения. С увеличением продолжительности жизни и старением населения распространенность ОА возрастает, что требует разработки и применения различных лекарственных средств для его терапии. ГНК является одним из препаратов, способных влиять на симптомы и замедлять прогрессирование болезни. Ее доказанная эффективность объясняется разнообразными механизмами действия: анальгетическим, противовоспалительным и хондропротективным, смазочными свойствами. Вместе с тем постоянно проводятся исследования состава молекулы ГНК, ее молекулярной массы, комбинаций с другими лекарственными средствами, что позволит повысить эффективность препаратов ГНК. Дальнейшее изучение препаратов ГНК необходимо также для создания клинических рекомендаций по их персонализированному применению с учетом фенотипов ОА, индивидуальных характеристик пациента и его предпочтений.

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 240 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 240 p.]
2. 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.
3. Altman RD. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritis knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Oct 26;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z.
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. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSJ 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.
6. 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. doi: 10.1002/art.20004.
7. Koga H. Effects of hyaluronic acid on arthritic articular cartilage. *Connect Tissue Res*. 2012;53(1):48-93. doi: 10.3109/03008207.2011.637147.
8. 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; 59(7):519-530. doi: 10.1007/s00011-010-0156-x.
9. 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;63(8):691-701. doi: 10.1007/s00011-014-0742-4.
10. Williams J. The effects of hyaluronic acid on fibronectin fragment mediated cartilage chondrolysis in skeletally mature rabbits. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Jan;11(1):44-9. doi: 10.1053/joca.2002.0864.
11. Kobayashi K, Matsuzaka S, Yoshida Y, et al. The effects of intraarticularly injected sodium hyaluronate on levels of intact aggrecan and nitric oxide in the joint fluid of patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Jul;12(7):536-42. doi: 10.1016/j.joca.2004.03.005.
12. Sasaki A, Sasaki K, Kontinen YT, et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1 β -induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med*. 2004; 204(2):99-107. doi: 10.1620/tjem.204.99.
13. 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.bbdis.2011.06.006. Epub 2011 Jun 21.
14. Obara T, Mabuchi K, Iso T, Yamaguchi T. Increased friction of animal joints by experimental degeneration and recovery by addition of hyaluronic acid. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 1997 Jun;12(4):246-252. doi: 10.1016/S0268-0033(97)00004-1.
15. Prasadam I, Crawford R, Xiao Y. Aggravation of ADAMTS and matrix metalloproteinase production and role of ERK1/2 pathway in the interaction of osteoarthritic subchondral bone osteoblasts and articular cartilage chondrocytes – possible pathogenic role in osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2012; 39(3):621-634. doi: 10.3899/jrheum.110777.
16. Hiraoka N, Takahashi Y, Arai K, et al. Hyaluronan and intermittent hydrostatic pressure synergistically suppressed MMP-13 and IL-6 expressions in osteoblasts from OA subchondral bone. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(1):S97. doi: 10.1016/S1063-4584(09)60186-2.
17. 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;52(11): 817-822. doi: 10.1136/ard.52.11.817.
18. 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;99(3): 501-508. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00260-9.
19. Tashiro T. Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period. *Scientific World Journal*. 2012;2012:167928. doi: 10.1100/2012/167928. Epub 2012 Nov 20.
20. 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.
21. Zhang H, Zhang K, Zhang X, et al. Comparison of two hyaluronic acid formulations for safety and efficacy (CHASE) study in knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, 26-week non-inferiority trial comparing Durolane to Artz. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 10;17:51. doi: 10.1186/s13075-015-0557-x.
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.
23. Altman RD, Rosen JE, Bloch DA, Hatoum HT. Safety and efficacy of retreatment with a bioengineered hyaluronate for painful osteoarthritis of the knee: results of the open-label Extension Study of the FLEXX Trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Oct;19(10):1169-75. doi: 10.1016/j.joca.2011.07.001.
24. Leighton R, Akermark C, Therrien R, et al. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Jan;22(1): 17-25. doi: 10.1016/j.joca.2013.10.009.
25. 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. [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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-58-63
26. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Зайцева ЕМ и др. Результаты многоцентрового годичного исследования препарата дюролан. Эффективная фармакотерапия. 2011;(37):50-7. [Aleksееva LI, Sharapova EP, Zaitseva EM, et al. Results of a multicenter annual study of the drug duralan. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;(37):50-7. (In Russ.)].
27. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Зайцева ЕМ и др. Применение препарата гиалганфидия при остеоартрозе коленных суставов. Эффективная фармакотерапия. 2011;(39):14-21. [Aleksееva LI, Sharapova EP, Zaitseva EM, et al. The use of the drug hyalganfidia in osteoarthritis of the knee. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;(39): 14-21. (In Russ.)].
28. Trojian TH, Concoff AL, Joy SM, et al. Scientific Statement Concerning Viscosupplementation Injections for Knee Osteoarthritis: Importance for Individual Patient Outcomes. *Clin J Sport Med*. 2016 Jan;26(1):1-11. doi: 10.1097/JSM.0000000000000274.
29. Brandt KD. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 Apr;(385):130-43. doi: 10.1097/00003086-200104000-00021
30. 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.
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. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002.
32. Ishijima M, Nakamura T, Shimizu K, et al. Intra-articular hyaluronic acid injection ver-

ОБЗОРЫ

- sus oral non-steroidal anti-inflammatory drug for the treatment of knee osteoarthritis: a multi-center, randomized, open-label, non-inferiority trial.; Research Group of Cartilage Metabolism. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jan 21;16(1):R18. doi: 10.1186/ar4446.
33. 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.
34. Skwara A, Ponelis R, Tibesku CO, et al. Gait patterns after intraarticular treatment of patients with osteoarthritis of the knee — hyaluronan versus triamcinolone: a prospective, randomized, doubleblind, monocentric study. *Eur J Med Res*. 2009;14(4):157–164.
35. Ran J, Yang X, Ren Z, et al. Comparison of intra-articular hyaluronic acid and methylprednisolone for pain management in knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2018 May;53:103-110. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.02.065.
36. Liu SH, Dube CE, Eaton CB, et al. Longterm Effectiveness of Intraarticular Injections on Patient-reported Symptoms in Knee Osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2018 Aug;45(9):1316-1324. doi: 10.3899/jrheum.171385.
37. Juni P, Reichenbach S, Trelle S, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluron or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007 Nov;56(11):3610-9.
38. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, et al. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *Am J Sports Med*. 2016 Aug;44(8):2158-65. doi: 10.1177/0363546515609599.
39. Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, et al. 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.
40. Benazzo F, Perticarini L, Padolino A, et al. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Hymovis®) in the treatment of knee osteoarthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Mar;20(5):959-68.
41. Neustadt DH. Long-term efficacy and safety of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 May-Jun;21(3):307-11.
42. Waddell DD, Cefalu CA, Bricker DC. A second course of hylan G-F 20 for the treatment of osteoarthritic knee pain: 12-month patient follow-up. *J Knee Surg*. 2005 Jan;18(1):7-15.
43. Abbott T, Altman RD, Dimef R, et al. Do hyaluronic acid injections delay total knee replacement surgery? *Arthritis Rheum*. 2013; 65:S910–S911
44. Atamaz F, Kirazli Y, Akkoc Y. A comparison of two different intra-articular hyaluronan drugs and physical therapy in the management of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2006 Aug;26(10):873-8. Epub 2006 Jan 14.
45. Pal S, Thuppal S, Reddy KJ, Avasthi S, et al. Long-Term (1-Year) Safety and Efficacy of a Single 6-mL Injection of Hylan G-F 20 in Indian Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Open Rheumatol J*. 2014 Oct 2;8:54-68. doi: 10.2174/1874312901408010054.
46. 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.
47. Strand V, Lim S, Takamura J. Evidence for safety of retreatment with a single intra-articular injection of Gel-200 for treatment of osteoarthritis of the knee from the double-blind pivotal and open-label retreatment clinical trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Jun 1;17:240. doi: 10.1186/s12891-016-1101-0.
48. Abate M, Vanni D, Pantalone A, Salini V. Hyaluronic acid in knee osteoarthritis: preliminary results using a four months administration schedule. *Int J Rheum Dis*. 2017 Feb; 20(2):199-202. doi: 10.1111/1756-185X.12572.
49. Pham T, Le Henanff A, Ravaud P, et al. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in a 1 year randomised controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Dec;63(12):1611-7.
50. Scali JJ. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: a long-term study. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1995;15:57–62.
51. Bali JP, Cousse H, Neuzil E. Biochemical basis of the pharmacologic action of chondroitin sulfates on the osteoarticular system. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;31(1):58–68. doi: 10.1053/sarh.2000.24874.
52. Maheu E, Zaïm M, Appelboom T, et al. Evaluation of intra articular injections of hyaluronic acid and chondroitine sulfate for knee arthritis treatment: a multicentric pilot study with 3 months follow-up. National rheumatology meeting; 2010 (Societe Franaise de Rheumatologie).
53. Таскина ЕА, Кашеярова НГ, Шаропова ЕП и др. Оценка эффективности и безопасности гиалурома CS у пациентов с остеоартритом коленных суставов (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2018;56(приложение 2):77.
- [Taskina EA, Kashevarova NG, Sharapova EP, et al. Evaluation of efficacy and safety of hyaluromer CS in patients with knee osteoarthritis (preliminary data). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(S2):77. (In Russ.)].
54. Miller LE, Block JE. US-approved intra-articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013 Sep 1;6:57-63. doi: 10.4137/CMAMD.S12743. eCollection 2013.
55. Chen AL, Desai P, Adler EM, Di Cesare PE. Granulomatous inflammation after Hylan G-F 20 viscosupplementation of the knee: a report of six cases. *J Bone Joint Surg Am*. 2002 Jul;84-A(7):1142-7.
56. 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.
57. Qvistgaard E, Christensen R, Torp-Pedersen S, Bliddal H. Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Feb; 14(2):163-70. Epub 2005 Nov 14.
58. Migliore A, Massafra U, Bizzi E, et al. Comparative, double-blind, controlled study of intra-articular hyaluronic acid (Hyalubrix) injections versus local anesthetic in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6):R183. doi: 10.1186/ar2875. Epub 2009 Dec 9.
59. Figen Ayhan F, Ustü n N. The evaluation of efficacy and tolerability of Hylan G-F 20 in bilateral thumb base osteoarthritis: 6 months follow-up. *Clin Rheumatol*. 2009 May;28(5):535-41. doi: 10.1007/s10067-008-1080-0.
60. Bahadir C, Onal B, Dayan VY, Gü rer N. Comparison of therapeutic effects of sodium hyaluronate and corticosteroid injections on trapeziometacarpal joint osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2009 May;28(5):529-33. doi: 10.1007/s10067-008-1079-6.
61. Heyworth BE, Lee JH, Kim PD, et al. Hylan versus corticosteroid versus placebo for treatment of basal joint arthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *J Hand Surg Am*. 2008 Jan;33(1):40-8. doi: 10.1016/j.jhsa.2007.10.009.
62. Kroon F, Carmona L, Schoones J, Kloppenburg M. Efficacy and safety of non-pharmacological, pharmacological and surgical treatment for hand osteoarthritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *RMD Open*. 2018 Oct 11;4(2):e000734. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000734. eCollection 2018.

Поступила 20.03.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.