

Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита: все ли нам ясно?

Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С.

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

Остеоартрит (ОА) – прогрессирующее заболевание суставов, вызывающее стойкую боль, ограничение функции суставов, потерю трудоспособности и социальной активности. Одним из популярных методов лечения ОА являются внутрисуставные (в/с) инъекции препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК). Эта методика вошла в клиническую практику в начале 80-х годов прошлого века и получила повсеместное распространение. До настоящего времени не существует единого мнения о терапевтической ценности ГлК. Многие исследования подтверждают эффективность ГлК, причем в качестве не только симптоматического, но и структурно-модифицирующего средства. Вместе в тем в некоторых работах действие ГлК было равным эффекту плацебо (в/с введение физиологического раствора) или лишь ненамного его превосходило.

В обзоре рассмотрены механизм действия и сравнительная эффективность различных препаратов ГлК (низко- и высокомолекулярной), а также безопасность их использования в реальной клинической практике.

Ключевые слова: остеоартрит; гиалуроновая кислота; глюкокортикоиды; нестероидные противовоспалительные препараты; обогащенная тромбоцитами плазма; эффективность; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН, Филатова ЕС. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита: все ли нам ясно? Современная ревматология. 2018;12(3):40–52.

Hyaluronic acid preparations in the treatment of osteoarthritis: is it clear to us?

Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Amirdzhanova V.N., Filatova E.S.

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

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Osteoarthritis (OA) is a progressive joint disease that causes persistent pain, limited joint function, disability, and loss of social activity. One of the most popular OA treatment options is intra-articular (I/A) hyaluronic acid (HA) injections. This procedure was introduced into clinical practice in the early 1980s and is used universally. To date, there is no consensus on the therapeutic value of HA. Many investigations confirm that HA is effective as not only a symptomatic agent, but also a structure-modifying one. Some works also show that the effect of HA is equal or only slightly superior to that of placebo (I/A saline injection).

The review describes the mechanism of action and comparative efficacy of various (low- and high-molecular weight) HA preparations, as well as the safety of their use in real clinical practice.

Keywords: osteoarthritis; hyaluronic acid; glucocorticoids; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; platelet-rich plasma; efficacy; safety.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirdzhanova VN, Filatova ES. Hyaluronic acid preparations in the treatment of osteoarthritis: is it clear to us? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):40–52.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-40-52

Остеоартрит (ОА) – наиболее частое хроническое заболевание суставов, причина тяжелых страданий, потери трудоспособности и социальной активности сотен миллионов жителей Земли. Развитие ОА является одним из главных факторов, ухудшающих качество жизни людей старшего поколения. Хроническая суставная боль и потеря двигательной активности, связанные с ОА, способствуют прогрессированию заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) и системных метаболических нарушений, существенно повышая риск развития угрожающих жизни сердечно-сосудистых катастроф [1–3].

Старение популяции развитых стран приводит к неуклонному росту числа больных ОА. Так, по данным Национального опроса, проведенного в США в 2010–2012 гг. (National Health Interview Survey, NHIS), 52,5 млн жителей

страны имеют диагноз ОА [4]. ОА стал причиной инвалидизации у 22,7 млн американцев [5]. Российские ученые приводят более «скромные» показатели распространенности этого заболевания: официальная статистика сообщает лишь о 4 млн зарегистрированных больных ОА, что составляет примерно 3% общей численности населения. Но, как показывают эпидемиологические исследования, ситуация гораздо серьезнее: ОА страдают не менее 15 млн жителей нашей страны [6, 7].

Из-за огромной распространенности ОА терапия, реабилитация и социальная поддержка таких пациентов превратились в одну из наиболее важных и актуальных проблем современной медицины. Для ее решения проводится активное изучение особенностей течения и фенотипов ОА, создаются новые лекарственные препараты и совершенствуются

уже существующие фармакологические и нефармакологические методы терапии [1–3, 8].

К сожалению, до настоящего времени не существует общепризнанной концепции лечения ОА. Особенно явно это ощущают ревматологи, в распоряжении которых имеются четкие международные и национальные рекомендации по ведению больных с такими распространенными заболеваниями, как ревматоидный артрит, спондилоартриты и подагра.

Одним из главных препятствий на пути разработки рекомендаций по лечению ОА следует признать отсутствие единого мнения ведущих экспертов о терапевтической ценности многих классов фармакологических средств, широко используемых при этом заболевании. До последнего времени не утихает дискуссия о месте при терапии ОА парацетамола, медленнодействующих противовоспалительных средств («хондропротекторов»), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), опиоидов и центральных анальгетиков, глюкокортикоидов (ГК), антицитокиновых средств и др. Аналогичная ситуация отмечается и в отношении препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК) [9–11], которым посвящен настоящий обзор.

Впервые препараты ГлК были использованы для лечения ОА у скаковых лошадей [12]. У людей ГлК применяется с конца 1970-х годов [13, 14]. Форма для внутрисуставных (в/с) инъекций представляет собой раствор натриевой соли ГлК – гиалуроната натрия, различного происхождения и различной молекулярной массы. Первый коммерческий препарат ГлК Хеалон (Healon) был создан в 1980 г. шведской компанией Pharmacia AB [12].

В то время препараты ГлК производили (и производят сейчас) из природного сырья. Так, для «легкого» препарата гиалган (500–750 кДа) ГлК получают из куриных гребешков, для препаратов, созданных позже, – из модифицированного животного сырья, другие препараты являются полностью синтетическими (Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid, NASHA). Молекулярная масса коммерческих препаратов ГлК существенно различается: у низкомолекулярных препаратов она составляет от 0,5 до 3,5 млн Да, у высокомолекулярных – свыше 6 млн Да (последние для повышения устойчивости имеют дополнительные химические «сшивки» между молекулами) [12].

Эффективность и безопасность ГлК при ОА активно изучались в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), в основном при поражении коленных суставов. Казалось бы, благодаря обилию информации должно сложиться ясное представление о достоинствах и недостатках данного метода терапии. Однако этого не произошло. По мере накопления клинического материала мнение экспертов о значении препаратов ГлК для лечения ОА существенно менялось и в настоящее время представляется достаточно противоречивым.

Механизм действия

Естественная ГлК представляет собой гидрофильную макромолекулу – биологический полимер, состоящий из десятков тысяч элементов (D-глюкуроновой кислоты и D-N-ацетилглюкозамина), соединенных гликозидными связями. ГлК синтезируется многими клетками человеческого организма и входит в состав экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), выполняя функцию естественного амортизатора и

«смазки», призванной компенсировать механический стресс и обеспечивать подвижность (скольжение) биологических волокон и клеток. ГлК составляет основу синовиальной жидкости и суставного хряща, обеспечивая их взаимосвязь, упругость и устойчивость к нагрузкам. Кроме этого, ГлК – важный регулятор анаболических и иммунных процессов (взаимодействует с рецепторами хондроцитов, фибробластов и макрофагальных клеток) [12, 15].

При ОА продукция естественного гиалуронана нарушается – возникают разволокнение макромолекулы, ее фрагментация и ухудшение гидрофильных свойств. Изменение структуры ГлК связывают с ее недостаточным синтезом из-за снижения числа и метаболической активности хондроцитов, а также с быстрым разрушением на фоне хронического катаболического воспаления, что определяется активацией агрессивных ферментов, таких как матричные металлопротеиназы (ММП) и гиалуронидазы [15–17].

Создатели искусственной ГлК искали замену натурального гиалуронана, некий «протез», который компенсировал бы утрату естественных вязкоэластических свойств синовиальной жидкости и предотвращал механический стресс, испытываемый пораженным суставом. Именно концепция «поддержки вязкости» (viscosupplementation) стала первым объяснением эффекта препаратов ГлК при ОА [12, 15].

Однако эта теория имеет очевидное слабое место. Действительно, непосредственно после введения ГлК выполняет функцию «протеза синовиальной жидкости», но этот эффект непродолжителен. Как чужеродное вещество искусственная ГлК подвергается биодеградации, темпы которой зависят лишь от размера молекулы и наличия химических «сшивок» между цепочками полимера. Если период «полужизни» низкомолекулярной ГлК исчисляется несколькими днями, то для NASHA он составляет максимум 4 нед, о чем заявляют сами производители этого препарата [18, 19]. Но эффект ГлК не прекращается после этого срока, напротив, он нарастает и сохраняется длительно – до 6–12 мес после курса в/с инъекций [12, 15].

Очевидно, что основное действие препаратов ГлК определяется не механическим замещением функции естественного гиалуронана, а разнообразными биологическими эффектами (рис. 1). В серии исследований, выполненных как на биологических моделях, так и с участием пациентов, была показана способность ГлК оказывать противовоспалительное, «хондропротективное» и анаболическое действие. При этом влияние ГлК на хрящ и синовию опосредуется ее взаимодействием с рядом клеточных рецепторов, таких как гиаладгерин (RHAMM), CD44 (рецептор на поверхности хондроцитов и синовиальных фибробластов), TLR 2 и 4 (toll-подобный рецептор клеток «воспалительного ответа»), а также молекулами адгезии (ICAM1), расположенными на поверхности клеток синовии. Следствием этого становятся стимуляция синтеза структурных элементов белково-полисахаридного комплекса ЭЦМ, замедление хемотаксиса иммунокомпетентных клеток и снижение продукции провоспалительных субстанций, ускорение созревания хондроцитов и подавление дифференциации остеокластов. Так, появление в синовиальной среде множества «обломков» экзогенной ГлК является мощным стимулом для усиления эндогенного синтеза естественного гиалуронана, протеогликанов и гликозаминогликанов. ГлК предотвращает активацию рецептора интерлейкина (ИЛ) 1 β , ключевого цитокина, за-

пускающего провоспалительный каскад, что опосредованно снижает образование ядерного фактора Nf-kB и продукцию фактора некроза опухоли α (ФНОα), ИЛ17 и ИЛ6, индуцируемой формы окиси азота (iNOS) и экспрессию циклооксигеназы 2 (ЦОГ2). Важной представляется способность ГЛК снижать экспрессию и активацию агрессивных протеолитических ферментов: ADAMTS4/5, ММП1, 2, 3, 8, 9 и 13. Как видно, действие препаратов ГЛК – комплексное и сложное, она влияет на основные звенья развития ОА и может рассматриваться как важный элемент патогенетической терапии этого заболевания [12, 15, 20–24].

Эффективность препаратов ГЛК прошла строгую проверку в соответствии с принципами доказательной медицины: сравнение с плацебо (физиологический раствор) и другими активными препаратами для системного и локального лечения ОА – НПВП, ГК и обогащенной тромбоцитами плазмой (ОТП).

Сравнение с плацебо

Наибольший интерес для понимания истинного лечебного действия ГЛК, как и любого другого терапевтического средства, имеет сопоставление с плацебо. В 2006 г. был опубликован обзор Cochrane, посвященный оценке эффективности ГК, основанный на данных метаанализа 77 РКИ. В этих работах 17 различных препаратов ГЛК сравнивались с плацебо, приемом НПВП, в/с введением ГК, физиотерапией и иными методами. Согласно полученным данным, после курсового лечения ГЛК уменьшение боли составило 28–54%, а улучшение функции суставов – 9–32%. По заключению авторов, клинический эффект препаратов ГЛК столь же выражен, как у ГК, но сохраняется достоверно дольше. В этой работе сделан важный вывод: симптоматический эффект курсовой терапии ГК сопоставим с таким же длительным применением стандартных доз НПВП [25].

Однако позднее А. Rutjes и соавт. [26] высказали более скептическое мнение о достоинствах этого метода лечения. Авторы оценили результаты 89 исследований (всего 12 667 больных), из которых 68 были выполнены с использованием ложной терапии. В целом применение ГЛК позволяло существенно снизить выраженность боли, хотя в среднем улучшение оказалось относительно небольшим: размер эффекта -0,37 (95% доверительный интервал, ДИ -0,46, -0,28). Однако в ряде работ значимого различия между активной терапией и плацебо не получено. При этом, согласно расчетам авторов метаанализа, на фоне использования ГЛК отмечалось отчетливое повышение риска осложнений: отношение шансов (ОШ) – 1,41 (95% ДИ 1,02–1,97).

Эти выводы подтверждают и результаты метаанализа 74 РКИ, проведенного в том же году S. Colen и соавт. [27]. Они отметили, что серия инъекций ГЛК обеспечивает снижение боли в среднем на 40–50% по сравнению с исходным уровнем. Однако этот эффект достаточно умеренный, учитывая, что в/с введение плацебо уменьшало суставную боль в среднем на 30%.

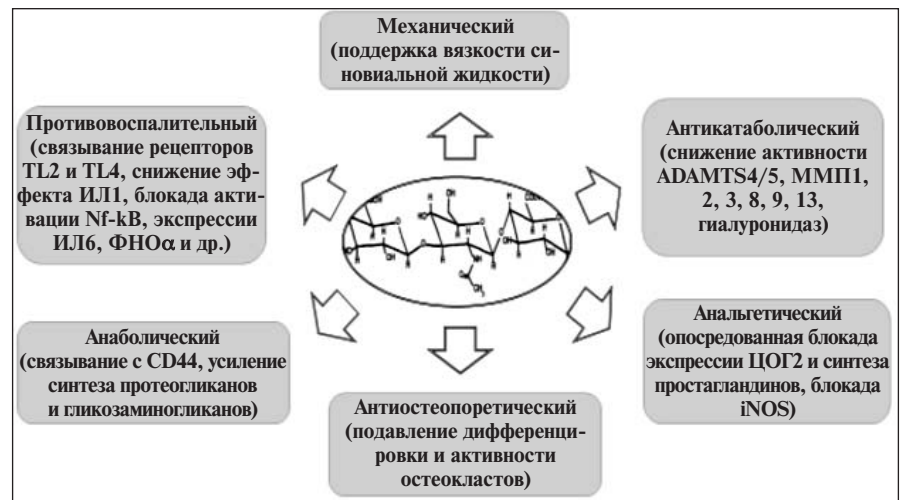


Рис. 1. Механизм действия экзогенной ГЛК

Любопытно, что несколько позже появилась работа L.E. Miller и J.E. Block [28], однозначно указывающая на преимущества препаратов ГЛК. Проведя метаанализ 29 исследований препаратов ГК, одобренных FDA (суммарно 4866 больных), авторы сделали заключение об их очевидном превосходстве над плацебо. При этом безопасность препаратов ГК и плацебо достоверно не различалась.

Недавно опубликован «метаанализ метаанализов», в которых изучалась эффективность ГЛК. К.А. Campbell и соавт. [29] рассмотрели 14 метаанализов, основанных на данных исследований, включавших 20 049 больных. Оцениваемые клинические работы имели различный уровень доказательности (от 1 до 4) и представляли собой как двойные слепые РКИ, так и нерандомизированные наблюдения. В 10 метаанализах сравнивалось действие ГЛК и плацебо; в 5 из них было подтверждено позитивное влияние активной терапии на боль, в 4 – на функцию. В целом авторы сделали вывод о наличии явных доказательств эффективности ГЛК при ОА коленного сустава, сохраняющейся до 26 нед после курса терапии, что подтверждает целесообразность использования этого средства в реальной практике.

К аналогичным выводам пришли и М. Bhandari и соавт. [30], проанализировавшие результаты 8 метаанализов эффективности ГЛК. Оценка величины эффекта зависела от критериев выбора исследований и их числа и колебалась от 0,21 (95% ДИ 0,10–0,32) до 0,43 (95% ДИ 0,26–0,60). По мнению авторов этой работы, действие ГЛК достоверно превосходит таковое плацебо и может считаться клинически значимым.

Тем не менее нельзя не отметить значительные сложности и спорные моменты в оценке терапевтической ценности препаратов ГЛК. Эту проблему хорошо демонстрирует работа D. Jevsevag и соавт. [31], в которой проанализирована серия только РКИ высокого уровня доказательности: двойные слепые рандомизированные, с ясно обозначенными критериями отбора и «конечными точками» и исследуемыми группами, включавшими не менее 30 больных. Принципиальным аспектом оценки эффективности лечения в данной работе было приближение полученного результата к так называемому минимально значимому отличию (МЗО), т. е. различию в уменьшении боли и других проявлений болезни, которое реально ощущает пациент. Так, по данным предше-

ствующих исследований, МЗО для индекса WOMAC (боль, функция и скованность) составляет соответственно 8,3; 8,0 и 10,1, для ВАШ 100 мм –19,9 мм. В качестве РКИ высокого уровня доказательности были отобраны всего 14 работ, выполненных с 1998 по 2012 г., в которых ГЛК сравнивали с плацебо при ОА коленного сустава, срок наблюдения – от 4 до 52 нед. Согласно полученным данным, ГЛК превосходила контроль, но величина эффекта (т. е. отличие между полученной динамикой и МЗО) достигала лишь 29% (-0,29; 95% ДИ от -0,42 до -0,16). Динамика функции была выше, но все же недостаточна: -0,48 (95% ДИ от -0,76 до -0,20). Сделан жесткий вывод: хотя эффективность ГЛК и выше, чем плацебо, она не достигает клинически значимого уровня.

Близкие данные получили С.Е. О'Нанлон и соавт. [32], которые изучали функциональные результаты применения ГК. Проанализированы данные 18 РКИ, в которых ГЛК сопоставляли с плацебо. Суммарно активная терапия была более эффективна: по динамике WOMAC, KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcomes Score) и индекса Ликена к 6-му месяцу после курса в/с инъекций она превосходила ложное лечение. Однако стандартизированная величина эффекта указывает на весьма небольшое отличие от плацебо: -0,23 (95 % ДИ от -0,45 до -0,01).

Сложность оценки эффективности ГЛК демонстрирует одно из наиболее длительных исследований AMELIA, проведенное испанскими учеными F. Navarro-Sarabia и соавт. [33]. Период лечения составил 40 мес: за это время 306 больных с рентгенологически выраженным ОА коленных суставов (II–III стадия по Kellgren и Lawtence), разделенных на две группы, получили по четыре курса ГЛК (препарат с массой 900 кДа, 5 еженедельных инъекций на курс лечения) или плацебо. ГЛК оказалась достоверно эффективнее – число ответивших на терапию по рекомендациям Международного общества по изучению остеоартроза (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI) составило 80,5 и 65,8% соответственно ($p=0,004$). В то же время число больных с существенным улучшением (>50% уменьшения боли или улучшения функции) отличалось лишь на 13% (65 и 52% соответственно), причем большинство больных в обеих группах были вынуждены дополнительно принимать анальгетики (71,1 и 71,7%), а существенная часть пациентов выпала из-под наблюдения (26,8 и 38,2%) по разным причинам. Любопытно, что после первого курса лечения (при оценке через 7 мес) эффективность ГЛК и плацебо не различалась: 71,1 и 67,8% ($p=0,525$).

В ряде хорошо организованных исследований, в частности в работе R.D. Altman и соавт. [34], которые сравнивали результат однократного введения NASHA и плацебо у 346 больных ОА коленного сустава, эффект ГЛК вообще оказался неприемлемо низким. При оценке ИТТ (intention-to-treat) число ответивших на терапию (больных, у которых уменьшение показателя WOMAC боль достигло >40%) в группах активной терапии и плацебо через 2 нед составило 29,1 и 36,2%, через 6 нед – 36,6 и 29,9%, через 26 нед – 29,1 и 32,2%.

Сравнение с НПВП

НПВП – надежный и простой в использовании инструмент контроля боли и воспаления при ОА. Однако эти препараты способны вызывать серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ССС и почек.

Это ограничивает возможности их применения у многих больных ОА, большинство из которых – лица пожилого возраста с множественной коморбидной патологией.

По данным серии исследований, курс в/с инъекций ГЛК обеспечивает столь же успешный контроль основных симптомов ОА, как и постоянный прием НПВП, при этом, разумеется, не вызывая системных нежелательных явлений (НЯ), характерных для последних. Так, сравнительная оценка действия этих препаратов была проведена R.R. Vannugi и соавт. [35] на основании данных 5 РКИ ($n=712$). Оба метода лечения ОА обеспечили значимое уменьшение боли в сравнении с исходным уровнем. Эффективность ГЛК и НПВП не различалась по влиянию на боль, нарушение функции и скованность через 4 и 12 нед терапии, но использование НПВП приводило к более частым НЯ со стороны ЖКТ.

Сравнению ГЛК и НПВП было посвящено РКИ R. Altman и R. Moskowitz [36]: 495 больных ОА коленного сустава получили курс из 5 инъекций препарата низкомолекулярной ГЛК либо в течение 6 мес непрерывно принимали напроксен 1000 мг/сут или плацебо. План исследования допускал использование парацетамола по требованию в качестве дополнительного обезболивающего средства. Через 26 нед наблюдения хороший клинический эффект (отсутствие боли или слабая боль) наблюдался у 47,6% больных, прошедших курс терапии ГЛК, 36,9% получавших напроксен и 33,1% – плацебо ($p<0,05$ в сравнении с плацебо). Таким образом, курсовое лечение ГЛК не уступало (и даже несколько превосходило) действие НПВП, который использовался на протяжении 6 мес.

Сравнение с ГК

В/с инъекции ГК – одно из наиболее популярных средств лечения ОА в реальной клинической практике. ГК относительно недороги (в сравнении с препаратами ГЛК) и достаточно эффективны: их однократное введение позволяет быстро уменьшить боль и воспаление, что особенно важно при наличии выраженного синовита. Однако действие ГК кратковременно и обычно продолжается ровно столько времени, сколько введенный препарат находится в пораженном суставе.

Показательны данные P. Jüni и соавт. [37], выполнивших метаанализ 13 РКИ ($n=1737$), в которых сравнивался эффект в/с инъекций ГК с плацебо. Согласно полученным результатам, существенное улучшение после однократного введения ГК сохранялось не более 4 нед. Так, через 1–2 нед после в/с инъекции ГК величина эффекта в среднем составляла 0,48, через 4–6 нед – 0,41, через 12 нед – 0,22 (т. е. была незначительной), через 26 нед – 0,07 (эффект отсутствовал). В среднем величина эффекта после применения ГК составила -0,40, (95% ДИ от -0,58 до -0,22). При этом, по мнению ведущих экспертов, повторные инъекции ГК небезопасны и даже вредны, поскольку могут вызывать повреждение связочного аппарата сустава, окколосуставной остеопороз и в части случаев асептический некроз участков субхондральной кости. По современным представлениям допускается не более 2–3 инъекций в один сустав в течение года [38].

Негативные последствия длительного применения ГК при ОА демонстрирует недавнее исследование T.E. McAlindon и соавт. [39]. В этой работе 140 больных ОА в течение 2 лет каждые 3 мес получали в/с 40 мг триамцинолона или плацебо. В конце наблюдения динамика боли

(в сравнении с исходным уровнем) была ничтожной и даже более выраженной при использовании плацебо: -2,7 и -7,6 мм (по ВАШ 100 мм). Однако, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая проводилась до и после курса лечения, уменьшение толщины суставного хряща было в 2 раза больше в группе ГК: -0,21 и -0,1 мм ($p < 0,01$).

Актуальной проблемой при использовании ГК остается риск развития редких, но крайне опасных инфекционных осложнений. Так, М. Faгооq и А. Devitt [40], опросив 759 врачей из Великобритании и Ирландии, выявили 68 случаев гнойного артрита после в/с инъекций ГК. Частота этого осложнения, согласно их расчетам, составляет от 1 до 10 случаев на 10 тыс. инъекций.

Имеется ряд исследований, в которых сравнивалось действие в/с инъекций ГлК и ГК. Оценка этих работ носит спорный характер. Так, J. Rap и соавт. [41] провели метаанализ 5 РКИ ($n=1004$), в которых сравнивался эффект в/с инъекций ГлК и метилпреднизолона. Авторы не выявили достоверных различий в действии изучаемых препаратов, причем не только в ранние сроки (4 и 12 нед после введения), но и через 26 нед.

Другие результаты были получены W.W. He и соавт. [42], выполнившими метаанализ 12 РКИ ($n=1794$), в которых оценивался эффект ГлК и в/с введения различных ГК (рис. 2). Показано, что действие ГК более выражено в первые недели, однако затем оно уменьшается и значительно уступает таковому ГлК. Так, при оценке уменьшения боли через 1 мес после курса лечения эффект ГлК был хуже, чем ГК ($p=0,03$), через 3 мес он не различался ($p=0,29$), а через 6 мес был существенно выше после курса терапии ГлК ($p=0,006$).

Хорошим примером сравнения ГлК и ГК является масштабное исследование R. Leighton и соавт. [43], в котором 442 больных ОА коленного сустава получили одну в/с инъекцию NASHA или метилпреднизолона. Критерием оценки являлось число ответивших на лечение (улучшение $>40\%$ по WOMAC). Через 12 нед результат был одинаковым: число ответивших на лечение составило 44,6 и 46,2%. Однако через 26 нед, по мере уменьшения действия ГК, эффект ГлК оказался выше: 43 и 37% соответственно ($p < 0,01$). При этом нельзя не отметить, что эффективность использования NASHA была относительно невысока (улучшение достигнуто менее чем у половина больных) и не нарастала со временем.

Сравнение действия ГлК и ГК не вполне корректно, поскольку в реальной клинической практике эти препараты не являются альтернативой друг другу, а чаще всего используются последовательно или вместе. Комбинированная терапия ОА, включающая быстродействующие противовоспалительные средства и ГлК, более эффективна, чем монотерапия любым из этих препаратов. Целесообразность такой тактики лечения ОА подтверждена в работе T. Eurraу и соавт. [44]. Авторы провели метаанализ 13 РКИ, в которых сравнивалась эффективность комбинации ГлК + ГК с мо-

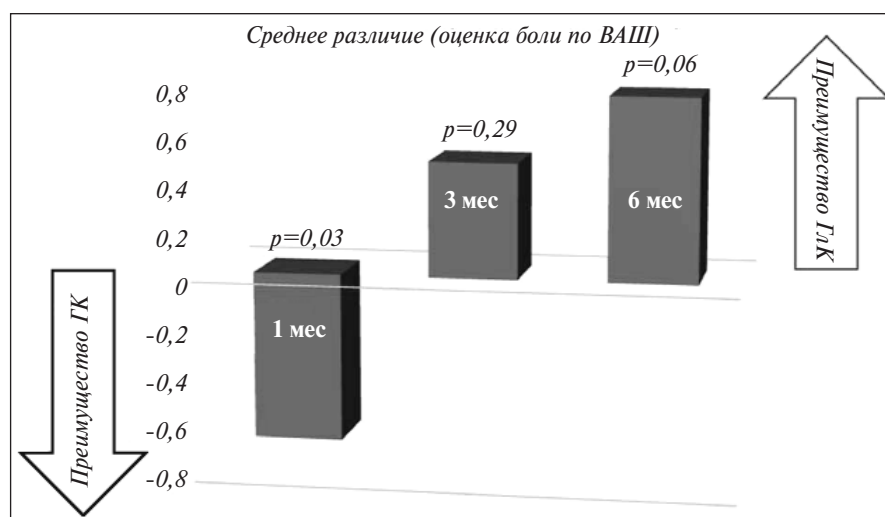


Рис. 2. Различия эффекта ГлК и ГК в зависимости от времени после инъекции: данные метаанализа 12 РКИ ($n=1794$) [42]

нотерапией ГлК. Комбинированная терапия давала лучшие результаты: среднее отличие в уменьшении боли составило через 1 мес -4,24 (95% ДИ от -6,19 до -2,29); через 2–12 мес -1,39 (95% ДИ от -1,95 до -0,82) и более чем через 1 год -1,63 (95% ДИ от -2,19 до -1,08); $p < 0,001$.

Сравнение с ОТП

В настоящее время отмечается усиление интереса к использованию при ОА различных препаратов ОТП, которые получают непосредственно из крови пациента, путем ее центрифугирования и отделения фракции, содержащей более 1 млн кровяных пластинок на 1 мл. Согласно наиболее распространенной теории, эффект ОТП определяется действием различных факторов роста, которые содержатся в тромбоцитах и выделяются при их разрушении. Факторы роста стимулируют пролиферацию хондроцитов, фибробластов и анаболические процессы, что ускоряет естественный процесс репарации поврежденного хряща [1].

Проведена серия РКИ, в которых сравнивалась эффективность в/с введения ОТП и ГлК при ОА коленного сустава. По некоторым данным, препараты ОТП могут обеспечить лучший результат, чем ГлК. Так, С. J. Meheux и соавт. [45] провели метаанализ 6 РКИ ($n=739$), в которых сравнивались эти два средства. В среднем динамика состояния была лучше у получавших ОТП, чем ГлК: если исходно уровень WOMAC боль составлял 52,4 и 52,1, то через 6 мес после курса лечения – уже 28,5 и 43,4, а через 12 мес – 28,8 и 38,1 ($p < 0,01$).

Недавно опубликован еще один метаанализ, выполненный Н. F. Zhang и соавт. [46], оценившими результаты сравнения ГлК и ОТП в 13 исследованиях (10 РКИ и 3 нерандомизированных исследования, $n=1524$). Суммарно через 3 и 6 мес различий в уменьшении боли (ВАШ, мм) на фоне терапии ОТП и ГлК практически не отмечалось: -0,98 (95% ДИ от -2,55 до -0,59; $p=0,22$) и -0,82 (95% ДИ от -1,80 до -0,16; $p=0,1$) соответственно. Однако по индексу WOMAC боль разница в эффекте была достоверно больше в группе ОТП при длительном наблюдении – через 6 и 12 мес: -14,18 (95% ДИ от -26,12 до -2,23; $p=0,02$) и -15,25 (95% ДИ от -22,17 до -8,32; $p < 0,01$) соответственно.

Сравнение разных препаратов ГЛК и методов их применения

Большой интерес вызывает наличие различий в эффективности низко- и высокомолекулярных препаратов ГЛК. R.D. Altman и соавт. [47] на основании метаанализа 68 исследований пришли к заключению, что «тяжелые» препараты существенно более эффективны. Так, величина эффекта составила: при использовании ГЛК с молекулярной массой >3 млн Да -0,52 (95% ДИ от -0,56 до -0,48), от 3 до 1,5 млн Да -0,31 (95% ДИ от -0,42 до -0,2), а <1,5 млн Да лишь -0,18 (95% ДИ от -0,19 до -0,17). При этом переносимость высокомолекулярной ГЛК была лучше, чем низкомолекулярной. Близкие данные были получены в упомянутой выше работе A.W. Rutjes и соавт. [26]. По их расчетам, величина эффекта равняется: для препаратов с молекулярной массой ≥6 млн Да 0,58 (95% ДИ 0,36–0,79), <6 млн – <1,5 млн Да 0,55 (95% ДИ 0,30–0,80) и <1,5 млн Да 0,23 (95% ДИ 0,13–0,33).

Однако, по данным нескольких прямых сравнений (head to head) препаратов ГЛК, существенных различий в их эффективности не наблюдается [48, 49]. Например, P. Lee и соавт. [50] сравнили эффективность курса из 5 инъекций низкомолекулярного (750 кДа) и 3 инъекций высокомолекулярного (3 млн Да) препаратов ГЛК у 146 больных ОА коленного сустава. Действие обоих препаратов было сходным: через 12 нед уменьшение боли составило в среднем 26 и 27 мм по ВАШ.

Пожалуй, наиболее крупным исследованием, в котором сравнивали эффективность препаратов ГЛК, стала работа P. Jüni и соавт. [51]: 660 больных ОА в течение 12 мес получили 2 последовательных курса из 3 в/с инъекций препаратов низко-, средне- и высокомолекулярной ГЛК (последняя с наличием межмолекулярных связей). В итоге существенной разницы в эффективности препаратов не отмечено. При этом использование «тяжелого» препарата сопровождалось большей частотой локальных побочных эффектов, таких как постинъекционный отек или воспаление сустава.

Недавно W.L. Dai и соавт. [52] опубликовали результаты метаанализа 21 РКИ (n=3058), в котором сопоставлялась эффективность высокомолекулярного препарата ГЛК гилана и других препаратов ГЛК. Было показано сходство эффекта гилана и препаратов контроля. Так, суммарное различие составило: в динамике боли по ВАШ лишь -3,04 (95% ДИ от -9,13 до 3,04; p=0,33), по WOMAC боль 0,23 (95% ДИ от -0,25 до 0,7; p=0,35), по WOMAC функция -0,47 (95% ДИ от -6,81 до 5,88; p= 0,88). Аналогично не отмечено значимых различий в динамике боли (ВАШ), а также в показателях WOMAC боль и WOMAC функция в соответствии с МЗО.

Большой интерес представляет оценка действия NASHA, в частности препарата для однократного (на курс) введения, который до недавнего времени был очень популярен у российских врачей. Его эффективность изучена в работе Л.И. Алексеевой и соавт. [53]. В этом исследовании 45 пациентов с ОА коленного (n=21) или тазобедренного (n=24) сустава получили однократную инъекцию NASHA. Значимое уменьшение боли отмечено уже через 2 нед после введения препарата, а через 12 мес улучшение или значительное улучшение зафиксировано у 73,5 и 53,5% больных. Через 3 мес потребность в приеме НПВП сократилась у 65% пациентов, а к концу исследования от них полностью отказались 28% пациентов. Правда, достаточно большое число больных ОА тазобедренного сустава (7) выпали из поля зрения исследователей.

Подтверждением эффективности NASHA служит недавно опубликованный R. Leighton и соавт. [54] обзор 11 работ, в которых эта форма ГЛК сравнивалась с плацебо, другими препаратами ГЛК, ОТП и мезенхимальными клетками (7 РКИ и 4 нерадомизированных исследования). В целом авторы оценили эффективность NASHA как хорошую; в большей части клинических испытаний его эффективность была как минимум не ниже, чем контрольных препаратов. При этом общее число НЯ, наиболее частыми из которых были кратковременная боль и отечность сустава после инъекции, составляло от 5 до 18%.

Тем не менее в ряде РКИ, например в исследованиях R.D. Altman и R. Leighton [34, 43], отмечен невысокий результат NASHA. В РКИ, проведенном N.K. Arden и соавт. [55], 218 больным ОА однократно была выполнена в/с инъекция этого препарата ГЛК или плацебо. Через 6 нед число ответивших на терапию (intention-to-treat анализ, ИТТ) составило 30,6 и 26,4% в основной и контрольной группах соответственно. Правда, если в целом NASHA не превосходил плацебо, в определенных условиях он оказывал существенно лучшее действие. Так, анализ post-hoc показал его значительное преимущество в подгруппе больных, у которых на момент начала исследования не отмечалось признаков синовита («сухой сустав»): в группе активной терапии число ответивших на лечение составило 40,6%, в контрольной группе – лишь 19,7% (p=0,0084). И все же следует обратить внимание на довольно низкую эффективность NASHA, ведь даже в наиболее благоприятных условиях существенное улучшение зарегистрировано менее чем у половины больных.

Вообще при анализе хорошо организованных исследований создается впечатление, что курс ГЛК из нескольких последовательных инъекций дает более значимый и предсказуемый результат, чем однократное введение высокомолекулярных препаратов ГЛК. Трудно сказать, что является причиной этого – биологические свойства препаратов или более продолжительная терапия, которая, возможно, дисциплинирует больных и повышает эффективность комплексного лечения. Данный факт отмечен A. Concoff и соавт. [56], которые показали преимущество курсового использования препаратов ГЛК в сравнении с их однократным введением. Авторы провели метаанализ 30 исследований, в которых действие ГЛК сравнивалось с плацебо. Через 3 и 6 мес после завершения курса, состоявшего из 2–4 инъекций, отмечалось достоверное различие с плацебо в уменьшении суставной боли. При однократном введении ГЛК эта разница была недостоверной. Любопытно, что использование более 5 инъекций ГЛК на курс обеспечивало более выраженный эффект по сравнению с плацебо лишь через 6 мес, при этом существенно нарастало число НЯ.

В то же время очень длительный курс ГЛК может не иметь преимуществ в сравнении с более коротким, на что указывают T.R. Stitik и соавт. [57], оценивавшие результаты применения 3- и 5-недельных курсов низкомолекулярного препарата ГЛК (гиалган) на материале 24 РКИ (n=2168). Согласно результатам анализа, эффект курсов не различался: уменьшение боли (по ВАШ) составило -31,4 (95% ДИ от -45,5 до -17,4) и -32,2 (95% ДИ от -45,6 до -18,7) мм (p=0,916).

Повторные курсы ГЛК позволяют поддерживать и усиливать достигнутый эффект. Так, R. Altman и соавт. [58] оценили результаты повторных курсов ГЛК по данным 17 работ (7 РКИ и 10 когортных исследований). В 11 исследованиях

изучалось действие 2 курсов ГЛК, в 5 — более 2 курсов, в 1 — однократного и повторного применения этого средства. Во всех исследованиях было отмечено значимое улучшение после первого курса, которое сохранялось или нарастало при повторных курсах введения ГЛК. В среднем уменьшение выраженности боли составило около 55% в сравнении с исходным уровнем.

Структурно-модифицирующее действие ГЛК

Препараты ГЛК оказывают не только симптоматический эффект, но и могут замедлять прогрессирование ОА и существенно сдерживать разрушение сустава, что подтверждается рядом клинических исследований. Так, R. Jubb и соавт. [59] у 319 пациентов с ОА коленного сустава сравнивали влияние курсового введения препарата низкомолекулярной ГЛК (курсы по 3 еженедельных инъекции через 4 мес) и плацебо на динамику сужения суставной щели. Через год наблюдения у больных, получавших курсовое лечение ГЛК, отмечалось существенное положительное влияние на рентгенологическое прогрессирование.

Структурно-модифицирующее действие ГЛК подтверждено также I. Pasquali Ronchetti и соавт. [60], которые оценивали эффективность серии из 5 еженедельных в/с инъекций ГЛК и 3 инъекций метилпреднизолона на состояние синовиальной оболочки у 99 больных ОА. Гистологический анализ биопсийного материала, полученного при артроскопии через 6 мес после завершения курса лечения, подтвердил преимущество препарата ГЛК. Так, хотя оба метода терапии уменьшили выраженность локального воспаления, лишь ГЛК обеспечивала значимое снижение дезорганизации синовиоцитов и подавление неоангиогенеза.

Имеются несколько работ, в которых показана способность терапии ГЛК отдалить сроки эндопротезирования пораженных суставов. Так, D.D. Waddell и D.C. Bricker [61] оценивали частоту эндопротезирования у 863 больных гонартрозом, которые были несомненными кандидатами для этого вмешательства (100% имели VI стадию по Kellgren и Lawrence), но при этом получали лечение гиланом. Общее число курсов гилана составило 1978 (в среднем 1,67 курса на 1 пораженное колено). В итоге эндопротезирование было проведено лишь 19% больных. Как показало длительное наблюдение, операция была отложена у подавляющего большинства пациентов в среднем на 3,8 года.

Способность ГЛК замедлить тяжелый функциональный исход ОА продемонстрировали T. Turajane и соавт. [62]. Они наблюдали 183 пациентов с выраженным ОА коленного сустава, которым в течение 2 лет проводились повторные курсы из 3 еженедельных инъекций ГЛК. За этот период лишь 37 (20,2%) больных не ответили на терапию, и им потребовалось хирургическое вмешательство. Сопоставив стоимость эндопротезирования и лечения ГЛК, авторы пришли к выводу, что инъекционная терапия обеспечивает существенное (на 63,3%) снижение затрат на лечение больных ОА.

Итальянские ученые проследили когорту из 224 больных ОА тазобедренного сустава, которые проходили курсовое лечение в/с инъекциями гилана. За время лечения эндопротезирование потребовалось 37,5% больных; тем не менее у 92% пациентов операция была отложена на 1 год, у 75,9% — на 2 года, а у 30,8% — на 5 лет. Конечно, эти данные имеют серьезное ограничение — отсутствие контрольной группы. Однако надо учитывать, что ОА этой локализации с трудом

поддается консервативной терапии и все больные с развернутой клинической картиной рассматриваются как кандидаты для эндопротезирования. Поэтому возможность продлить период без операции на 2–3 года при помощи в/с инъекций ГЛК представляется весьма ценным результатом [63].

Применение ГЛК при разных локализациях ОА

ОА поражает многие суставы, но при всем его клиническом многообразии и особенностях течения развивается в соответствии с едиными патогенетическими закономерностями. Следовательно, терапия, которая оказалась эффективной при лечении ОА коленного сустава, может с успехом применяться при ОА других локализаций. Поэтому ГЛК активно используется при всех возможных вариантах ОА. Техника в/с введения ГЛК разработана практически для всех суставов: кроме крупных (коленные, тазобедренные, плечевые), практикуется введение этой субстанции в межфаланговые, плюснефаланговые, локтевые, височно-нижнечелюстные, крестцово-подвздошные и другие суставы, а также околоуставные структуры [64].

ГЛК также применяется при ОА тазобедренного сустава, хотя такое лечение имеет ограничения, связанные со сложностью точного введения препарата в суставную полость [65].

По данным В. Wu и соавт. [66], которые провели метаанализ 6 РКИ, в/с введение ГЛК в тазобедренный сустав обеспечивало значимое уменьшение боли и улучшение функции в сравнении с исходным уровнем. Правда, статистически значимых различий в действии ГЛК и плацебо не выявлено.

V.F. Leite и соавт. [67] выполнили метаанализ 11 РКИ (n=807), в 4 из которых ГЛК сравнивалась с плацебо, в 3 — с ГК, еще в 3 — с ОТП и в 1 — с местным анестетиком (мепивакаин). В некоторых РКИ предусматривались 3 исследуемые группы (например, ГЛК, ОТП и плацебо). Как показал анализ, ни в одном случае ГЛК не имела достоверных преимуществ перед контролем при сроках наблюдения 1, 3 и 6 мес. Число НЯ при использовании ГЛК, активного контроля и плацебо было сопоставимым. Авторы пришли к выводу о нецелесообразности широкого применения ГЛК при поражении тазобедренного сустава.

В открытых работах эффективность ГЛК при любой локализации процесса оценивается существенно выше, чем в двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях. Например, A. Migliore и соавт. [68] позитивно оценили использование ГЛК при ОА тазобедренного сустава. Они наблюдали 2343 таких пациента, внесенных в национальный регистр, которым последовательно, в течение нескольких лет, проводились инъекции различных препаратов ГЛК в пораженные тазобедренные суставы. Критерием эффективности была потребность в НПВП: в первые 3 мес она снизилась на 48,2%, в дальнейшем отмечалось постепенное и значимое уменьшение приема этих лекарств — через 1 год на 50% и через 2 года на 61,0%.

Суставы кистей — одна из наиболее частых и характерных локализаций ОА. Имеется большой опыт использования инъекций ГЛК при этой форме ОА [69, 70]. Так, F.P. Kroon и соавт. [71] приводят данные РКИ, в 3 (n=196) из которых ГЛК сравнивалась с плацебо и в 6 (n=405) — с ГК при ОА суставов кистей. Показано, что ГЛК не имела преимуществ перед плацебо по купированию боли, наличию уплотнения, скованности и нарушения функции. ГЛК не уступала по эффек-

тивности ГК, однако применение последних давало более быстрый и более выраженный в первые недели результат.

Опубликован метаанализ, посвященный оценке действия ГлК при ОА большого пальца кисти (первый запястно-пястный сустав, *art. carpometacarpa pollicis*). S. Trellu и соавт. [72] проанализировали данные 6 РКИ (n=428), в которых сопоставлялся эффект в/с инъекций ГлК, ГК и плацебо при этой локализации поражения. При сравнении с плацебо в/с введение ГлК не показало достоверного различия в уменьшении боли, но достоверно улучшало функцию. Различия между действием ГлК и ГК не отмечено при оценке через 12 нед, однако через 24 нед эффект ГлК становился более отчетливым – стандартизированный средний «ответ» составил 1,44 (95% ДИ 0,14–2,74).

Препараты ГлК активно используются при ОА плеча, а также при встречающемся гораздо чаще поражении около-суставных мягких тканей (тендинит сухожилий мышц вращающей манжеты).

L. Osti и соавт. [73] изучили результаты 11 РКИ (n=1102), в которых оценивались возможности применения ГлК при боли в плече, связанной с поражением сухожилий ротаторов. Это были весьма разнородные данные: применялись 7 разных препаратов, на курс от 1 до 5 инъекций в/с или субакромиально под контролем УЗИ. Несмотря на это, по мнению авторов, общий анализ подтвердил, что применение ГлК эффективно уменьшает боль и улучшает функцию при боли в плече.

Однако в самом крупном РКИ, в котором изучалась эффективность ГлК при боли в плече, получены спорные результаты [74]. В этом исследовании участвовали 660 пациентов с хронической болью в плече, вызванной ОА и/или поражением связок. Всем больным было выполнено 3 или 5 в/с инъекций низкомолекулярной ГлК либо 5 инъекций плацебо. Суммарно эффект ГлК оказался выше: среднее различие с действием плацебо при 3 инъекциях составило $4,2 \pm 2,0$ мм, при 5 инъекциях – $5,1 \pm 2,0$ мм по ВАШ (в обоих случаях $p < 0,05$). Однако результат отчетливо зависел от характера патологии. Если причиной боли в плече был ОА гленоумерального сустава, то различия были достоверными: $7,5 \pm 2,5$ и $7,8 \pm 2,5$ мм по ВАШ соответственно (в обоих случаях $p < 0,01$). Но если боль была связана с поражением сухожилий ротаторов плеча, то результат практически отсутствовал: $-1,2 \pm 3,4$ и $1,2 \pm 3,2$ мм по ВАШ (нет различий с плацебо).

Имеются данные о возможности использования ГлК при лечении ОА голеностопного сустава [75–77]. Оценка применения ГлК при этой локализации ОА была проведена Т.В. Faleiro и соавт. [78]. Авторы изучили данные 5 РКИ (n=170), в которых сравнивалась эффективность в/с введения ГлК, плацебо и физиотерапии. В целом инъекции ГлК позволяли существенно уменьшить боль и улучшить функцию. Однако в 3 работах, в которых в качестве контроля использовалось плацебо, данные были сомнительны: преимущество ГлК отмечалось лишь по отдельным «конечным точкам» и в отдельные периоды наблюдения (от 2 нед до 6 мес).

ГлК используется и для лечения патологии височно-нижнечелюстного сустава, которая может рассматриваться как проявление ОА. М.А. Moldez и соавт. [79] представили метаанализ 7 РКИ, посвященных сравнению ГлК с плацебо и ГК. Согласно полученным данным, по эффективности ГлК не отличалась от ГК у таких пациентов. Лишь в одном

исследовании, в котором проводилось сравнение с плацебо, показано преимущество ГлК.

Вопросы безопасности

Препараты ГлК в целом хорошо переносятся. По данным постмаркетинговых исследований низкомолекулярного препарата гиалган (1987–2010 гг.), примерно из 6,5 млн больных, получивших курсовое лечение этим препаратом, лишь у 997 (0,01%) развились побочные эффекты [80]. При этом большинство подобных эпизодов было связано с кратковременными послеинъекционными осложнениями (боль в месте введения, локальный отек и др.), не представлявшими угрозы для здоровья [48].

F. Kempf и соавт. [81] проанализировали частоту осложнений при использовании гиалана у 4253 пациентов (всего 12 699 инъекций, выполненных 840 врачами). Местные НЯ были отмечены у 180 (4,2%) пациентов, наиболее частыми были внутрисуставной выпот (2,4%), отек сустава (1,3%), артралгии (1,2%) и стойкая эритема в области инъекции (0,3%). При этом практически все эти осложнения носили умеренный характер.

Однако встречаются и более серьезные НЯ. В литературе имеется немало сообщений о развитии острого синовита после в/с введения ГлК (псевдосептический артрит). Причиной острой воспалительной реакции, по-видимому, является локальная иммунная реакция на ГлК или продукты ее распада, что сопровождается миграцией макрофагов и нейтрофилов, выбросом провоспалительных цитокинов и медиаторов, а также активацией компонента. Предполагалось также, что ГлК может стать центром кристаллизации пирофосфата кальция с развитием псевдоподагрической атаки, что, однако, в большинстве случаев не подтверждается пробами синовиальной жидкости [82–89].

Псевдосептический артрит – неприятное, но не угрожающее жизни осложнение. Курс локальной и системной противовоспалительной терапии приводит к разрешению синовита в течение нескольких дней. В некоторых случаях в/с инъекции ГлК могут вызвать развитие опасных НЯ, например септический (гнояный) артрит [90–92]. Хотя это крайне редкая патология, врач не должен забывать о необходимости пунктуального соблюдения правил асептики при проведении в/с инъекций.

Препараты ГлК для в/с инъекций представляют собой вязкую и плотную субстанцию. Эти инъекции должен выполнять лишь хорошо обученный, опытный специалист, поскольку ошибки при околосуставном введении препаратов ГлК могут привести к развитию болезненного инфильтрата и отсутствию положительного эффекта лечения.

Особенно сложны для выполнения инъекции ГлК в суставы, в которых обычный физикальный осмотр и учет соответствующих анатомических ориентиров не позволяют точно определить положение иглы (например, тазобедренный сустав). Существенно повысить точность введения препарата, по мнению многих экспертов, позволяет УЗИ. Целесообразность применения УЗИ-контроля доказали А. Migliore и соавт. [93], которые располагают одним из наиболее крупных регистров в/с введений при ОА тазобедренного сустава.

Интересные данные приводят D.J. Berkoff и соавт. [94]. Они провели обзор 13 работ, в которых сопоставлялась точность пункции коленного и плечевого сустава при обычном доступе с использованием анатомических ориентиров и под

контролем УЗИ. Точную позицию иглы после пункции определяли с помощью УЗИ, рентгенографии и МРТ. Правильное положение иглы в полости сустава наблюдалось в 39–100% случаев при обычной пункции и в 63–100% случаев при применении инструментального контроля. В целом проведение в/с инъекции с использованием УЗИ давало более высокий процент «попаданий», чем при обычной пункции: 96,7 против 81,0 ($p < 0,001$) для колена и 97,3 против 65,4% ($p < 0,001$) для плеча.

Российский опыт применения ГЛК

Одним из популярных в России препаратов ГЛК является Синокрот[®], который представлен тремя продуктами: Синокрот[®] с молекулярной массой 1,6 млн Да (5 еженедельных в/с инъекций на курс), Синокрот[®] форте с молекулярной массой 2,1 млн Да (3 еженедельные в/с инъекции на курс) и Синокрот[®] форте ONE с молекулярной массой 2,1 млн Да. Последние два препарата имеют особенности химической структуры (поперечные связи между цепочками гиалуроната), что обеспечивает более длительное сохранение эффекта после введения.

Синокрот[®] не уступает другим препаратам ГЛК как с низкой, так и высокой молекулярной массой, что было подтверждено М.Р. van den Bekegom и соавт. [95], изучавшими эффективность разных препаратов ГЛК у 120 больных ОА тазобедренного сустава. Было показано, что повторные курсы введения препарата позволили не только существенно улучшить состояние пациентов и снизить потребность в НПВП, но и избежать эндопротезирования более чем в половине случаев при наблюдении в течение 3 лет.

В нашей стране накоплен большой позитивный опыт применения этого препарата в реальной клинической практике [96–98]. Имеется серия исследований, подтверждающих его эффективность и хорошую переносимость. Л.К. Пошехонова и соавт. [99] сравнивали эффект комбинированного лечения, включавшего Синокрот[®] (5 еженедельных в/с инъекций) и хондроитина сульфат (ХС), и только приема ХС у 60 больных ОА коленного сустава. Комбинированная терапия характеризовалась существенно лучшим результатом: улучшение достигнуто в основной группе у 100% пациентов, в контрольной у 86,6%. При этом отмечена достоверная разница в уменьшении боли в покое и при движении.

А.С. Михайлова и соавт. [100] указывают на преимущество терапии препаратом Синокрот[®] форте (3 еженедельные в/с инъекции) в сравнении с другим препаратом ГЛК — ферматроном (5 еженедельных инъекций). Особенностью этого исследования, включавшего 105 больных ОА, стала

оценка эффективности препаратов в зависимости от наличия ожирения. Так, у больных с ожирением при использовании Синокрот[®] форте через 6 мес улучшение (>20% от исходного уровня) наблюдалось в 86,6% случаев, а после курса терапии ферматроном — лишь в 32,0% ($p < 0,05$).

В.П. Терещенков и соавт. [101] представили положительный опыт применения препарата Синокрот[®] у 240 больных ОА коленного сустава: уменьшение боли по ВАШ после 5 еженедельных в/с инъекций в среднем составило 74,8%, прекратили прием НПВП 21% больных и снизили дозу этих препаратов 79%.

А.Г. Шушарин и соавт. [102] использовали Синокрот[®] в качестве основного компонента комплексного лечения ОА тазобедренного сустава и посчитали его действенным средством лечения данной патологии.

Заключение

Таким образом, мнения экспертов о терапевтической ценности ГЛК существенно различаются. Причина этого очевидна: по данным исследований с высоким уровнем доказательности, преимущество дорогостоящих препаратов ГЛК в сравнении с плацебо (дешевый физиологический раствор) не столь велико. Однако этот феномен определяется не столько низким эффектом ГЛК, сколько высоким эффектом плацебо. На это указывают многие ведущие эксперты, в частности R.D. Altman и соавт. [103], которые провели специальный метаанализ эффективности в/с введения физиологического раствора при ОА.

Тем не менее, на наш взгляд, есть убедительные доказательства симптоматического и достаточно веские доказательства структурно-модифицирующего действия препаратов ГЛК. Это оправдывает их широкое использование для лечения ОА, по крайней мере коленного сустава. Собственно, так рассуждают многие ведущие эксперты, занимающиеся проблемой ОА. Например, использование ГЛК заняло важное место в известном алгоритме лечения ОА коленного сустава, разработанном международной группой ESCO [104]. В то же время недавно (в 2014 г.) эксперты OARSI отнесли применение препаратов ГЛК к методам с «неопределенной целесообразностью» («*treatments of uncertain appropriateness*») [105].

Разумеется, не следует ожидать от ГЛК, как и от любого другого лекарственного средства, 100% эффективности и абсолютной безопасности. Однако имеется контингент пациентов, у которых применение ГЛК может быть очень эффективным при выраженных функциональных нарушениях и даже оказаться единственной возможностью избежать дорогостоящего хирургического лечения.

Препараты ГЛК в лечении ОА (общие положения)

- Препараты ГЛК при введении в полость пораженного сустава оказывают комплексное биологическое действие, приводящее к стимуляции анаболических процессов и подавлению воспаления.
- Собственно заместительное действие («протез синовиальной жидкости») представляется не столь существенным, поскольку время биодегенерации экзогенной ГЛК составляет даже для наиболее «тяжелых» синтетических препаратов около 4 нед.
- Существуют серьезная доказательная база симптоматического эффекта ГЛК при ОА. В то же время в ряде исследований препараты ГЛК не имели существенных различий с плацебо (в/с введение физиологического раствора) или эти различия были невелики.

- Курсовое использование препаратов ГЛК по эффективности не уступает в/с введению ГК или постоянному приему НПВП, при этом эффект ГЛК более длительный.
- Имеются данные, что повторные курсы ГЛК способны замедлять развитие ОА и отдалять необходимость эндопротезирования суставов.
- Методика в/с введения ГЛК разработана для всех суставов. Получено подтверждение положительного действия ГЛК при поражении тазобедренных, голеностопных, плечевых, височно-нижнечелюстных и других суставов. Однако наибольшая доказательная база имеется для лечения ОА коленных суставов.
- ГЛК хорошо переносится и редко вызывает побочные эффекты. Наиболее серьезными из них являются псевдосептический и септический артрит (последний возникает очень редко). Локальные осложнения более характерны для высокомолекулярной ГЛК.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Каратеев АЕ, Лиля АМ. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):70-81. [Karateev AE, Lila AM. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):70-81. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-70-81
2. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1323-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763. Epub 2014 Feb 19.
3. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 13;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72
4. Barbour KE, Hootman JM, Helmick CG, et al. Meeting physical activity guidelines and the risk of incident knee osteoarthritis: a population-based prospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jan;66(1):139-46. doi: 10.1002/acr.22120.
5. Moskowitz RW. The burden of osteoarthritis: clinical and quality-of-life issues. *Am J Manag Care*. 2009 Sep;15(8 Suppl):S223-9.
6. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120-4. [Balabanova RM, Erdes ShF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124
7. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4-13. [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4-13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529
8. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеярова НГ, Пьяных СЕ. Новые возможности в терапии остеоартроза. Справочник поликлинического врача. 2015;(6-8):4-7. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, Pyanykh SE. New opportunities in the treatment of osteoarthritis. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2015;(6-8):4-7. (In Russ.)].
9. Балабанова РМ. Место препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза. Рациональная фармакотерапия. Современная ревматология. 2014;8(3):73–6. [Balabanova RM. Place of hyaluronic acid preparations in therapy for osteoarthritis. *Ratsional'naya farmakoterapiya. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(3):73–6. (In Russ.)]. doi: 10.1038/nrdp.2016.72
10. Maheu E, Rannou F, Reginster JY. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S28-33. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.008. Epub 2015 Dec 2.
11. Bowman S, Awad ME, Hamrick MW, et al. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med*. 2018 Feb 16;7(1):6. doi: 10.1186/s40169-017-0180-3.
12. Iannitti T, Lodi D, Palmieri B. Intra-Articular Injections for the Treatment of Osteoarthritis Focus on the Clinical Use of Hyaluronic Acid. *Drugs R D*. 2011;11(1):13-27. doi: 10.2165/11539760-000000000-00000.
13. Peyron JG, Balazs EA. Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritic joints. *Pathol Biol (Paris)*. 1974 Oct;22(8):731-6.
14. Namiki O, Toyoshima H, Morisaki N. Therapeutic effect of intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1982 Nov;20(11):501-7.
15. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Oct 26;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z.
16. Band PA, Heeter J, Wisniewski HG, et al. Hyaluronan molecular weight distribution is associated with the risk of knee osteoarthritis progression. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(1):70–6.
17. Stern R, Jedrzejewski MJ. Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action. *Chem Rev*. 2006 Mar;106(3):818-39.
18. Lindqvist U, Tolmachev V, Kairemo K, et al. Elimination of stabilised hyaluronan from the knee joint in healthy men. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(8):603-613.
19. Edsman K, Hjelm R, Lärkner H, et al. Intra-articular Duration of Durolane after Single Injection into the Rabbit Knee. *Cartilage*. 2011 Oct;2(4):384-8. doi: 10.1177/1947603511400184.
20. Creamer P, Sharif M, George E, et al. Intra-articular hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee: an investigation into mechanisms of action. *Osteoarthritis Cartilage*. 1994;2(2):133–40.
21. Julovi SM, Yasuda T, Shimizu M, et al. Inhibition of interleukin-1beta-stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):516–25.
22. Waddell DD, Kolomytkin OV, Dunn S, Marino AA. Hyaluronan suppresses IL-1beta-induced metalloproteinase activity from synovial tissue. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Dec;465:241-8.
23. Yasuda T. Nuclear factor-kappaB activation by type II collagen peptide in articular chondrocytes: its inhibition by hyaluronan via the receptors. *Mod Rheumatol*. 2013;23(6):1116–23.
24. Yasui T, Akatsuka M, Tobetto K, et al. The effect of hyaluronan on interleukin-1

О Б З О Р Ы

- alpha-induced prostaglandin E2 production in human osteoarthritic synovial cells. *Agents Actions*. 1992;37(1-2):155-6.
25. 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
26. Rutjes AW, Jü ni P, da Costa BR, et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 Aug 7;157(3):180-91. doi: 10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473.
27. 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.
28. 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.
29. Campbell KA, Erickson BJ, Saltzman BM, et al. Is Local Viscosupplementation Injection Clinically Superior to Other Therapies in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015 Oct;31(10):2036-45.e14. doi: 10.1016/j.arthro.2015.03.030. Epub 2015 May 19.
30. Bhandari M, Bannuru RR, Babins EM, et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017 Sep;9(9):231-246. doi: 10.1177/1759720X17729641. Epub 2017 Sep 12.
31. 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.
32. O'Hanlon CE, Newberry SJ, Booth M, et al. Hyaluronic acid injection therapy for osteoarthritis of the knee: concordant efficacy and conflicting serious adverse events in two systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Nov 4;5(1):186.
33. 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.
34. Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T, Durolane International Study Group. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Aug;12(8):642-9.
35. 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.
36. Altman R, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. *J Rheumatol*. 1998 Nov;25(11):2203-12.
37. Jü ni P, Hari R, Rutjes AW, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 22;(10):CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.pub3.
38. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
39. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 May 16;317(19):1967-1975. doi: 10.1001/jama.2017.5283.
40. Farooq M, Devitt A. Perceived efficacy and risks of infection following intra-articular injections: a survey of orthopaedic surgeons. *Ir J Med Sci*. 2005 Jan-Mar;174(1):26-32.
41. 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.ijso.2018.02.065. Epub 2018 Mar 21.
42. He WW, Kuang MJ, Zhao J, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2017 Mar;39:95-103. doi: 10.1016/j.ijso.2017.01.087. Epub 2017 Jan 27.
43. 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. Epub 2013 Nov 1.
44. Euppaya T, Punyapornwithaya V, Chomdej S, et al. Effects of hyaluronic acid combined with anti-inflammatory drugs compared with hyaluronic acidalone, in clinical trials and experiments in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Sep 6;18(1):387. doi: 10.1186/s12891-017-1743-6.
45. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, et al. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2016 Mar;32(3):495-505. doi: 10.1016/j.arthro.2015.08.005. Epub 2015 Oct 1.
46. Zhang HF, Wang CG, Li H, et al. Intra-articular platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Mar 5;12:445-453. doi: 10.2147/DDDT.S156724. eCollection 2018.
47. 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. Epub 2015 Nov 17.
48. Atay T, Aslan A, Baydar ML, Ceylan B, Baykal B, Kirdemir V. The efficacy of low- and high-molecular-weight hyaluronic acid applications after arthroscopic debridement in patients with osteoarthritis of the knee. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2008 Aug-Oct;42(4):228-33.
49. Kotevoglou N, Iyibozkurt PC, Hiz O, et al. A prospective randomised controlled clinical trial comparing the efficacy of different molecular weight hyaluronan solutions in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2006 Feb;26(4):325-30. Epub 2005 Jun 15.
50. Lee P, Kim Y, Lim Y, et al. Comparison between High and Low Molecular Weight Hyaluronates in Knee Osteoarthritis Patients: Open-label, Randomized, Multicentre Clinical Trial. *J Int Med Res*. 2006 Jan-Feb;34(1):77-87.
51. Jü ni P, Reichenbach S, Trelle S, et al. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007 Nov;56(11):3610-9.
52. Dai WL, Lin ZM, Guo DH, et al. Efficacy and Safety of Hylan versus Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *J Knee Surg*. 2018 Apr 4. doi: 10.1055/s-0038-1641142. [Epub ahead of print]
53. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Зайцева ЕМ и др. Результаты многоцентрового годовичного исследования препарата Дюролан. Эффективная фармакотерапия. Ревматология. Травматология. Ортопедия. 2011;37(1):50-7. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Zaitseva EM, et al. The results of a multicenter annual study of the drug Duralan. Effektivnaya farmakoterapiya. *Revmatologiya. Travmatologiya. Ortopediya*. 2011;37(1):50-7. (In Russ.)].
54. Leighton R, Fitzpatrick J, Smith H, et al. Systematic clinical evidence review of NASHA (Durolane hyaluronic acid) for the treatment of knee osteoarthritis. *Open Access Rheumatol*. 2018 May 21;10:43-54. doi: 10.2147/OARRR.S162127. eCollection 2018.
55. Arden NK, Akermark C, Andersson M, et al. A randomized saline-controlled trial of

- NASHA hyaluronic acid for knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 2014 Feb;30(2):279-86. doi: 10.1185/03007995.2013.855631. Epub 2013 Nov 5.
56. Concoff A, Sancheti P, Niazi F, et al. The efficacy of multiple versus single hyaluronic acid injections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2017 Dec 21;18(1):542. doi: 10.1186/s12891-017-1897-2.
57. Stitik TP, Issac SM, Modi S, et al. Effectiveness of 3 Weekly Injections Compared With 5 Weekly Injections of Intra-Articular Sodium Hyaluronate on Pain Relief of Knee Osteoarthritis or 3 Weekly Injections of Other Hyaluronan Products: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017 May;98(5):1042-1050. doi: 10.1016/j.apmr.2017.01.021. Epub 2017 Feb 21.
58. Altman R, Hackel J, Niazi F, et al. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Jan 31. pii: S0049-0172(17)30650-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.01.009. [Epub ahead of print]
59. Jubb R, Piva S, Beinat L, et al. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract.* 2003 Jul-Aug;57(6):467-74.
60. Pasquali Ronchetti I, Guerra D, Taparelli F, et al. Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2001 Feb;40(2):158-69.
61. Waddell DD, Bricker DC. Total knee replacement delayed with Hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis. *J Manag Care Pharm.* 2007 Mar;13(2):113-121.
62. Turajane T, Labpiboonpong V, Maungsiri S. Cost analysis of intra-articular sodium hyaluronate treatment in knee osteoarthritis patients who failed conservative treatment. *J Med Assoc Thai.* 2007 Sep;90(9):1839-44.
63. Migliore A, Bizzi E, Massafra U, et al. The impact of treatment with hylan G-F 20 on progression to total hip arthroplasty in patients with symptomatic hip OA: a retrospective study. *Curr Med Res Opin.* 2012 May;28(5):755-60. doi: 10.1185/03007995.2011.645563. Epub 2012 Apr 18.
64. Colen S, Haverkamp D, Mulier M, van den Bekerom MP. Hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis in all joints except the knee: what is the current evidence? *BioDrugs.* 2012 Apr 1;26(2):101-12. doi: 10.2165/11630830-000000000-00000.
65. Abate M, Pelotti P, De Amicis D, et al. Viscosupplementation with hyaluronic acid in hip osteoarthritis (a review). *Ups J Med Sci.* 2008;113(3):261-77.
66. Wu B, Li YM, Liu YC. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections in hip osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget.* 2017 Sep 18;8(49):86865-86876. doi: 10.18632/oncotarget.20995. eCollection 2017 Oct 17.
67. Leite VF, Daud Amadera JE, Buehler AM. Viscosupplementation for Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy on Pain and Disability, and the Occurrence of Adverse Events. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018 Mar;99(3):574-583.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2017.07.010. Epub 2017 Aug 11.
68. Migliore A, Granata M, Tormenta S, et al. Hip viscosupplementation under ultra-sound guidance reduces NSAID consumption in symptomatic hip osteoarthritis patients in a long follow-up. Data from Italian registry. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Jan;15(1):25-34.
69. Velasco E, Ribera MV, Pi J. Single-arm open-label study of Durolane (NASHA nonanimal hyaluronic acid) for the treatment of osteoarthritis of the thumb. *Open Access Rheumatol.* 2017 Mar 27;9:61-66. doi: 10.2147/OARRR.S128675. eCollection 2017.
70. 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. Epub 2009 Jan 10.
71. Kroon FP, Rubio R, Schoones JW, Kloppenburg M. Intra-Articular Therapies in the Treatment of Hand Osteoarthritis: A Systematic Literature Review. *Drugs Aging.* 2016 Feb;33(2):119-33. doi: 10.1007/s40266-015-0330-5.
72. Trellu S, Dadoun S, Berenbaum F, et al. Intra-articular injections in thumb osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine.* 2015 Oct;82(5):315-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.02.002. Epub 2015 Mar 14.
73. Osti L, Buda M, Buono AD, et al. Clinical evidence in the treatment of rotator cuff tears with hyaluronic acid. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2016 Feb 13;5(4):270-5. doi: 10.11138/mltj/2015.5.4.270. eCollection 2015 Oct-Dec.
74. Blaine T, Moskowitz R, Udell J, et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am.* 2008 May;90(5):970-9. doi: 10.2106/JBJS.F.01116.
75. Papalia R, Albo E, Russo F, et al. The use of hyaluronic acid in the treatment of ankle osteoarthritis: a review of the evidence. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017 Dec 27;31(4 Suppl 2):91-102.
76. Murphy EP, Curtin M, McGoldrick NP, et al. Prospective Evaluation of Intra-Articular Sodium Hyaluronate Injection in the Ankle. *J Foot Ankle Surg.* 2017 Mar-Apr;56(2):327-331. doi: 10.1053/j.jfas.2016.09.017. Epub 2017 Jan 20.
77. Bossert M, Boublil D, Parisaux JM, et al. Imaging Guidance Improves the Results of Viscosupplementation with HANOX-M-XL in Patients with Ankle Osteoarthritis: Results of a Clinical Survey in 50 Patients Treated in Daily Practice. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord.* 2016 Nov 22;9:195-199. eCollection 2016.
78. Faleiro TB, Schulz Rda S, Jambeiro JE, et al. Viscosupplementation in ankle osteoarthritis: a systematic review. *Acta Orthop Bras.* 2016 Jan-Feb;24(1):52-4. doi: 10.1590/1413-785220162401139470.
79. Moldez MA, Camones VR, Ramos GE, et al. Effectiveness of Intra-Articular Injections of Sodium Hyaluronate or Corticosteroids for Intracapsular Temporomandibular Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Facial Pain Headache.* Winter 2018;32(1):53-66. doi: 10.11607/ofph.1783. Epub 2017 Dec 15.
80. www.cscrossia.info/userfiles/gialgan_inform.pdf
81. Kemper F, Gebhardt U, Meng T, Murray C. Tolerability and short-term effectiveness of hylan G-F 20 in 4253 patients with osteoarthritis of the knee in clinical practice. *Curr Med Res Opin.* 2005 Aug;21(8):1261-9.
82. Dragomir CL, Scott JL, Perino G, et al. Acute inflammation with induction of anaphylatoxin C5a and terminal complement complex C5b-9 associated with multiple intra-articular injections of hylan G-F 20: a case report. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012 Jul;20(7):791-5. doi: 10.1016/j.joca.2012.03.020. Epub 2012 Apr 4.
83. Idrissi Z, Benbouazza K, Fourtassi M, et al. Acute pseudo-septic arthritis following viscosupplementation of the knee. *Pan Afr Med J.* 2012;12:44. Epub 2012 Jun 23.
84. Roos J, Epaulard O, Juvin R, et al. Acute pseudoseptic arthritis after intraarticular sodium hyaluronan. *Joint Bone Spine.* 2004 Jul;71(4):352-4.
85. Bernardeau C, Bucki B, Liote F. Acute arthritis after intra-articular hyaluronate injection: onset of effusions without crystal. *Ann Rheum Dis.* 2001 May;60(5):518-20.
86. Puttick MP, Wade JP, Chalmers A, et al. Acute local reactions after intraarticular hylan for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 1995 Jul;22(7):1311-4.
87. Noain E, Sancez-Villares JJ, Lasanta PJ, Gonzalez Arteaga FJ. Acute local reaction to intra-articular infiltration with synvisc (Hylan GF20). About two cases. *An Sist Sanit Navar.* 2003 May-Aug;26(2):283-5.
88. Leopold SS, Warme WJ, Pettis PD, Shott S. Increased frequency of acute local reaction to intra-articular hylan GF-20 (synvisc) in patients receiving more than one course of treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2002 Sep;84-A(9):1619-23.
89. Goldberg VM, Coutts RD. Pseudoseptic reactions to hylan viscosupplementation: diagnosis and treatment. *Clin Orthop Relat Res.*

О Б З О Р Ы

- 2004 Feb;(419):130-7.
90. Shemesh S, Heller S, Salai M, Velkes S. Septic arthritis of the knee following intra-articular injections in elderly patients: report of six patients. *Isr Med Assoc J*. 2011 Dec;13(12):757-60.
91. Albert C, Brocq O, Gerard D, et al. Septic knee arthritis after intra-articular hyaluronate injection. Two case reports. *Joint Bone Spine*. 2006 Mar;73(2):205-7. Epub 2005 Jun 23.
92. Morshed S, Huffman GR, Ries MD. Septic arthritis of the hip and intrapelvic abscess following intra-articular injection of hyaluron G-F 20. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 2004 Apr;86-A(4):823-6.
93. Migliore A, Tormenta S, Lagana B, et al. Safety of intra-articular hip injection of hyaluronic acid products by ultrasound guidance: an open study from ANTIAGE register. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Jul;17(13):1752-9.
94. Berkoff DJ, Miller LE, Block JE. Clinical utility of ultrasound guidance for intra-articular knee injections: a review. *Clin Interv Aging*. 2012;7:89-95. doi: 10.2147/CIA.S29265. Epub 2012 Mar 20.
95. Van den Bekerom MP, Rys B, Mulier M. Viscosupplementation in the hip: evaluation of hyaluronic acid formulations. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008 Mar;128(3):275-80. Epub 2007 Jun 16.
96. Лопатина ДВ, Лобанов СВ. Клинический опыт применения производных гиалуроновой кислоты в комплексном лечении больных с деформирующим артрозом крупных суставов. *Русский медицинский журнал*. 2010;(11):756-8. [Lopatina DV, Lobanov SV. Clinical experience of application of hyaluronic acid derivatives in complex treatment of patients with large joint deforming arthrosis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2010;(11):756-8. (In Russ.)].
97. Васькова НВ, Евстигнеева ЛП, Ивашова ИГ и др. Применение препаратов гиалуроновой кислоты при гонартрозе в реальной клинической практике. *Остеопороз и остеопатии*. 2015;(1):18-22. [Vas'kova NV, Evstigneeva LP, Ivashova IG, et al. The use of hyaluronic acid in gonarthrosis in clinical practice. *Osteoporoz i osteopatii*. 2015;(1):18-22. (In Russ.)].
98. Чебыкин АВ. Комплексный модернизированный подход в лечении больных с дегенеративно-дистрофическим поражением суставов. *Лечащий врач*. 2012;(7):68-71. [Chebykin AV. A comprehensive modernized approach to treatment of patients with degenerative-dystrophic lesions of the joints. *Lechashchii vrach*. 2012;(7):68-71. (In Russ.)].
99. Пошехонова ЛК, Пошехонов ДВ, Пилипенко ВВ. Эффективность локальной терапии в комплексном лечении остеоартроза. *Русский медицинский журнал*. 2011;(29):1828-31. [Poshekhonova LK, Poshekhonov DV, Pilipenko VV. The effectiveness of local therapy in the complex treatment of osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2011;(29):1828-31. (In Russ.)].
100. Михайлова АС, Теплякова ОВ, Богословская ЛВ. Влияние физиологических особенностей коленных суставов на эффективность локальной терапии гонартроза. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2012;(3):82-3. [Mikhailova AS, Teplyakova OV, Bogoslovskaya LV. Influence of physiological features of knee joints on the effectiveness of local therapy of gonarthrosis. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki*. 2012;(3):82-3. (In Russ.)].
101. Терешенков ВП, Титов СЮ, Титова ОИ и др. Синокрот в терапии гонартрозов. *Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2011;13(2). [Tereshenkov VP, Titov SYu, Titova OI, et al. Synocrom in the treatment of gonarthrosis. *Elektronnyi sbornik nauchnykh trudov «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»*. 2011;13(2). (In Russ.)].
102. Шушарин АГ, Прохоренко ВМ, Морозов ВВ, Шевела АИ. Оценка эффективности комплексной терапии гиалуронатами больных с остеоартрозом тазобедренного сустава. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(3):41-5. [Shusharin AG, Prokhorenko VM, Morozov VV, Shevela AI. Evaluation of the efficiency of combination therapy with hyaluronates in patients with hip osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(3):41-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-572
103. Altman RD, Devji T, Bhandari M, et al. Clinical benefit of intra-articular saline as a comparator in clinical trials of knee osteoarthritis treatments: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):151-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.003. Epub 2016 Apr 27.
104. 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.
105. 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.

Поступила 20.06.2018

Исследование поддержано ЗАО «Фармфирма «Сотекс». 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.