

Локальная инъекционная терапия: применение гиалуроновой кислоты при остеоартрите и других заболеваниях суставов

И.С. Дыдыкина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>, dydykina_is@mail.ru

П.С. Коваленко¹, <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>, polina_dydykina@mail.ru

А.В. Аболешина¹, <https://orcid.org/0000-0003-3431-5580>, abolyoshina@yandex.ru

А.А. Коваленко², <https://orcid.org/0000-0002-3333-0220>, alexey-kovalenko@yandex.ru

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В статье обсуждается применение локальной инъекционной терапии (ЛИТ) в артрологической практике. Целью ЛИТ является введение лекарственного средства в полость сустава или периартикулярно, удаление избыточного количества синовиальной жидкости из полости сустава с последующим анализом его состава для проведения дифференциального диагноза и принятия решения о лечебной тактике. Наиболее часто используются при ЛИТ глюкокортикоиды, гиалуроновая кислота (ГЛК), аутологичная обогащенная тромбоцитами плазма. Метод введения ГЛК в полость сустава рассматривается экспертами как перспективный способ лечения остеоартрита, наиболее распространенного хронического заболевания суставов. Препараты на основе ГЛК различаются между собой по концентрации, молекулярному весу и методике производства. В статье представлены результаты исследований с использованием высоко- или низкомолекулярных препаратов ГЛК при лечении пациентов с остеоартритом коленных, тазобедренных и мелких суставов. Обращается внимание на то, что ЛИТ препаратами ГЛК применяется при лечении других заболеваний костно-мышечной системы. Представлены данные, в т. ч. отечественных авторов, об эффективности ГЛК при ОА плечевых суставов, при синдроме сдавления ротаторов плеча. Так, восстановление объема движений и значительное уменьшение боли в области плеча было достигнуто на фоне применения от 3 до 5 инъекций препарата ГЛК, произведенного в Российской Федерации методом бактериальной ферментации. Уникальная технология производства препарата ГЛК позволяет снизить риск содержания бактериальных эндотоксинов, полностью очистить раствор от гиалуронидазы, повысить однородность, сохранить молекулярную массу. На основании полученных доказательств эффективности и безопасности препараты ГЛК включены различными медицинскими ассоциациями и профессиональными сообществами в российские и международные клинические рекомендации по лечению ОА.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, остеоартрит, костно-мышечная система, купирование боли, нормализация внутрисуставной среды

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Аболешина А.В., Коваленко А.А. Локальная инъекционная терапия: применение гиалуроновой кислоты при остеоартрите и других заболеваниях суставов. *Медицинский совет.* 2022;16(2):100–106. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-100-106>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Local injection therapy: the use of hyaluronic acid in osteoarthritis and other joint diseases

Irina S. Dydykina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>, dydykina_is@mail.ru

Polina S. Kovalenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>, polina_dydykina@mail.ru

Aleksandra V. Aboleshina¹, <https://orcid.org/0000-0003-3431-5580>, abolyoshina@yandex.ru

Alexey A. Kovalenko², <https://orcid.org/0000-0002-3333-0220>, alexey-kovalenko@yandex.ru

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The article deals with local injection therapy (LIT) in arthrological practice, the purpose of which is the introduction of a drug into the joint cavity or periarticularly, removal of excess synovial fluid from the joint cavity with subsequent analysis of its composition for differential diagnosis and decision-making on treatment tactics. The most commonly used in LIT are glucocorticoids, hyaluronic acid (GLK), autologous platelet-rich plasma. The method of introducing GLA into the joint cavity is considered by experts as a promising method for the treatment of osteoarthritis, the most common chronic joint disease. GLK-based preparations differ in concentration, molecular weight and production method. The article presents the results of studies using high- or

low-molecular drugs GIK in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee, hip and small joints. Attention is drawn to the fact that LIT with GIK preparations is used in the treatment of other diseases of the musculoskeletal system. Data are presented, including those of Russian authors, on the effectiveness of GIK in OA of the shoulder joints, in the syndrome of compression of the shoulder rotators. Thus, the restoration of range of motion and a significant reduction in pain in the shoulder area was achieved against the background of the use of 3 to 5 injections of the GIK preparation produced in the Russian Federation by bacterial fermentation. The unique production technology of the GIK preparation makes it possible to reduce the risk of bacterial endotoxins, completely purify the solution from hyaluronidase, increase homogeneity, and preserve the molecular weight. On the basis of the obtained evidence of efficacy and safety, HLA preparations are included by various medical associations and professional communities in Russian and international clinical guidelines for the treatment of OA.

Keywords: hyaluronic acid, osteoarthritis, musculoskeletal system, pain relief, normalization of the intra-articular environment

For citation: Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Aboleshina A.V., Kovalenko A.A. Local injection therapy: the use of hyaluronic acid in osteoarthritis and other joint diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):100–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-100-106>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Локальная инъекционная терапия (ЛИТ) в арthroлогической практике – это целенаправленное введение лекарственного препарата в суставы или периартикулярные ткани с целью купирования боли, воспаления, нормализации внутрисуставной среды. Наряду с этим, пункция суставов, которая также является методом ЛИТ, позволяет удалить избыточное количество синовиальной или геморрагической жидкости из полости сустава с последующим анализом ее состава для проведения дифференциального диагноза и выбора тактики лечения пациента. Метод ЛИТ известен более 100 лет, доказал свою эффективность и безопасность, широко используется врачами разных специальностей. За последние 30 лет ЛИТ значительно изменилась в связи с появлением новых препаратов и схем их введения, совершенствованием техники манипуляций, расширением показаний. В клинических рекомендациях АРР (Ассоциация ревматологов России), АСР (Американская коллегия ревматологов), EULAR (Европейская антиревматическая лига) внутрисуставное введение лекарственных средств рассматривается как один из основных методов лечения целого ряда заболеваний суставов [1, 2].

Выбор препарата, его дозы, кратности введения при ЛИТ осуществляется с учетом показаний и противопоказаний, локализации введения и положения больного. Большое значение уделяется материально-техническому обеспечению (специальное помещение, оборудование рабочего места, освещение и пр.), обучению персонала, вопросам асептики и антисептики с целью предупреждения инфицирования и возникновения осложнений. Осложнения ЛИТ могут быть местными (инфильтрат, абсцесс, поломка иглы, тромбоз, некроз тканей, гематома, липодистрофия) и общими (медикаментозная или воздушная эмболия, повреждение нервных структур, повреждение артерий, аллергические реакции, анафилактический шок). Инфильтрат – самое частое осложнение ЛИТ, характеризуется образованием уплотнения в месте инъекции, которое определяется при пальпации. Причиной возникновения инфильтрата может быть ве-

дение лекарственного средства в один и тот же участок или нарушение правил асептики на этапе подготовки и во время выполнения инъекций. Ятрогенные осложнения могут быть связаны с ошибочным введением лекарственного препарата.

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЛОКАЛЬНОЙ ИНЪЕКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Одними из широко используемых препаратов ЛИТ являются глюкокортикоиды (ГК) короткого (гидрокортизон) и пролонгированного (метилпреднизолон, триамсинолон, бетаметазон) действия. Впервые гидрокортизон был введен в коленный сустав при ревматоидном артрите в 1951 г., а спустя 10 лет уже был представлен анализ результатов более чем ста тысяч инъекций препарата у 4 000 больных, который подтвердил противовоспалительный и анальгетический эффект препарата и безопасность повторных инъекций ГК [3]. В настоящее время эффективность ЛИТ ГК не вызывает сомнений и ассоциируется с уменьшением синовита при аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваниях, проявлений теносиновита, в т. ч. посттравматического, снижением воспаления периартикулярных мягких тканей, купированием приступов и атак при микрокристаллических артропатиях. Вопрос о необходимости и кратности повторных инъекций ГК решается индивидуально, т. к. частое и необоснованное введение может сопровождаться развитием лекарственной зависимости, повышением артериального давления или содержания глюкозы в сыворотке крови, возникновением и прогрессированием глаукомы, катаракты, вторичного остеоартрита, остеонекроза, других серьезных локальных осложнений, таких как атрофия мышц, кожи и подкожно-жировой клетчатки, дегенеративных процессов в ткани сухожилия, которые могут стать причиной его разрыва, и др. [4].

Новым направлением ЛИТ, которое активно развивается в арthroлогической практике, является применение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы, лечебный потенциал которой определяется высокой концентрацией эндогенных факторов роста, стимулирующих

репарацию хрящевой ткани и сухожилий [5]. Целый ряд исследований продемонстрировал эффективность этого метода в уменьшении интенсивности боли, нормализации или улучшении функции коленных, тазобедренных и плечевых суставов [6–8]. Эксперты обращают внимание на то, что при значительных дегенеративных изменениях в суставе эффективность аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы невысокая. Применение этого метода ЛИТ оправданно при свежих локальных дефектах хряща на фоне травмы, в то время как клеточная терапия (аутологичная имплантация хондроцитов, приживление и дифференцировка модифицированных хондроцитов или стволовых клеток, введенных в матрикс-продуцирующие хондроциты) предназначена для восстановления поврежденной ткани хряща и рассматривается как перспективный инновационный метод, применение которого возможно с помощью артроскопических операций или внутрисуставных инъекций, что требует дальнейшего изучения [9, 10].

Большой интерес на протяжении целого ряда лет сохраняется к ЛИТ с использованием гиалуроновой кислоты – гликозаминогликана, в структуре которого представлены повторяющиеся фрагменты β -1,4-D-глюкуроновой кислоты и β -1,3-N-ацетилглюкозамина, образующие молекулы различной массы до 6 500 и даже до 10 900 кДа [11–13]. Гиалуроновая кислота (ГлК) способствует восстановлению механической устойчивости хрящевой ткани и сухожилий, ускорению репаративных процессов за счет повышения синтеза эндогенного гиалуроната, обеспечивает вязкоэластичность, удерживает влагу, осуществляет защитную функцию тканей сустава [14–17]. ГлК ингибирует экспрессию провоспалительных медиаторов ИЛ-1 β и ИЛ-6, матриксных металлопротеиназ, снижает синтез простагландина E2, пролиферацию синовиальных клеток. Оказывает влияние на снижение подвижности лимфоцитов, увеличение жизнеспособности хондроцитов и на ноцицептивные процессы в тканях сустава [15, 17, 18]. Улучшение реологических свойств синовиальной жидкости возможно при замещении измененных молекул эндогенной ГлК. Введение препаратов ГлК в полость сустава позволяет сохранить подвижность суставов, снизить интенсивность боли, стимулировать синтез эндогенной ГлК [19]. Несмотря на то что в настоящее время ЛИТ с использованием ГлК не способна полностью восстановить свойства синовиальной жидкости, этот метод рассматривается экспертами Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) как перспективный способ лечения остеоартрита (ОА) [20].

РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ

ОА – наиболее распространенное хроническое заболевание суставов (мелких, средних, крупных), при котором в патологический процесс вовлекаются структуры, образующие сустав. ОА – возрастзависимое заболевание,

однако большинство исследователей отмечают, что болезнь помолодела, т. к. клинические и рентгенологические признаки болезни определяются у 30–40-летних пациентов. ОА – одна из основных причин снижения качества жизни и количества потерянных лет трудоспособной жизни. Поэтому поиск эффективных, безопасных методов лечения ОА коленных, тазобедренных, плечевых и мелких суставов – актуальная задача медицины. Учитывая, что прогрессирование ОА сопровождается снижением концентрации ГлК, ее деполимеризацией и приводит к образованию молекул меньшего размера до 2 700 кДа [18], в настоящее время получила развитие концепция вискоусупплементации (введение экзогенной ГлК в полость сустава).

Препараты ГлК различаются между собой по концентрации, молекулярному весу, методике производства [21, 22]. Ряд авторов считает, что увеличение вязкоэластичности синовиальной жидкости, восстановление ее реологических свойств возможно с помощью введения в полость сустава препаратов ГлК с высокой молекулярной массой [19, 23–25]. В пользу этой гипотезы свидетельствует тот факт, что при ОА на фоне воспаления происходит деградация высокомолекулярной эндогенной ГлК до низкомолекулярной, это сопровождается возникновением боли и снижением подвижности сустава [26]. Также обсуждается положение о том, что длительность клинического эффекта пропорциональна молекулярной массе, продолжительности нахождения в суставе экзогенной ГлК. В метаанализе G. Lo et al. показана более высокая эффективность высокомолекулярной ГлК при ОА коленного сустава. Однако авторы обращают внимание на высокую гетерогенность проанализированных исследований [26]. Другие исследователи высказывают мнение о том, что низкомолекулярная ГлК обладает в большей степени такими биологическими эффектами, как снижение воспаления, вискоиндукция, изменение соотношения про- и антикатаболических процессов, за счет большей аффинности к соответствующим рецепторам и лигандам [27–31].

Наиболее масштабным исследованием с применением низкомолекулярной ГлК (900 кДа) является AMELIA Project, в которое было включено 306 пациентов с гонартрозом II–III стадии по Kellgren – Lawrence. В соответствии с рандомизацией пациенты получали внутрисуставные инъекции 2,5 мл 1% ГлК или 2,5 мл физиологического раствора (плацебо). Терапия осуществлялась курсами один раз в неделю в течение пяти недель. Всего было проведено 4 курса (через 7, 14 и 27 нед. после первого). По итогам лечения среди получавших ГлК положительный ответ на лечение был на 22% выше, чем в группе плацебо ($p = 0,004$). Авторы отмечают, что число «ответчиков» в основной группе увеличивалось после каждого курса ГлК, в то время как в группе плацебо оставалось практически неизменным. Эффективность оценивалась по шкале ответа на терапию OARSI [32].

Эффект высокомолекулярной ГлК (6000 кДа) представлен в целом ряде работ при ОА коленных суставов (I–III стадии по Kellgren – Lawrence), в т. ч. J. Hermans et al. Один раз в неделю в течение трех недель вводился

внутриартикулярно препарат ГЛК пациентам основной группы. Контрольная группа лечение ГЛК не получала. Через 52 нед. показатели эффективности терапии по критериям OMERACT-OARSI были выше в основной группе ($p < 0,05$). Отмечено уменьшение интенсивности боли в покое ($p = 0,01$), улучшение показателей шкалы KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome) ($p = 0,01$) и общей оценки состояния здоровья пациентов ($p < 0,0001$) [33].

Возможность использования ГЛК при ОА тазобедренных суставов менее изучена в связи с большей сложностью осуществления ЛИТ в полость тазобедренного сустава. Тем не менее интерес к использованию ГЛК при ОА тазобедренных суставов не вызывает сомнений [34]. Так, A. Migliore et al. оценили влияние ГЛК на интенсивность боли у 120 пациентов с ОА тазобедренного сустава I–IV степени по Kellgren – Lawrence. 4 мл ГЛК (1500–2000 кДа) вводили в полость сустава один раз в 6 мес. Была предусмотрена возможность дополнительного введения ГЛК по просьбе пациента минимум через 3 мес. после предыдущей инъекции. Через 18 мес. после первого введения препарата отмечено снижение интенсивности боли минимум на 30% относительно исходного: боль по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) – у 60% пациентов, при использовании шкалы Лекена – у 52% пациентов ($p < 0,001$) [35]. Позже авторы опубликовали ретроспективный анализ этой когорты пациентов. Шести хирургам-ортопедам было предложено независимо друг от друга оценить целесообразность проведения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС) на основании клинических и рентгенологических данных пациентов, полученных на первом визите до проведения инъекций ГЛК. В группе, где четыре и более хирурга сочли ТЭТС целесообразным, оказалось 93 пациента; в группе с неоднозначной необходимостью ТЭТС (трое специалистов «за», трое «против») – 21 пациент. Затем были проанализированы данные, полученные через 24 и 48 мес. после первого визита (после курса инъекций ГЛК). Среди пациентов, для которых ТЭТС было оценено как необходимое, операция была проведена у 17 (18,3%) в течение 24 мес. и у 32 (34,4%) в течение 48 мес. Во второй группе за 48 мес. ТЭТС не была проведена ни у одного пациента из 21. Авторы сделали вывод, что внутриартикулярное введение ГЛК может отсрочить ТЭТС у пациентов с клиническими симптомами ОА тазобедренного сустава [36].

Изучение эффективности ГЛК при ОА тазобедренных суставов сопровождается значительной гетерогенностью клинической выборки и неоднозначностью суждений. Описаны как положительные результаты лечения ГЛК, так и их отсутствие [37]. Авторы системного обзора, опубликованного в 2016 г., представили согласованное мнение относительно умеренного, но значимого влияния ГЛК на функционирование тазобедренных суставов, пораженных ОА.

Эффективность препаратов ГЛК изучалась при заболеваниях суставов кисти. Так, S. Fuchs et al. сравнили эффективность ГЛК и ГК при ризартрозе (ОА большого пальца руки). Один раз в неделю в течение трех недель одной группе пациентов вводили внутриартикулярно 1 мл 1% ГЛК

(1200 кДа), другой по той же схеме – 10 мг триамцинолона ацетонида. Через 6 мес. после окончания лечения авторы отметили, что эффект ГЛК был более продолжительным, сопровождался большим улучшением функции сустава ($p < 0,05$) [38]. Другие исследователи сравнили эффективность ГЛК и бетаметазона у пациентов с ризартрозом II–III степени по Kellgren – Lawrence. Одной группе пациентов внутриартикулярно один раз в неделю в течение трех недель вводили 5 мг ГЛК (500–1000 кДа), другой – комбинацию 1,5 мг бетаметазона ацетата и 1,5 мг бетаметазона динатрия фосфата. Так же как и в предыдущем исследовании, терапия ГЛК показала более долгосрочный эффект, большее улучшение функции сустава и более значимое снижение боли у пациентов с тяжелыми симптомами ризартроза ($p < 0,05$) [39].

Положительное действие терапии ГЛК отмечается не только при ОА суставов кистей, коленных и тазобедренных суставов, но и при других заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Так, D. Orlandi et al. установили, что сочетанное применение ГЛК и ГК при болезни де Кервена (теносиновит, стенозирующий лигаментит, стенозирующий тендовагинит), проявляющейся резкой болью в области запястья при физической нагрузке, обладает преимуществом перед изолированным применением ГК. Они сравнили долгосрочный эффект 1 мл метилпреднизолона ацетата в сочетании с 2 мл физиологического раствора либо в сочетании с 2 мл 0,8% низкомолекулярной ГЛК. Через 6 мес. в группе сочетанного использования ГЛК и ГК отмечено более значимое уменьшение боли по ВАШ и изменений сухожилий сгибателей (*retinaculum flexorum*) ($p < 0,001$). Авторы отметили, что степень функциональных нарушений (оценивали по опроснику quickDASH) в группе терапии ГК в сочетании с физиологическим раствором была в два раза выше, чем в группе ГЛК и ГК [40].

Опубликованы результаты исследований, в т. ч. отечественных ученых, с положительной оценкой эффективности ГЛК при ОА плечевых суставов, при синдроме сдавления ротаторов плеча [41]. В статье Е. Яицкой и Д. Струц представлены результаты лечения импиджмент-синдрома первой стадии, которое включало, кроме консервативных комплексных мероприятий в течение 4 нед. и ортопедического режима с иммобилизацией ортезом, введение средства для замещения синовиальной жидкости на основе ГЛК Рипарт (1% – 3 мл) от 3 до 5 инъекций с интервалом 7 дней. По итогам лечения у 8 из 10 пациентов, включенных в исследование, после прохождения полного курса терапии зарегистрировано полное восстановление объема движений и отсутствие боли, у 2 пациентов жалобы на боль в области плеча сохранялись, но интенсивность их уменьшилась до 1–2 баллов по ВАШ. Амплитуда движений в суставе увеличилась и составила около 90% от нормальных показателей [42].

Средства для замещения синовиальной жидкости в суставах на основе ГЛК под брендом «Рипарт» производятся в России по запатентованной швейцарской технологии методом бактериальной ферментации *Streptococcus equi* и *Streptococcus zooepidemicus*. Уникальная

технология производства позволила сократить время приготовления раствора с 24 ч до 30 мин, время стерилизации – с 60 до 30 мин, а также производить двойную ультрафильтрацию через фильтр с диаметром пор 5 мкм, что позволило сократить длительность повреждающего термического воздействия, добиться полной денатурации гиалуронидазы и лучшей очистки продукта от белковых включений. В конечном итоге удалось снизить риск содержания бактериальных эндотоксинов, полностью очистить раствор от гиалуронидазы, повысить однородность, снизить вариативность вязкоэластичных характеристик средства для замещения синовиальной жидкости от серии к серии, а также сохранить его молекулярную массу, которая составляет не менее 3 млн Да. Данный показатель является уникальным для средств, полученных процессом ферментации, и обеспечивает оптимальное взаимодействие ГЛК с суставным хрящом при ОА суставов. Рипарт, Рипарт Форте и Рипарт Лонг представлены несколькими формами выпуска по 1, 2 и 3 мл в ампуле с дозой 10 мг/мл (Рипарт), 15 мг/мл (Рипарт Форте) и 20 мг/мл (Рипарт Лонг), чего нет практически ни у одного производителя аналогичной продукции.

Эффективность и безопасность применения препаратов ГЛК при ОА подтверждена многочисленными исследованиями, систематическими обзорами и метаанализами [43–48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор безопасного и эффективного способа лечения ОА, особенно среди пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих сопутствующие заболевания, требует тщательного анализа всех факторов. Одновременное использование нефармакологических и фармакологических методов лечения ОА способствует значимому снижению боли, нормализации или увеличению объема движений в суставах, предотвращению инвалидизации. Методам

ЛИТ уделяется большое внимание при ОА, они широко используются в клинической практике.

В последние годы отмечается увеличение арсенала средств для профилактики и лечения ОА, нормализации состава синовиальной жидкости, которая осуществляет перемещение питательных веществ и регуляторных цитокинов. Синовиальная жидкость облегчает трение, амортизирует и предупреждает изнашивание суставных поверхностей. Эти функции возможны благодаря молекулам, в первую очередь ГЛК, содержащимся в синовиальной жидкости. Установлено, что по мере прогрессирования ОА концентрация и деполимеризация ГЛК снижается, образуются молекулы размером 2700–4500 кДа против изначально 6500–10900 кДа, что изменяет свойства и функциональные способности синовиальной жидкости. Внедрение в клиническую практику вискозуплементации (введение экзогенной ГЛК в полость сустава) патогенетически обоснованно и клинически целесообразно. Замещение патологически измененных эндогенных молекул ГЛК, например, одним из продуктов линейки Рипарт позволяет улучшить реологические свойства синовиальной жидкости, стимулировать синтез эндогенной ГЛК, улучшить подвижность суставов. Введение экзогенной ГЛК в полость сустава способствует поддержанию упругости хряща, повышению амортизационных свойств и снижению интенсивности боли в области сустава.

Применение ГЛК является перспективным методом лечения ОА, что подтверждается мнением ведущих ученых, результатами клинических исследований, метаанализами. С учетом полученных доказательств эффективности и безопасности препаратов ГЛК они включены в российские и международные клинические рекомендации лечения ОА различными медицинскими ассоциациями и профессиональными сообществами.

Поступила / Received 13.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 01.02.2022

Принята в печать / Accepted 09.02.2022



Список литературы / References

1. Алексеева Л.И. Остеоартроз. В: Насонов Е.Л. (ред.). *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР Медиа; 2020. 448 с. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/ISBN9785970442616/?anchor=list_item_qevlbt.
2. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149–162. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>.
3. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Локальная терапия глюкокортикоидами. *РМЖ*. 1999;(8):7–10. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/LOKALYNAYA_TERAPIYA_GLYUKOKORTIKOIDAMI.
4. Насонов Е.Л. Общая характеристика и механизмы действия ГК. *РМЖ*. 1999;(8):4–7. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/OBSchAYa_HARAKTERISTIKA_I_MECHANIZMY_DEYSTVIYA_GK.
5. Akhmerov R.R. (ed.). *Регенеративная медицина на основе аутологичной плазмы. Технология Plasmolifting™*. М.: Литтерра; 2014. 150 с. Режим доступа: https://fecoopa.ru/plazma_5_ru.pdf.
6. Nejati P., Ghahremaninia A., Naderi F., Gharibzadeh S., Mazaherinezhad A. Treatment of Subacromial Impingement Syndrome: Platelet-Rich Plasma or Exercise Therapy? A Randomized Controlled Trial. *Orthop J Sports Med*. 2017;5(5):2325967117702366. <https://doi.org/10.1177/2325967117702366>.
7. Kesikburun S., Tan A.K., Yilmaz B., Yaşar E., Yazicioğlu K. Platelet-rich plasma injections in the treatment of chronic rotator cuff tendinopathy: a randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2013;(11):2609–2616. <https://doi.org/10.1177/0363546513496542>.
8. Маланин Д.А., Демкин С.А., Демешченко М.В., Байдова К.В. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава II стадии. *Гений ортопедии*. 2017;23(1):44–51. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2017-23-1-44-51>.
9. Malanin D.A., Demkin S.A., Demeshchenko M.V., Baydova K.V. Platelet-rich autologous plasma in the treatment of patients with stage II osteoarthritis

- tis of the knee. *Genij Ortopedii*. 2017;23(1):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2017-23-1-44-51>.
9. Im G.I.L. Perspective on Intra-articular Injection Cell Therapy for Osteoarthritis Treatment. *Tissue Eng Regen Med*. 2019;16(4):357–363. <https://doi.org/10.1007/s13770-018-00176-6>.
 10. Im G.I.L. Clinical use of stem cells in orthopaedics. *Eur Cell Mater*. 2017;33:183–196. <https://doi.org/10.22203/eCM.v033a14>.
 11. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers (Basel)*. 2018;10(7):701. <https://doi.org/10.3390/polym10070701>.
 12. Necas J., Bartosikova L., Brauner P., Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinárni Medicina*. 2008;53(8):397–411. <https://doi.org/10.17221/1930-vetmed>.
 13. Laurent T.C., Laurent U.B., Fraser J.R. The structure and function of hyaluronan: An overview. *Immunol Cell Biol*. 1996;74(2):a1–a7. <https://doi.org/10.1038/icb.1996.32>.
 14. Удовика М.Н., Жиляев Е.В., Аношенкова О.Н. Эффективность локальных инъекций гиалуроната натрия в терапии заболеваний мягких околоуставных тканей. *Поликлиника*. 2017;(2):98–104. Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201702\(2\)/98.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201702(2)/98.pdf).
 15. Udovika M.I., Zhilyaev E.V., Anoshenkova O.N. Efficacy of local injection of sodium hyaluronate in the treatment of diseases periarticular soft tissues. *Poliklinika*. 2017;(2):98–104. (In Russ.) Available at: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201702\(2\)/98.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201702(2)/98.pdf).
 16. Altman R., Manjoo A., Fierlinger A., Niazi F., Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16(321). <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0775-z>.
 17. Stern R., Jadeja M.J. Hyaluronidases: Their Genomics, Structures, and Mechanisms of Action. *Chem Rev*. 2006;106(3):818–839. <https://doi.org/10.1021/cr050247k>.
 18. George E. Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(11):637–640. <https://doi.org/10.1136/ard.57.11.637>.
 19. Bowman S., Awad M.E., Hamrick M.W., Hunter M., Fulzele S. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med*. 2018;7(1):6. <https://doi.org/10.1186/s40169-017-0180-3>.
 20. Balazs E.A., Denlinger J.L. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1993;39:3–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8410881>.
 21. Bruyère O., Honvo G., Veronesi N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
 22. Найманн А.И. Современные тенденции в лечении остеоартрита. Внутрисуставное применение производных гиалуроновой кислоты. *Лечащий врач*. 2018;(7):42–45. Режим доступа: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/546>.
 23. Naimann A.I. Modern trends in osteoarthritis treatment. Intra-articular application of hydraulic acid preparations. *Lechaschi Vrach*. 2018;(7):42–45. (In Russ.) Available at: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/546>.
 24. Кавалерский Г.М., Кавалерский М.Г., Дугина Ю.Л., Рукин Я.А. Сравнительная характеристика реологических свойств внутрисуставных протезов на основе гиалуроновой кислоты. *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2018;(1):18–22. <https://doi.org/10.17238/issn2226-2016.2018.1.18-22>.
 25. Kavalersky G.M., Kavalersky M.G., Dugina Yu.L., Rukin Ya.A. Comparative characteristics of rheological properties of intra-articular prostheses based on hyaluronic acid. *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2018;(1):18–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/issn2226-2016.2018.1.18-22>.
 26. Wobig M., Bach G., Beks P., Dickhut A., Runzheimer J., Schwieger G. et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther*. 1999;21(9):1549–1562. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(00\)80010-7](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(00)80010-7).
 27. Bongkotphet K., Tassanawipaw W., Krittiyanunt S., Songpatanasilp T., Sakulbumrungsil R. Comparative efficacy of low- and high-molecular weight intra-articular hyaluronic acids in patients with knee osteoarthritis. *J Heal Res*. 2009;23:87–92. Available at: <https://www.thaiscience.info/journals/Article/HRE/10893391.pdf>.
 28. Soltés L., Mendichi R. Molecular characterization of two host-guest associating hyaluronan derivatives. *Biomed Chromatogr*. 2003;17(6):376–384. <https://doi.org/10.1002/bmc.252>.
 29. Lo G.H., LaValley M., McAlindon T., Felson D.T. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA*. 2003;290(23):3115–3121. <https://doi.org/10.1001/jama.290.23.3115>.
 30. Daniel M., Herman S., Dolinar D., Iglic A., Sochor M., Kralj-Iglic V. Contact stress in hips with osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;447:92–99. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000203472.88926.c8>.
 31. Stern R., Jedrzejewski M.J. Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action. *Chem Rev*. 2006;106(3):818–839. <https://doi.org/10.1021/cr050247k>.
 32. Hiraoka N., Takahashi K.A., Arai Y., Sakao K., Mazda O., Kishida T. et al. Intra-articular injection of hyaluronan restores the aberrant expression of matrix metalloproteinase-13 in osteoarthritic subchondral bone. *J Orthop Res*. 2011;29(3):354–360. <https://doi.org/10.1002/jor.21240>.
 33. Julovi S.M., Ito H., Nishitani K., Jackson C.J., Nakamura T. Hyaluronan inhibits matrix metalloproteinase-13 in human arthritic chondrocytes via CD44 and P38. *J Orthop Res*. 2011;29(2):258–264. <https://doi.org/10.1002/jor.21216>.
 34. Karna E., Mityk W., Surazyński A., Patka J.A. Protective effect of hyaluronic acid on interleukin-1-induced deregulation of beta1-integrin and insulin-like growth factor-I receptor signaling and collagen biosynthesis in cultured human chondrocytes. *Mol Cell Biochem*. 2008;308(1–2):57–64. <https://doi.org/10.1007/s11010-007-9612-5>.
 35. Navarro-Sarabia F., Coronel P., Collantes E., Navarro F.J., de la Serna A.R., Naranjo A. 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;70(11):1957–1962. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.152017>.
 36. Hermans J., Bierma-Zeinstra S.M.A., Bos P.K., Niesten D.D., Verhaar J.A.N., Reijman M. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):196. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2546-8>.
 37. De Lucia O., Pierannunzi L.M., Pregolato F., Verduci E., Crotti C., Valcamonica E. et al. Effectiveness and Tolerability of Repeated Courses of Viscosupplementation in Symptomatic Hip Osteoarthritis: A Retrospective Observational Cohort Study of High Molecular Weight vs. Medium Molecular Weight Hyaluronic Acid vs. No Viscosupplementation. *Front Pharmacol*. 2019;10:1007. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01007>.
 38. Migliore A., Massafra U., Bizzi E., Lagana B., Germano V., Piscitelli P. et al. Intra-articular injection of hyaluronic acid (MW 1,500–2,000 kDa; HyalOne) in symptomatic osteoarthritis of the hip: a prospective cohort study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2011;131(12):1677–1685. <https://doi.org/10.1007/s00402-011-1353-y>.
 39. Migliore A., Bella A., Bisignani M., Calderaro M., De Amicis D., Logroscino G. et al. Total hip replacement rate in a cohort of patients affected by symptomatic hip osteoarthritis following intra-articular sodium hyaluronate (MW 1,500–2,000 kDa) ORTOBRX study. *Clin Rheumatol*. 2012;31(8):1187–1196. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-1994-4>.
 40. O'Hanlon C.E., Newberry S.J., Booth M., Grant S., Motala A., Maglione M.A. 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;5(1):186. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0363-9>.
 41. Fuchs S., Mönikes R., Wohlmeiner A., Heyse T. Intra-articular hyaluronic acid compared with corticoid injections for the treatment of rhizarthrosis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(1):82–88. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.07.016>.
 42. Monfort J., Rotés-Sala D., Segalés N., Montañes F.J., Orellana C., Llorente-Onaindia J. et al. Comparative efficacy of intra-articular hyaluronic acid and corticoid injections in osteoarthritis of the first carpometacarpal joint: Results of a 6-month single-masked randomized study. *Joint Bone Spine*. 2015;82(2):116–121. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.08.008>.
 43. Orlandi D., Corazza A., Fabbro E., Ferrero G., Sabino G., Serafini G. et al. Ultrasound-guided percutaneous injection to treat de Quervain's disease using three different techniques: a randomized controlled trial. *Eur Radiol*. 2015;25(5):1512–1519. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3515-0>.
 44. Нестеренко В.А., Каратеев А.Е., Бялик Е.И., Макаров М.А., Макаров С.А., Бялик В.Е. и др. Эффективность локальных инъекций гиалуроновой кислоты при синдроме давления ротаторов плеча. *Научно-практическая ревматология*. 2019;13(4):61–65. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-61-65>.
 45. Nesterenko V.A., Karateev A.E., Byalik E.I., Makarov M.A., Makarov S.A., Byalik V.E. et al. Efficiency of local injections of platelet-rich plasma in shoulder impingement syndrome. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;13(4):61–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-61-65>.
 46. Язцкая Е.И., Струц Д.В. Локальная инъекционная терапия средством для замещения синовиальной жидкости на основе гиалуроновой кислоты при импиджмент-синдроме плечевого сустава. *Лечащий врач*. 2018;(12):78. Режим доступа: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/652>.
 47. Yaitskaya E.I., Struts D.V. Local injection therapy with hyaluronic acid medical device in the case of shoulder joint impingement syndrome. *Lechaschi Vrach*. 2018;(12):78. (In Russ.) Available at: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/652>.
 48. Tamer T.M. Hyaluronan and synovial joint: function, distribution and healing. *Interdiscip Toxicol*. 2013;6(3):111–125. <https://doi.org/10.2478/intox-2013-0019>.

44. George E. Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(11):637-640. <https://doi.org/10.1136/ard.57.11.637>.
45. Edwards J. Second international meeting on synovium. Cell biology, physiology and pathology. 21–23 September, Canterbury, United Kingdom. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(5):389–391. <https://doi.org/10.1136/ard.54.5.389>.
46. Altman R., Hackel J., Niazi F., Shaw P., Nicholls M. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(2):168–175. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.01.009>.
47. Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И., Бледнова А.Ю., Карташова С.В., Бочарникова М.И. Преимущества использования гиалуроната натрия при суставной патологии мелких суставов у полиморбидных пациентов. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2020;(2):95–100. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-2-95-100>.
48. Eliseeva L.N., Zhdamarova O.I., Blednova A.Yu., Kartashova S.V., Bocharnikova M.I. The advantages of sodium hyaluronate for small joint disorders in patients with comorbidities. *RMI. Medical Review*. 2020;4(2):95–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-2-95-100>.
49. Zhang B., Thayaparan A., Horner N., Bedi A., Alolabi B., Khan M. Outcomes of hyaluronic acid injections for glenohumeral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Shoulder Elbow Surg*. 2019;28(3):596–606. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2018.09.011>.

Информация об авторах:

Дыдыкина Ирина Степановна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; dydykina_is@mail.ru

Коваленко Полина Сергеевна, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; polina_dydykina@mail.ru

Аболешина Александра Вадимовна, клинический ординатор, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; abolyoshina@yandex.ru

Коваленко Алексей Анатольевич, к.м.н., главный врач Университетской клинической больницы №5, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2; alexey-kovalenko@yandex.ru

Information about the authors:

Irina S. Dydykina, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory for the Evolution of Rheumatoid Arthritis, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; dydykina_is@mail.ru

Polina S. Kovalenko, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Laboratory for Monitoring the Safety of Antirheumatic Drugs, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; polina_dydykina@mail.ru

Aleksandra V. Aboleshina, Medical Resident of the Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; abolyoshina@yandex.ru

Aleksei A. Kovalenko, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician University Clinical Hospital No. 5, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; alexey-kovalenko@yandex.ru