

Локальная инъекционная терапия в комплексном лечении болезней костно-мышечной системы: основные принципы использования, доказательная база, безопасность

Ли́ла А.М.^{1,2}, Загородний Н.В.³, Каратеев А.Е.¹, Алексеева Л.И.^{1,2}, Чичасова Н.В.^{1,2}, Лазишвили Г.Д.⁴, Ахтямов И.Ф.⁵, Бялик Е.И.¹, Макаров М.А.¹, Таскина Е.А.¹, Шмидт Е.И.⁶, Крылов В.В.⁷, Бялик В.Е.¹, Нестеренко В.А.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва; ⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁵ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань; ⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ⁷Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск
¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10; ⁴Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁵Россия, 420064, Казань, Оренбургский тракт, 138; ⁶Россия, 119049, Москва, Ленинский проспект, 8; ⁷Россия, 249036, Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

Локальная инъекционная терапия (ЛИТ) — важная составляющая комплексного лечения болезней костно-мышечной системы (БКМС), широко используемая в реальной клинической практике. Для ЛИТ применяются глюкокортикоиды, препараты гиалуроновой кислоты (ГлК), аутологичные клеточные препараты, ботулинический токсин типа А, радиоактивные изотопы и др. ЛИТ позволяет добиться выраженного симптоматического эффекта, при этом в ряде случаев, например при проведении повторных курсов лечения ГлК у пациентов с остеоартритом, обсуждается возможность замедления прогрессирования заболевания и снижения потребности в хирургическом лечении.

Проведение ЛИТ требует специальной компетенции и навыков врача, тщательного соблюдения правил асептики и антисептики, инструментальной визуализации. ЛИТ может быть сопряжена с серьезными осложнениями, поэтому должна выполняться по строгим показаниям.

Совет экспертов был посвящен определению основных принципов ЛИТ. Были рассмотрены показания для применения тех или иных видов данной терапии, доказательная база ее эффективности и безопасности, последовательность использования различных препаратов, а также необходимость комбинации ЛИТ с другими медикаментозными и немедикаментозными методами лечения БКМС.

Ключевые слова: локальная инъекционная терапия; ревматические заболевания; глюкокортикоиды; гиалуроновая кислота; обогащенная тромбоцитами плазма; ботулинический токсин типа А; радиосиноэктомия.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Ли́ла АМ, Загородний НВ, Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Чичасова НВ, Лазишвили ГД, Ахтямов ИФ, Бялик ЕИ, Макаров МА, Таскина ЕА, Шмидт ЕИ, Крылов ВВ, Бялик ВЕ, Нестеренко ВА. Локальная инъекционная терапия в комплексном лечении болезней костно-мышечной системы: основные принципы использования, доказательная база, безопасность. Современная ревматология. 2023;17(4):120–137. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-120-137

Local injection therapy in the complex treatment of musculoskeletal disorders: principles of application, evidence base, safety

Lila A.M.^{1,2}, Zagorodniy N.V.³, Karateev A.E.¹, Alekseeva L.I.^{1,2}, Chichasova N.V.^{1,2}, Lazishvili G.D.⁴, Akhtyamov I.F.⁵, Bialik E.I.¹, Makarov M.A.¹, Taskina E.A.¹, Schmidt E.I.⁶, Krylov V.V.⁷, Bialik V.E.¹, Nesterenko V.A.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow; ⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan; ⁶N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1 of Moscow City Health Department, Moscow; ⁷A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center, branch of National Medical Research Center for Radiology, Ministry of Health of Russia, Obninsk

¹34А, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³10, Priorova Street, Moscow 127299, Russia; ⁴1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia; ⁵138, Orenburgsky Trakt, Kazan 420064, Russia; ⁶8, Leninsky Prospect, Moscow 119049, Russia; ⁷10, Marshal Zhukov Street, Obninsk 249036, Russia

Local injection therapy (LIT) is an important component of the complex treatment of musculoskeletal disorders (MSD), which is widely used in real clinical practice. Glucocorticoids, hyaluronic acid drugs (HA), autologous cell drugs, botulinum toxin type A, radioactive isotopes, etc. are used for LIT. LIT makes it possible to achieve a pronounced symptomatic effect, while in some cases, for example, repeated HA treatments in patients with osteoarthritis, the possibility of slowing the progression of the disease and reducing the need for surgical treatment is discussed. The performance of LIT requires special skills and abilities of the physician, careful compliance with the rules of asepsis and antisepsis, and instrumental visualization. LIT can be associated with serious complications and therefore must be performed according to strict indications. The Expert Council was devoted to defining the basic principles of LIT. The indications for the use of certain types of this therapies, the evidence base for its efficacy and safety, the order of application of different drugs, and the need to combine LIT with other drug and non-drug treatments of MSD were reviewed.

Keywords: local injection therapy; rheumatic diseases; glucocorticoids; hyaluronic acid; platelet-rich plasma; botulinum toxin type A; radiosynovectomy.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Lila AM, Zagorodniy NV, Karateev AE, Alekseeva LI, Chichasova NV, Lazishvili GD, Akhtyamov IF, Bialik EI, Makarov MA, Taskina EA, Schmidt EI, Krylov VV, Bialik VE, Nesterenko VA. Local injection therapy in the complex treatment of musculoskeletal disorders: principles of application, evidence base, safety. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):120–137. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-120-137

Локальная инъекционная терапия (ЛИТ) — метод лечения, основанный на непосредственном введении фармакологических препаратов или биологически активных субстанций, оказывающих местное терапевтическое действие, в область, связанную с патологическим процессом. Рациональное использование ЛИТ позволяет уменьшить боль и функциональные нарушения, повысить качество жизни пациентов, поэтому рассматривается как важная составляющая комплексного лечения болезней костно-мышечной системы (БКМС), вызванных травмой, воспалением и дегенеративными процессами. Данный метод активно используется в терапии БКМС — остеоартрита (ОА), системных ревматических заболеваний (РЗ), подагрического артрита, патологии околоуставных мягких тканей (ПОМТ), последствий травм, туннельных синдромов, состояний, обусловленных мышечным гипертонусом, и др. Для ЛИТ применяются препараты и биологически активные субстанции с различным механизмом действия, такие как глюкокортикоиды (ГК), препараты гиалуроновой кислоты (ГлК), аутологичная обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП), ботулинический токсин типа А (БТА) и др. [1–6]. Важным преимуществом ЛИТ является относительно низкая частота системных нежелательных реакций (НР). Это дает возможность использовать ЛИТ у пациентов с серьезной коморбидной патологией и наличием противопоказаний для назначения ряда обезболивающих средств с системным действием, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Кроме того,

ЛИТ позволяет снизить потребность в анальгетиках и тем самым уменьшить риск развития осложнений, связанных с этими препаратами [1, 6, 7].

ЛИТ — инвазивное вмешательство, успех и безопасность которого напрямую зависят от точной топической диагностики, корректной техники проведения процедуры, а также хорошей подготовки и опыта врача. Данный метод лечения сопряжен с определенным риском развития местных и общих НР: механического повреждения биологических структур (сосудов, нервных стволов, сухожилий и др.), инфицирования, неточного введения действующей субстанции и др. Поэтому врач, выполняющий ЛИТ, должен обладать соответствующей компетенцией, подтвержденной официальным сертификатом. ЛИТ следует проводить с использованием четкой методологии, инструментальной визуализации, тщательным соблюдением правил асептики и антисептики [8, 9].

Хотя ЛИТ широко применяется в медицинской практике, до настоящего времени не разработаны общепризнанные принципы и стандарты данного метода лечения. Это касается показаний, алгоритма выбора того или иного препарата, кратности инъекций, длительности терапевтического курса, возможности комбинирования средств с разным механизмом действия, подходов к оценке результатов лечения. Недостаточно проработана и юридическая база применения ряда лекарственных препаратов и биологически активных субстанций, используемых для ЛИТ. Учитывая востребованность ЛИТ во многих отраслях медицины, пред-

ставляется целесообразным создать национальные рекомендации по применению этого метода лечения при БКМС, основанные на имеющейся доказательной базе и консолидированном мнении экспертов – специалистов из различных областей медицины.

Представляем проект рекомендаций по использованию ЛИТ для лечения БКМС с соответствующей оценкой уровней доказательности (УД – от 1 до 5) и уровней убедительности рекомендаций (УУР – А, В, С; табл. 1–3).

Общие положения

Препараты, используемые для ЛИТ

• ГК – метилпреднизолон, триамцинолон, бетаметазон, гидрокортизон, – которые оказывают местное противовоспалительное действие, уменьшая воспалительную реакцию, отек и боль.

• Препараты ГЛК, которые выполняют функцию виско-супплементации, заменяя утраченную при патологии способность естественной смазки суставов и связочного аппарата (гиалуронат), а также активируют синтез естественных протеогликанов за счет стимуляции клеточных рецепторов хондроцитов.

• Биологические средства – аутологичная ОТП, аутологичная кондиционированная плазма, стромально-васкулярная фракция (СВФ), взвесь аутологичных хондроцитов и др., которые содержат факторы роста и/или мезенхимальные стволовые клетки (МСК), способные ускорять репаративные процессы в поврежденной ткани.

• БТА, который подавляет нейромышечную передачу, устраняет мышечный спазм и снижает болевую афферентацию в области пораженных суставов и околоуставных структур.

• Радиоактивные изотопы – рений-188, литий-177, иттрий-90 и др., – которые используются для лечения стойкого некупируемого консервативными методами синовита (радиосиновэктомия, РСЭ).

• Методы и средства с недостаточно определенным механизмом действия или недостаточной доказательной базой – прелотерапия (пролиферационная, или регенеративная терапия), препараты модифицированного коллагена, полиакриламидный гель, НПВП и др.

Общие принципы проведения ЛИТ

• ЛИТ позволяет добиться симптоматического улучшения – уменьшения боли и функциональных нарушений, повышения качества жизни. Вопрос о влиянии некоторых видов ЛИТ, в частности внутрисуставных (в/с) инъекций ГЛК, на прогрессирование ОА остается открытым. ЛИТ не должна рассматриваться как единственный или основной метод лечения, ее всегда следует применять в рамках комбинированной терапии, включающей медикаментозные и немедикаментозные методы, а также медицинскую и социальную реабилитацию (УУР – В).

• Целесообразность и возможность проведения ЛИТ, а также ее характер (препараты, дозы, длительность курса, необходимость повторных курсов) определяются индивидуально в зависимости от клинической ситуации на основании совместного решения лечащего врача, пациента и специалиста, выполняющего ЛИТ, при необходимости – врачебной комиссии (УУР – С).

Таблица 1. Оценка УД для диагностических методов
Table 1. Estimates of level of evidence for diagnostic methods

УД	Описание
1	Метаанализ и систематический обзор хорошо организованных РКИ
2	Отдельные хорошо организованные РКИ и систематические обзоры
3	Нерандомизированные, сравнительные и когортные исследования
4	Несравнительные и описательные исследования
5	Теоретическое обоснование или мнение экспертов

Примечание. РКИ – рандомизированные контролируемые исследования.

Таблица 2. Оценка УД для терапевтических методов
Table 2. Estimates for level of evidence for therapies

УД	Описание
1	Метаанализ и систематический обзор хорошо организованных РКИ
2	Отдельные хорошо организованные РКИ и систематические обзоры
3	Нерандомизированные, сравнительные и когортные исследования
4	Несравнительные и описательные исследования, исследования «случай-контроль»
5	Теоретическое обоснование, доклинические исследования или мнение экспертов

Таблица 3. Оценка УУР
Table 3. Evaluation of the level of conviction for recommendations

УУР	Описание
А	Сильная рекомендация: все критерии эффективности представляются важными, исследования имеют высокий или удовлетворительный методологический уровень, выводы по основным параметрам оценки не имеют значимых расхождений
В	Условная рекомендация: не все рассматриваемые критерии эффективности представляются важными, не все исследования имели высокий или удовлетворительный методологический уровень, их выводы по основным параметрам имеют расхождения
С	Слабая рекомендация: отсутствие четких доказательств – все исследования имеют невысокий методологический уровень, их выводы по основным параметрам значительно различаются

• Проводить ЛИТ может врач, имеющий соответствующую компетенцию, подтвержденную действующим сертификатом травматолога-ортопеда или ревматолога (для инъекций в суставы и околоуставные структуры), травматолога-ортопеда, нейрохирурга, анестезиолога-реаниматолога (для инъекций в область нервов и нервных сплетений; УУР – С).

• ЛИТ должна выполняться в условиях малой операционной или специализированного процедурного кабинета с соблюдением требований асептики и антисептики. Проведение РСЭ требует соблюдения специальных мер безопасно-

сти, связанных с использованием радиофармпрепаратов – РФП (УУР – С).

- Для методически правильного проведения ЛИТ целесообразно применять инструментальную визуализацию (УЗИ, рентгенологическое исследование), позволяющую подтвердить корректное положение инъекционной иглы в конкретной анатомической структуре (УУР – А).

- При планировании эндопротезирования сустава не следует выполнять ЛИТ с в/с введением препаратов менее чем за 3 мес до предполагаемой операции (УУР – С).

- Нужно рекомендовать пациенту избегать повышенных нагрузок на сустав в течение 24 ч после ЛИТ; при этом иммобилизации не требуется (УУР – С).

- Следует регулярно оценивать и документировать результаты ЛИТ. Хорошим ответом на лечение считается уменьшение боли и улучшение функции $\geq 50\%$ от исходного уровня или сохранение выраженности боли < 4 см/баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) / числовой рейтинговой шкале (ЧРШ; УУР – С).

- Общим противопоказанием для проведения любого вида ЛИТ (за исключением местного введения антибактериальных средств) являются наличие или подозрение на наличие септического процесса, а также изменения кожи воспалительного характера в месте предполагаемой пункции (УУР – С).

Комментарии

Применение ЛИТ включено в национальные и международные рекомендации по лечению ОА коленного сустава (КС). Целесообразность использования в/с инъекций ГК и ГлК при этом заболевании отмечена в рекомендациях OARSI (Osteoarthritis Research Society International) 2019 г. (УУР – 1В и 2) [10], ACR (American College of Rheumatology) 2019 г. (только для ГК – твердо рекомендуются) [11], ESCO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) 2019 г. (слабые рекомендации для ГК и ГлК) [12] и национальных российских рекомендаций 2021 г. (УУР – А, УД – 2) [13]. На возможность использования при ОА тазобедренного сустава (ТБС) в/с инъекций ГК указано в рекомендациях ACR 2019 г. [11], в/с инъекций ГК и ГлК – в национальных российских рекомендациях (УУР – А, УД – 1) [14]. Согласно данным систематического обзора М. Phillips и соавт. [15], на 2021 г. о применении ОТП при ОА упоминалось в 11 рекомендациях, причем большинство из них имели неопределенный характер, а в 18,2% из них авторы выступали против использования этого метода ЛИТ. В рекомендациях EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2021 г. по в/с терапии отмечается, что в/с инъекции ГК, как правило, не следует применять у пациентов с ОА кисти, но их целесообразность можно рассмотреть у пациентов с болезненными межфаланговыми суставами (МФС) [8].

ЛИТ широко используется для лечения ПОМТ (тендинопатии, энтезопатии, бурсит и др.), однако имеется лишь ограниченное число рекомендаций, касающихся терапии данной патологии [16–18]. Так, согласно рекомендациям AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) 2019 г., при синдроме сдавления ротаторов плеча (ССРП) есть умеренные доказательства кратковременного улучшения после ЛИТ ГК, ограниченные – улучшения после ЛИТ ГлК и ограниченные – против использования ЛИТ ОТП [19].

Во всех представленных рекомендациях ЛИТ рассматривается как компонент комплексной терапии, однако при этом нам не удалось найти исследований, в которых оценивается комбинированное применение ЛИТ и других медикаментозных и немедикаментозных методов лечения при ОА и ПОМТ. При ревматоидном артрите (РА) регулярное проведение ЛИТ (в/с инъекции ГК) может повышать эффективность базисной терапии [3]. Это подтверждает РКИ CIMESTRA, включавшее 160 больных РА, в течение 2 лет получавших метотрексат и/или циклоспорин А, а также в/с инъекции ГК (бетаметазон) во все суставы, в которых отмечались признаки синовита. За время наблюдения было проведено 1373 инъекции ГК в проксимальные МФС, плюсне- и пястно-фаланговые, лучезапястные, голеностопные, локтевые, плечевые суставы и КС, причем в 531 и 262 случаях потребовалось соответственно второе и третье введение ГК. Хороший ответ по DAS28 был получен более чем у половины пациентов – у 50,0; 58,1 и 61,7% через 2, 4 и 6 нед после ЛИТ соответственно. У 62,3 и 55,5% больных обострения артрита не зафиксировано на протяжении 1 и 2 лет наблюдения соответственно [20].

ЛИТ, особенно с применением ГК, может приводить к тяжелым НР [21–24]. Так, в Германии (согласно данным Medical Error Reporting System, MERS) в 2005–2009 г. было зарегистрировано 137 случаев септических осложнений при в/с и паравертебральных введениях ГК. При анализе НР в 39,6% случаев были обнаружены следующие ошибки: несоблюдение правил асептики; отсутствие показаний для ЛИТ; слишком короткие интервалы между инъекциями; чрезмерные дозы; неправильные организация процедуры и оформление документации и др. [25]. С.Р. Charalambous и соавт. [26] провели анонимный опрос 250 врачей, выполнявших ЛИТ в реальной практике, и выявили многочисленные ошибки, прежде всего связанные с нарушением правил асептики/антисептики. Так, 28 врачей сообщили о единичных или повторных эпизодах септического артрита после ЛИТ, которые они наблюдали у своих пациентов. С.У. Lin и соавт. [27] исследовали когорту из 1025 пациентов с болью в плече, 205 из которых проводилась, а 820 не проводилась ЛИТ ГК. Суммарно частота повреждения сухожилий ротаторов оказалась в 7,44 раза выше у пациентов, получавших ЛИТ ГК.

Серия исследований показала, что в/с инъекции, которые были выполнены менее чем за 3 мес до операции, способны существенно повышать риск септических осложнений после тотального эндопротезирования (ТЭ) крупных суставов. Учитывая это, эксперты EULAR рекомендуют воздерживаться от проведения ЛИТ за 3 мес до предполагаемой операции [8].

РСЭ считается достаточно безопасным способом ЛИТ. Однако, принимая во внимание риск радиационного заражения, при выполнении этой методики необходимо строгое соблюдение правил проведения в/с инъекций и радиационной безопасности [28–30].

Использование инструментальных методов визуализации (УЗИ, рентгенологических) позволяет более точно выполнять инъекции в область патологического процесса и избегать НР, связанных с ошибочным введением препаратов в периартикулярные ткани. Так, по данным метаанализа 9 РКИ (n=431), УЗИ-навигация давала возможность добиться 100% точности при в/с инъекциях в ТБС в сравнении с 72% точностью при введении по ориентирам (p<0,0001) [31]. Анало-

гичные результаты получены в метаанализе 12 РКИ: УЗИ-навигация обеспечивала значимо лучший результат через 2 и 6 нед после ЛИТ с в/с и околосуставным введением препаратов, чем инъекции по ориентирам [32].

Важным аспектом успешного применения ЛИТ является сохранение функционального покоя сустава в ближайшие сутки после в/с инъекции. Это положение специально отмечено в рекомендациях EULAR, касающихся данного вида терапии [8].

Следует учитывать, что ЛИТ обеспечивает существенное уменьшение боли и улучшение функции не у всех пациентов. В ряде метаанализов продемонстрирована неоднозначная эффективность основных препаратов, используемых для ЛИТ БКМС [33, 34]. Поэтому важно оценивать результаты ЛИТ в каждом отдельном случае, определяя динамику основных симптомов с помощью стандартных показателей (ВАШ, ЧРШ), чтобы принять взвешенное решение о целесообразности продолжения или изменения индивидуальной схемы лечения [35].

ЛИТ с использованием ГК

Общие положения

- ЛИТ ГК эффективно уменьшает боль при ОА КС (УД – 1), артритах и энтезитах в рамках системных РЗ (УД – 3), ПОМТ (УД – 2), позволяет купировать подагрический артрит (УД – 2).

- Хороший эффект ЛИТ ГК сохраняется относительно недолго, обычно не более 12 нед (УД – 1).

- Нет данных о нарастании эффекта ЛИТ ГК при повторных введениях этих препаратов (УД – 3).

- ЛИТ ГК ассоциируется с риском локальных и системных НР – атрофии ткани сухожилий с возможностью их разрыва, атрофии кожи и подкожной жировой клетчатки, септических осложнений, гипергликемии, повышения артериального давления и др. Повторные инъекции и длительное применение ГК повышают риск развития НР (УД – 3).

- Показанием для ЛИТ ГК при ОА является выраженная локальная боль, связанная с синовитом, при неэффективности или противопоказаниях для использования НПВП, а также немедикаментозных методов лечения (УД – 3).

- Показанием для ЛИТ ГК при ПОМТ являются выраженная локальная боль и воспаление при неэффективности или противопоказаниях для использования НПВП, а также немедикаментозных методов лечения (УД – 3).

- Показанием для ЛИТ ГК при системных РЗ являются артрит, тендинит, энтезит, бурсит, тендовагинит и другая локальная патология скелетно-мышечной системы, сопровождающаяся выраженной локальной болью и воспалением при недостаточном терапевтическом действии базисных противовоспалительных препаратов, неэффективности или противопоказаниях для использования НПВП, а также немедикаментозных методов лечения (УРР – С).

- При ЛИТ ГК целесообразно отдавать предпочтение препаратам ГК с пролонгированным эффектом (бетаметазон, триамцинолон; УРР – С).

- При проведении ЛИТ ГК курс лечения в большинстве случаев должен ограничиваться однократным введением препарата (УРР – С). Для снижения риска НР (в том числе более быстрого прогрессирования БКМС) не следует приме-

нять более 3 курсов ЛИТ ГК на одну локализацию в течение 12 мес (УРР – С).

- Пациенты с сахарным диабетом должны быть предупреждены о риске транзиторной гипергликемии после в/с введения ГК, о необходимости дополнительного контроля уровня глюкозы в течение 3 дней после инъекции (УРР – С).

- В/с введение ГК не противопоказано пациентам с нарушением свертывания крови или получающим антиромботическую терапию, кроме случаев высокого риска кровотечения (УРР – С).

Комментарии

Механизм действия ЛИТ ГК связан с подавлением синтеза провоспалительных цитокинов, медиаторов воспаления, хемотаксиса моноцитов и нейтрофилов, молекул адгезии и снижением активности металлопротеиназ [36].

В настоящее время в мире для в/с введения одобрены следующие ГК: бетаметазона натрия фосфат/дипропионат (0,25–2 мл), бетаметазона натрия фосфат/ацетат (0,25–2 мл), метилпреднизолона ацетат (20–80 мг), триамцинолона ацетат (10–40 мг), триамцинолона гексаметонид (10–20 мг) и гидрокортизона ацетат (10–25 мг).

Эффективность ЛИТ ГК доказана большой серией РКИ и соответствующими метаанализами. Так, согласно данным метаанализа 15 РКИ, проведенного А. Najm и соавт. [37], ЛИТ ГК при наблюдении до 6 нед обеспечивала значимое уменьшение боли и улучшение функции при ОА КС: стандартизированное различие средних (СРС) составило -0,61 (95% доверительный интервал, ДИ -1,25, -0,03) и -1,02 (95% ДИ -2,14, -0,10) соответственно. Хороший результат также показан для ЛИТ ГК при ОА ТБС в метаанализе 12 РКИ [38].

ГК эффективны при в/с введении в мелкие и средние суставы. По данным D.M. Cushman и соавт. [39], которые провели обзор 11 РКИ, ЛИТ ГК обеспечивала существенное улучшение на срок до 12 нед при поражении МФС, плечно- и плюснефаланговых суставов, а также лучезапястных суставов.

ЛИТ ГК широко используется для лечения ПОМТ. В метаанализе 41 РКИ (n=2672) показан хороший анальгетический и функциональный результат ЛИТ ГК при ССРП и латеральном эпикондилите [40]. ЛИТ ГК – один из немногих методов, демонстрирующих значимое кратковременное улучшение при адгезивном капсулите плеча [41].

ЛИТ ГК может применяться для лечения периферического артрита и энтезита при аксиальном спондилоартрите и псориатическом артрите, а также как элемент комплексной терапии РА [42–44]

В/с введение ГК используется для купирования острого приступа подагры наряду с фармакотерапией другими противовоспалительными препаратами (НПВП, колхицин и пероральные ГК) [45].

Эффект ЛИТ ГК сохраняется относительно недолго. По данным метаанализа 27 РКИ (n=1767), проведенного P. Jüni и соавт. [46], в течение первых 2 нед после в/с инъекций ГК при ОА КС эффект был умеренным (СРС – 0,48), в пределах 6 нед – умеренным или слабым (ССР – 0,41), 13 нед – слабым (СРС – 0,22) и практически отсутствовал через 6 мес (СРС – 0,07). Аналогично при тендинопатиях ЛИТ ГК обеспечивала значимое улучшение при наблюдении до 4 нед (СРС – 1,44; 95% ДИ 1,17–1,71), однако через 6 и 12 мес эффект практически не определялся [40].

ЛИТ ГК может сопровождаться развитием системных и локальных НР — артериальной гипертензии, гипергликемии, дислипидемии, септических осложнений и др. Повторные инъекции ГК способны вызывать развитие дегенеративных изменений в подкожной жировой клетчатке, сухожилиях и хряще, что может приводить к разрыву связок и ускорить прогрессирование ОА [47–49]. Локальные инъекции ГК в ТБС могут спровоцировать аваскулярный некроз головки бедренной кости [50]. Согласно данным метаанализа 6 исследований, в которых оценивался результат множественных в/с инъекций ГК при ОА КС, эффект этих препаратов при длительном наблюдении не отличается от эффекта плацебо, темпы разрушения хряща ускоряются примерно в 2 раза, а риск прогрессирования болезни и ТЭ увеличивается в 3 и 2,5 раза соответственно [51].

Медленно растворимые ГК, особенно фосфатированные молекулы, оказывают более длительное терапевтическое действие, поэтому их применение для ЛИТ у пациентов с поражением суставов и ПОМТ является предпочтительным [47, 48]. К лекарствам такого типа относится комбинированный препарат бетаметазона дипропионата 5 мг и бетаметазона фосфата 2 мг¹.

ЛИТ с использованием препаратов ГлК

Общие положения

- ЛИТ ГлК уменьшает боль и улучшает функцию при ОА КС (УД – 1), ОА ТБС (УД – 2), ПОМТ (УД – 3).

- Анальгетический эффект ЛИТ ГлК сохраняется длительно, обычно ≥ 24 нед (УД – 1).

Имеются ограниченные данные, полученные в ходе отдельных РКИ и наблюдательных исследований, свидетельствующие о способности ЛИТ ГлК замедлять прогрессирование ОА и отдалять сроки проведения хирургического лечения, в частности ТЭ (УД – 3).

- Синтетические препараты ГлК с высокой молекулярной массой (ВМ) и поперечными «сшивками» могут быть более эффективны, чем препараты ГлК с низкой молекулярной массой (НМ; УД – 1). Препараты, содержащие ГлК в комбинации с симптоматическими средствами замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), демонстрируют более высокую эффективность, чем монопрепараты ГлК (УД – 3).

- ЛИТ ГлК при ОА КС проводится при отсутствии синовиита (УД – 2).

- Эффективность ЛИТ ГлК у пациентов с ОА КС может быть ниже при выраженных структурных изменениях (III–IV стадия по Kellgren–Lawrence; УД – 3).

- ЛИТ ГлК может сопровождаться НР, общими для всех видов ЛИТ. Наиболее частой НР после в/с введения ГлК является кратковременный синовит (у 1–3% пациентов). Серьезные НР после ЛИТ ГлК отмечаются существенно реже, чем после ЛИТ ГК (УД – 1).

Рекомендации по проведению ЛИТ ГлК

- Показанием для проведения ЛИТ ГлК являются выраженная локальная боль и нарушение функции при ОА и

ПОМТ при отсутствии признаков явного воспаления и недостаточном эффекте других методов лечения (в том числе ЛИТ ГК; УРР – А).

- При проведении ЛИТ ГлК курс лечения определяется инструкцией производителя и обычно составляет от 1 (для препаратов ВМ ГлК) до 5 (для препаратов НМ ГлК) последовательных еженедельных инъекций (УРР – С).

- При достижении хорошего клинического ответа и благоприятной переносимости ЛИТ ГлК целесообразно рассмотреть возможность повторных курсов ГлК, но не ранее чем через 3 мес после завершения первого курса лечения этими препаратами (УРР – С).

Комментарии

Применение ГлК оказывает многоплановое влияние на состояние суставов и околосуставных мягких тканей. При ОА и ПОМТ происходят уменьшение синтеза естественного гиалуроната, а также ускорение его катаболизма, что приводит к снижению гидрофильных и реологических свойств синовиальной жидкости и содержимого околосуставного пространства. Экзогенная ГлК способствует уменьшению выраженности этих нарушений, обеспечивая восстановление вязкоэластических свойств пораженной ткани. Кроме того, экзогенная ГлК стимулирует рецепторы хондроцитов (CD44 и RHAMM), а также toll-подобные рецепторы макрофагов и дендритных клеток, что усиливает выработку факторов роста, пролиферацию и дифференцировку хондроцитов, а также продукцию протеогликанов, являющихся основой для образования естественного гиалуроната. ГлК способна также снижать выраженность воспаления и активность матриксных металлопротеиназ – протеолитических ферментов, участвующих в деградации хряща [52–55].

ЛИТ с использованием ГлК в сравнении с ГК обеспечивает более продолжительный контроль основных симптомов ОА [15]. Подтверждением этого является работа С. Соорег и соавт. [56], обобщивших результаты 15 метаанализов, в которых сравнивалось действие ГлК и плацебо при ОА КС. Было показано, что размер эффекта в отношении уменьшения боли и улучшения функции колеблется от 0,2 до 0,46. При этом наилучший результат после ЛИТ ГлК отмечался в среднем через 8 нед (размер эффекта 0,46; 95% ДИ 0,28–0,65) и был заметно хуже спустя 24 нед (0,21; 95% ДИ 0,10–0,31).

По-видимому, разнородность данных об эффективности ГлК связана с различными свойствами используемых препаратов, в частности с молекулярной массой, наличием «сшивок» между макромолекулами, определяющими их большую устойчивость к механическому стрессу и биодegradации, а также с технологией производства, позволяющей получать качественный однородный продукт. Так, в настоящее время имеются веские доказательства лучшего терапевтического потенциала препаратов ВМ ГлК в сравнении с препаратами НМ ГлК. В недавно опубликованной работе С.Д. Нуммерг и соавт. [57] на основании данных 14 РКИ (n=2796) было показано, что СРС при использовании ВМ ГлК составляет -0,57 (95% ДИ от -1,04 до -0,11), т. е. соответствует хорошему терапевтическому результату. Абсолютное значение

¹В Российской Федерации зарегистрирован и широко используется препарат **Дипромета** (бетаметазон, суспензия для инъекций 7 мг/мл, РУ № ЛП-006338, К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния), представленный в преднаполненных шприцах и ампулах, обеспечивающий возможность проведения ЛИТ в необходимом объеме в различных клинических ситуациях.

уменьшения боли по WOMAC (шкала 0–100) при использовании ВМ ГлК равнялось -30,24 (95% ДИ от -42,35 до -18,37), НМ ГлК – -21,45 (95% ДИ от -32,83 до -10,35), плацебо (физиологический раствор) – -15,59 (95% ДИ от -28,42 до -2,75). Среднее различие эффекта ВМ ГлК и плацебо достигало, таким образом, 14,65 (динамика боли по WOMAC), что существенно превышало минимальное клинически значимое улучшение, которое по стандартам AAOS определено как 8,3.

Установлено, что регулярные повторные курсы ГлК могут улучшить прогноз при ОА. Так, в масштабной работе R. Altman и соавт. [58] был проведен анализ влияния ГлК на срок ТЭ КС у 182 022 пациентов. Суммарно ГлК (>1 курса) получили 50 349 (27,7%) пациентов. Было показано, что повторные курсы ГлК существенно отодвигали необходимость операции: у пациентов, получавших ЛИТ ГлК, средний период от установления диагноза ОА до ТЭ составил 484 дня, в то время как у пациентов, не получавших ГлК, – 112 дней ($p < 0,0001$). Авторы отметили, что >5 курсов ГлК в среднем откладывали проведение ТЭ КС на 3,6 года. Правда, это не нашло подтверждения в более позднем исследовании, основанном на анализе частоты ТЭ у 7 335 301 пациента с ОА КС в США (операция была проведена 6,0% из них) [59].

Имеются данные, что комбинация ВМ ГлК и SYSADOA (хондроитина сульфат, ХС) эффективна и безопасна при лечении ОА КС. Так, в многоцентровом исследовании Л.И. Алексеевой и соавт. [60]² 79 пациентов с ОА КС получили по 1 в/с инъекции фиксированной комбинации ГлК+ХС, что обеспечило снижение боли по ВАШ за 6 мес в среднем с 62 (95% ДИ 55–72) до 20 (95% ДИ 12–42) мм; статистически значимой была динамика всех шкал WOMAC; потребность в НПВП снизилась с 96,2 до 54,4%.

Помимо ОА КС, имеется большой опыт применения ГлК при ОА иной локализации. Так, недавно были опубликованы результаты работы Совета европейских экспертов, посвященного изучению эффективности ГлК при ОА КС, ТБС, суставов кистей и плечевого сустава. Эксперты считают, что препараты ГлК целесообразно применять у пациентов не только с ОА КС, но и с ОА ТБС II, III стадии по Kellgren–Lawtence, без смещения и асимметрии нижних конечностей с индексом массы тела <30 кг/м² [61]. Длительность эффекта, установленная в этом исследовании, обеспечивается наличием ХС, который оказывает противовоспалительное действие и выступает естественным агентом «сшивки» молекул ГлК, что увеличивает биосовместимость компонентов и общую молекулярную массу.

Препараты ГлК зарекомендовали себя и как действенное средство для ЛИТ при ПОМТ. Весьма показательны данные метаанализа 19 РКИ (n=1629), в которых сравнивались результаты ЛИТ ГлК и локальных инъекций плацебо при ССРП, эпикондилите, стенозирующем лигаментите, плантарном фасциите, тендините области голеностопного сустава [62]. Результат лечения был более благоприятным при использовании активной терапии: различие средних значений по уменьшению боли составило при сроке наблюдения до

8 нед -2,48, до 12 нед -2,03, более 12 нед -3,57. Различие было статистически значимым при ССРП. Этот результат подтверждают данные метаанализа 7 РКИ, в которых оценивалась ЛИТ ГлК при тендините мышц ротаторов плеча [63]³.

Однако у ряда экспертов эффективность ГлК вызывает сомнения [64, 65]. В приведенном выше обзоре работ, посвященных данной теме, было зафиксировано, что лишь в 6 из 15 метаанализов, в которых изучалось действие ЛИТ ГлК при ОА КС, результат применения этого средства оценивался как однозначно позитивный [56]. Показательно, что использование ГлК не включено в рекомендации AOSS и ACR по лечению ОА КС [10, 11].

Важное преимущество ГлК – хороший профиль безопасности и низкая частота серьезных НР, что определяет возможность назначения данного вида ЛИТ пациентам старших возрастных групп с серьезной коморбидной патологией [66, 67].

Показано, что препараты ГлК более эффективны у относительно молодых пациентов и при начальных стадиях ОА [68]. Так, J.P. Pelletier и соавт. [69] в ходе когортного наблюдения оценили результаты ЛИТ ГлК у 310 пациентов с ОА КС: ответившие на лечение были моложе и имели менее выраженные структурные изменения суставов. По данным исследования P. Vincent и соавт. [70], включавшего 1117 пациентов с ОА КС, получавших ЛИТ ГлК, отмечена статистически значимая зависимость результата (динамика индекса WOMAC) от рентгенологической стадии по Kellgren–Lawtence. Наличие выраженного суставного воспаления (синовит, остеоит) снижает эффективность ГлК. Так, N. Deseyne и соавт. [71] показали, что наличие воспалительных изменений ТБС при магнитно-резонансной томографии (МРТ, оценка по NIMRISS) ассоциировалось с менее значимым улучшением при ЛИТ ГлК. В работе T. Congrozier и соавт. [72], которые оценивали результаты применения ВМ ГлК у 155 пациентов с ОА КС, наличие выраженного суставного выпота ассоциировалось с наибольшим числом неудачных результатов – 51,7% (при умеренном выпоте – лишь 6,7%). С.С. Wang и соавт. [73], анализировавшие эффективность ЛИТ ГлК при ОА в зависимости от выраженности суставного выпота (n=137), указали на однозначно негативное влияние этого фактора на результат терапии – динамику боли и индекса WOMAC.

ЛИТ с использованием препаратов ОТП

Общие положения

- Не существует общей методологии приготовления препаратов ОТП, а также данных, однозначно подтверждающих преимущества и безопасность какой-либо разновидности ОТП.
- ЛИТ ОТП уменьшает боль и улучшает функцию при ОА КС (УД – 2), ОА ТБС (УД – 2), ПОМТ (УД – 2).
- ЛИТ ОТП не уступает по эффективности ЛИТ ГлК (УД – 1).
- Хороший эффект ЛИТ ОТП сохраняется длительно, обычно до 24–48 нед (УД – 2).

²Исследование проведено с целью оценки эффективности и безопасности протеза синовиальной жидкости **Гиалуром CS** (гиалуронат натрия 60,00 мг + ХС натрия 90,00 мг; РЗН 2016/3722, К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния).

³Для в/с и околосоухожильного введения в Российской Федерации зарегистрирован раствор гиалуроната натрия и маннитола – **Гиалуром Тендон** (РЗН 2018/7335, К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния).

• Эффективность ЛИТ ОТП может быть ниже при выраженных структурных изменениях и у лиц пожилого возраста (УД – 3).

• ЛИТ ОТП может сопровождаться НР, общими для всех видов ЛИТ. Наиболее частой НР после локального введения ОТП является кратковременное (2–7 дней) усиление боли в области пораженной структуры скелетно-мышечной системы (30–50% случаев). Серьезные НР после ЛИТ ОТП отмечаются редко (УД – 1).

Рекомендации по проведению ЛИТ ОТП

• Показанием для проведения ЛИТ ОТП являются выраженная локальная боль и нарушение функции у пациентов с ОА и ПОМТ при отсутствии признаков явного воспаления и недостаточном эффекте других методов лечения (в том числе ЛИТ ГК и ГлК; УРР – В).

• При проведении ЛИТ ОТП курс лечения определяется индивидуально и обычно составляет от 3 до 5 последовательных еженедельных инъекций (УРР – С).

• При достижении хорошего клинического ответа и благоприятной переносимости первого курса ЛИТ ОТП, целесообразно повторять данные курсы каждые 6 мес (УРР – С).

• Юридическая база для терапии ОТП проработана недостаточно, поэтому возможность этого вида лечения должна в каждом случае определяться индивидуально и подтверждаться заключением врачебной комиссии (УРР – С).

Комментарии

ОТП является наиболее известным из биологических средств, применяемых для ЛИТ и относящихся к так называемой регенеративной медицине. ОТП представляет собой концентрат аутологичных тромбоцитов (>1 млн/мкл), полученный путем последовательного центрифугирования крови (исходно 20–100 мл), взятой у пациента непосредственно перед процедурой. Считается, что тромбоцитарная масса содержит большое количество факторов роста, способствующих снижению воспалительной активности и репарации поврежденной ткани при ОА и/или ПОМТ. Для изготовления ОТП используются различные техники, в результате готовый препарат для локального введения может содержать разное количество тромбоцитов и других форменных элементов крови, что существенно затрудняет стандартизацию данного метода ЛИТ [74, 75].

В настоящее время проведено множество исследований эффективности и безопасности ОТП при БКМС. Так, недавно О.С. Сах и соавт. [76] представили метаанализ 24 РКИ, в которых сравнивалась эффективность ЛИТ ОТП и ГлК (11 РКИ), ЛИТ ОТП и ГК (6 РКИ), ЛИТ ОТП и плацебо (5 РКИ), ЛИТ ОТП и лечебной физкультуры (ЛФК; 3 РКИ) при ОА КС. Согласно полученным данным, эффект ОТП превосходил действие ГлК: среднее различие динамики боли по ЧРШ составило -0,66 (95% ДИ -1,43, -0,11; $p < 0,001$); ГК – -1,29 (95% ДИ -2,31, -0,28; $p < 0,001$), плацебо – -1,14 (95% ДИ -2,49, -0,20; $p = 0,02$), а также эффект ЛФК (в 2 из 3 работ). Ранее М. McLarnon и N. Негон [77] опубликовали метаанализ 8 РКИ ($n = 648$), в которых также сравнивалось действие ОТП и ГлК при ОА КС. Было показано, что при использовании ОТП через 3, 6 и 9 мес уменьшение интенсивности боли и функциональных нарушений было более значимым ($p < 0,01$): через 6 и 9 мес СРС составило -0,78 (95% ДИ от -1,34 до -0,23) и -1,63 (95% ДИ от -2,14 до -1,12) соответственно.

ОТП – действенное средство для лечения ОА ТБС. Так, по данным метаанализа 5 РКИ ($n = 408$), при наблюдении до 12 мес эффективность ЛИТ ОТП и ГлК была сопоставима (оценивалась динамика боли по ВАШ, индексов WOMAC и Harris) [78].

ОТП широко используется для лечения ПОМТ различной локализации. Проведена большая серия РКИ, в которых оценивались эффективность и безопасность данного метода ЛИТ при тендинопатиях, в основном при ССРП и эпикондилите. Результаты этих работ неоднозначны. Так, недавно W. Dai и соавт. [79] представили метаанализ 13 исследований ($n = 586$), в которых ОТП сравнивалась с плацебо при тендопатии ахиллова сухожилия (4 работы), сухожилия надколенника (2 работы), ССРП (2 работы) и латеральном эпикондилите (5 работ). При анализе результатов через ≥ 6 , 12 и 24 нед статистически значимых различий в динамике боли не выявлено: СРС – 0,11 (95% ДИ -0,13–0,35), 0,18 (95% ДИ -0,13–0,49) и 0,26 (95% ДИ -0,14–0,66) соответственно. Не установлено существенных различий и в динамике функциональных нарушений. Недостаточный УД эффективности ЛИТ ОТП при тендинопатии был отмечен в опубликованном ранее метаанализе Кохрановского общества [80].

В то же время проведенный М.Т. Lin и соавт. [81] метаанализ 5 работ, посвященных ЛИТ ССРП, показал значимое различие в снижении боли при использовании ОТП, плацебо, при отсутствии инъекций и психотерапии при наблюдении ≥ 24 нед: СРС составило 0,42 (95% ДИ 0,12–0,72). Аналогично метаанализ 9 РКИ ($n = 581$) эффективности ЛИТ при латеральном эпикондилите свидетельствует о значимом преимуществе ОТП в сравнении с ГК при наблюдении ≥ 24 нед [82].

Как и при применении ГлК, важное преимущество ОТП – хороший профиль безопасности и низкая частота серьезных НР. Так, по данным приведенного выше метаанализа Кохрановского общества, частота НР при использовании ОТП, плацебо, «сухой иглы» и при отсутствии терапии существенно не различалась. Наиболее часто непосредственно после введения ОТП отмечается кратковременное (1–3 дня) усиление боли, которое проходит самостоятельно или после приема парацетамола [80].

Недавно В.А. Нестеренко и соавт. [83] представили результаты сравнения эффективности и безопасности ГлК и ОТП у 100 больных ССРП. В этой группе уменьшение интенсивности боли и улучшение функции плечевого сустава после курса ЛИТ ГлК и ОТП не различались. При этом существенное улучшение (уровень боли ≤ 40 мм по ВАШ) через 6 мес наблюдалось примерно у 50% пациентов.

ЛИТ с использованием аутологичных биологических препаратов, содержащих МСК

Общие положения

• Локальное введение аутологичных биологических препаратов, содержащих МСК, – СВФ, ААДСС (МСК жировой ткани), аспират костного мозга и др., – позволяет снизить выраженность воспаления, боли и нарушения функции при ОА и ПОМТ (УД – 2).

• Серьезные НР после локального введения аутологичных биологических препаратов, содержащих МСК, возникают редко (УД – 2).

Рекомендации по проведению ЛИТ МСК

- Показания для проведения ЛИТ биологическими препаратами, содержащими МСК, сходны с показаниями для использования ОТП (см. выше; УРР – С).
- При проведении ЛИТ биологическими препаратами, содержащими МСК, курс лечения определяется индивидуально (УРР – С).
- Юридическая база для проведения терапии аутологичными биологическими препаратами, содержащими МСК, проработана недостаточно, поэтому возможность данного вида лечения должна в каждом случае определяться индивидуально и подтверждаться заключением врачебной комиссии (УРР – С).

Комментарии

МСК – мультипотентные недифференцированные клетки мезенхимы, которые могут развиваться в зрелые остециты, хондроциты, теноциты, миоциты, фибробласты, адипоциты, участвующие в образовании структур скелетно-мышечной системы. МСК активно синтезируют факторы роста (трансформирующий фактор роста β , сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов и др.) и противовоспалительные цитокины (интерлейкин – ИЛ – 4, ИЛ10), оказывая противовоспалительное, анаболическое и антиапоптотическое действие. Введение взвеси жизнеспособных аутологичных МСК в область повреждения способствует подавлению воспалительной реакции и стимуляции репаративных процессов. На этом основано применение препаратов МСК для лечения ОА и ПОМТ [84–86].

Главными источниками МСК являются подкожный жир и костный мозг. Полученная в результате липосакции или аспирации костного мозга клеточная масса подвергается механической и ферментативной обработке для удаления большей части жировой ткани. Этот препарат, содержащий МСК вместе с другими клетками (макрофагами, фибробластами, адипоцитами и др.) и рядом биологически активных субстанций, может вводиться пациенту непосредственно после приготовления [84–86].

В последнее время проведена серия исследований, подтверждающих хороший терапевтический потенциал и безопасность препаратов на основе МСК при лечении ОА и ПОМТ. Так, по данным метаанализа 5 РКИ, выполненного К.И. Kim и соавт. [87], ЛИТ СВФ и ААДСС при ОА КС обеспечивала более значимое уменьшение интенсивности боли и функциональных нарушений в сравнении с контролем. Эти данные подтверждает систематический обзор S.I. Shoukrie и соавт. [88], оценивавших результаты в/с введения препаратов МСК при ОА КС в 10 исследованиях (6 РКИ и 4 наблюдательных, $n=723$). Было показано, что при применении препаратов МСК наблюдалась более значимая динамика боли по ВАШ, индексов KOOS и WOMAC, а также данных МРТ в сравнении с ЛИТ плацебо, ГлК и консервативной терапией. Имеются данные об успешном применении препаратов МСК после высокой тibiальной остеотомии [89].

В ряде работ продемонстрирован хороший терапевтический потенциал ЛИТ МСК при ОА ТБС [90, 91]. Также имеется ограниченный клинический опыт применения препаратов МСК при тендопатиях, в частности при ССРП и латеральном эпикондилите [92–94]. Однако клинические исследования ЛИТ МСК отличает высокая гетерогенность, поэтому однозначно трактовать их результаты не представляется

возможным. Кроме того, не существует общепризнанных методик приготовления препаратов МСК. Это ограничивает доказательную базу их назначения при БКМС и не позволяет рекомендовать для широкого клинического использования; пока этот метод ЛИТ оценивается как экспериментальный.

ЛИТ с использованием БТА**Общие положения**

- ЛИТ БТА снижает интенсивность боли и улучшает функциональный статус пациентов с ОА и ПОМТ, в том числе в тех случаях, когда другие анальгетические средства не дают желаемого результата (УД – 2).
- ЛИТ БТА хорошо переносится и при правильном применении редко сопровождается серьезными НР (УД – 2).

Рекомендации по проведению ЛИТ БТА

- Показанием для проведения ЛИТ БТА является интенсивная хроническая боль, которую не удается контролировать с помощью других анальгетических средств (УУР – С).
- Курс лечения ЛИТ БТА определяется индивидуально (УУР – С).
- Юридическая база для терапии препаратами БТА при БКМС проработана недостаточно, поэтому возможность данного вида лечения должна в каждом случае определяться индивидуально и подтверждаться заключением врачебной комиссии (УУР – С).

Комментарии

Основным показанием для ЛИТ БТА является болезненный мышечный спазм, который наблюдается при таких состояниях, как блефароспазм, спастическая кривошея, детский церебральный паралич, гиперактивный мочевого пузыря, последствия инсульта, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава и др. [95–99]. Однако этот препарат представляется весьма перспективным и для лечения БКМС вследствие его многопланового действия на ноцицептивные процессы. БТА, помимо блокады синаптической передачи, уменьшает активность болевых рецепторов, болевую афферентацию, проявления периферической и центральной сенситизации, устраняет локальное мышечное напряжение (один из важных элементов патогенеза хронической боли). Это позволило использовать БТА для лечения ОА и ПОМТ [100, 101]. Так, S. Zhai и соавт. [102] представили метаанализ 5 РКИ ($n=314$), в которых сравнивалось однократная в/с инъекция БТА или плацебо при ОА КС. Активный препарат оказался значительно более эффективным: через 4 нед после инъекции различие средних составило $-1,21$ (95% ДИ от $-1,88$ до $-0,55$; $p=0,0004$), через 8 нед – $-1,40$ (95% ДИ от $-2,21$ до $-0,60$; $p=0,0006$). Серьезных НР при использовании БТА не отмечалось.

Интересные результаты получены M. Courseau и соавт. [103], которые провели метаанализ 6 исследований ($n=382$), в которых сравнивался эффект БТА и плацебо при рефрактерной к другим видам лечения боли у пациентов с ОА. Через 1–2 мес после инъекции БТА отмечалось существенное уменьшение интенсивности боли в сравнении с плацебо: СРС составило $-1,10$ (95% ДИ от $-1,62$ до $-0,58$; $p<0,0001$). Однако более поздняя работа C. Wang и соавт. [104], представляющая собой метаанализ 7 РКИ ($n=548$), показала, что статистически значимое различие в динамике боли у пациентов с ОА КС, получавших ЛИТ БТА, в сравнении с контролем

(ЛИТ ГК, ГК, плацебо, консервативная терапия) наблюдалось лишь непосредственно после процедуры (первые 4 нед): СРС – $-0,86$ (95% ДИ $-1,52, -0,19$; $p=0,011$). При сроке наблюдения от 8 до 24 нед различий в анальгетическом эффекте между БТА и контролем не было. Также не выявлено значимых различий в динамике функционального статуса.

Р.С. Hsu и соавт. [105] был проведен метаанализ 9 РКИ ($n=666$), в которых сравнивалась эффективность БТА при боли в плече, связанной с ПОМТ области плечевого сустава, и при миофасциальном синдроме. При ПОМТ области плечевого сустава ЛИТ БТА через 3 мес после инъекции превосходила по эффективности ЛИТ ГК: СРС – $-0,648$ (95% ДИ от $-0,1071$ до $-0,225$), у пациентов с миофасциальным синдромом, наблюдавшихся 1–3 мес, ЛИТ БТА была более эффективна, чем плацебо: СРС – $-0,314$ (95% ДИ от $-0,516$ до $-0,111$). В этой работе также не отмечено серьезных НР БТА, потребовавших прерывания лечения или специфической терапии.

Суммарно число НР при использовании БТА было не больше, чем при введении плацебо. Обычно НР были умеренными или слабо выраженными и в основном были представлены мышечной болью, кратковременной мышечной слабостью и парестезиями.

БТА может быть действенным средством для лечения боли при поражении суставов и ПОМТ, особенно когда другие методы лечения неэффективны. Однако серьезной проблемой при использовании БТА для лечения таких пациентов в нашей стране является отсутствие четких юридически оформленных показаний для применения этого средства при БКМС.

ЛИТ с использованием РФП

Общие положения

- ЛИТ (в/с введение) РФП применяется при РСЭ в случаях рефрактерного к лечению артрита (синовит). РСЭ позволяет добиться стойкого снижения интенсивности боли и признаков локального воспаления (УД – 2).

- ЛИТ РФП хорошо переносится и при правильном использовании редко сопровождается серьезными НР (УД – 2).

Рекомендации по проведению ЛИТ РФП

- Показанием для ЛИТ РФП является хронический артрит (синовит), сопровождающийся выраженной болью и нарушением функции, не поддающийся лечению другими противовоспалительными средствами на протяжении ≥ 3 –6 мес (УУР – С).

- Решение о возможности проведения ЛИТ РФП принимается индивидуально и подтверждается заключением врачебной комиссии (УУР – С).

Комментарии

После в/с введения РФП фагоцитируется синовиальными макрофагами и фибробластами, накапливаясь в синовиальной оболочке в высокой концентрации; радиоактивное излучение, возникающее при распаде изотопов, входящих в состав РФП (рений-188, литий-177, иттрий-90, золото-198 и др.), разрушает клетки синовиальной оболочки и вызывает фиброз синовиальной оболочки – на этом основан метод РСЭ. В результате устраняется «субстрат» для развития синовиального воспаления, что способствует купированию артрита [106, 107].

Согласно руководству Европейской ассоциации ядерной медицины (European Association of Nuclear Medicine, EANM), проведение РСЭ может быть целесообразным при стойком хроническом артрите (синовит), связанном с РА, спондилоартритами, ОА, пирофосфатной артропатией, болезнью Лайма, болезнью Бехчета, гемофилической артропатией и пигментным виллонодулярным синовитом [28]. Хотя РСЭ используется в клинической практике более 50 лет, хорошо организованных клинических исследований, в которых ее эффективность сравнивалась с плацебо или другими препаратами, показавших однозначные результаты, относительно немного. Так, по данным метаанализа 21 РКИ, проведенного F.M. van der Zant и соавт. [29], показатели эффективности ЛИТ РФП широко варьировались – от 24 до 100% случаев. В сравнении с ЛИТ ГК или плацебо РСЭ ассоциировалась с большей вероятностью успеха при наблюдении через 6 мес (отношение шансов, ОШ 4; 95% ДИ 1,2–14; $p=0,02$), но не через 12 мес (ОШ 1,7; 95% ДИ 0,69–4,0; $p=0,26$). К сожалению, нам не удалось найти хорошо организованных исследований, в которых отдаленные результаты ЛИТ РФП сопоставлялись бы с результатами хирургической артроскопической синоэвтомии.

Тем не менее в ряде ситуаций ЛИТ РФП может представлять большую терапевтическую ценность. Например, при лечении гемофилической артропатии, когда другие подходы (ЛИТ ГК или хирургическая синоэвтомия) сопряжены с серьезным риском развития тяжелых кровотечений [108]. Интересна работа E.C. Rodriguez-Merchan и соавт. [109], которые обобщили опыт проведения более 500 РСЭ у пациентов с гемофилической артропатией за период с 1976 по 2013 г. Было показано, что данная методика позволяет сократить число эпизодов гемартроза на 64,1% и выраженность суставной боли на 69,4%. За время наблюдения было отмечено всего 4 эпизода НР РСЭ (0,9%).

ЛИТ РФП хорошо переносится. Серьезные НР, специфичные для этого метода лечения, такие как лучевой синовит, радиационное повреждение околосуставных мягких тканей, контаминация РФП кости и хряща, генотоксические эффекты и развитие злокачественных опухолей, а также инфекционные и тромбоэмболические НР, отмечаются очень редко [28]. Тем не менее при проведении ЛИТ РФП следует тщательно соблюдать санитарно-гигиенические требования к работе с радиоактивными веществами.

В настоящее время в нашей стране проходят клинические испытания оригинального препарата для РСЭ, содержащего рений-188 в микросферах альбумина, созданного в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

ЛИТ с использованием методов с неопределенным и недоказанным механизмом действия

Общие положения

- Имеются ограниченные данные, свидетельствующие об эффективности пролотерапии, препаратов коллагена и препаратов на основе полиакриламидного гидрогеля при ОА и ПОМТ (УД – 3).

- В настоящее время доказательств эффективности и безопасности пролотерапии, препаратов коллагена и препаратов на основе полиакриламидного гидрогеля недостаточно,

чтобы рекомендовать их применение в широкой клинической практике (УРР – С).

• Локальные инъекции НПВП при ОА и ПОМТ не имеют преимуществ по сравнению с другими методами лечения и не могут быть рекомендованы для использования в клинической практике (УРР – В).

Комментарии

В реальной клинической практике для ЛИТ иногда применяются препараты с неопределенным или сомнительным механизмом действия, с недоказанной эффективностью, которые большинство экспертов относят к так называемым альтернативным методам лечения. Одним из таких методов является пролотерапия, современная концепция и название которой были предложены в 50-х годах XX в. американским врачом G. Hackett. Пролотерапия основана на локальном введении раздражающих растворов, вызывающих местную воспалительную реакцию, которая, как полагают сторонники данного метода, способствует активации репаративного потенциала и восстановлению поврежденной ткани. В качестве действующей субстанции для пролотерапии наиболее часто применяют концентрированный раствор глюкозы [110].

В настоящее время проведена большая серия исследований эффективности пролотерапии при БКМС. По данным метаанализа 14 РКИ (n=978), представленного Y.W. Chen и соавт. [111], пролотерапия при ОА КС в большей степени уменьшает боль и улучшает функцию в сравнении с плацебо (в/с введение физиологического раствора) или инвазивными методами лечения. Согласно результатам метаанализа M. Zhu и соавт. [112], оценивавших данные 8 РКИ (n=354), пролотерапия при латеральном эпикондилите в период до 12 нед была более эффективна, чем другие методы активного лечения: СРС – -0,44 (95% ДИ от -0,88 до -0,01; p=0,04). Метаанализ 6 РКИ (n=388) при плантарном фасциите показал, что по влиянию на боль и функциональный статус пролотерапия превосходит плацебо, уступает ЛИТ ГК и ударно-волновой терапии в краткосрочной перспективе, но демонстрирует лучшие отдаленные результаты [113]. В то же время M. Satarano и соавт. [114] при анализе данных 5 РКИ пролотерапии (n=272) у пациентов с ССРП установили, что в 2 исследованиях, в которых проводились множественные инъекции в область энтезисов, эффект пролотерапии был более значимым в сравнении с контролем, однако еще в 3 исследованиях, в которых инъекции выполнялись только субакромиально и под контролем УЗИ, она не имела преимуществ перед плацебо и ГК.

Пролотерапия обычно хорошо переносится – наиболее частой НР является кратковременное (1–3 дня) усиление боли в области инъекции, которое купируется самостоятельно или после приема парацетамола. Несмотря на значимый эффект и хороший профиль безопасности, до настоящего времени пролотерапия не признается большинством экспертов научно обоснованным и доказанным методом (из-за большой гетерогенности и низкого качества исследований) и не входит в российские и зарубежные клинические рекомендации по лечению БКМС.

Еще одним направлением ЛИТ является использование препаратов на основе коллагена – нерастворимого крупномолекулярного белка, составляющего основу межклеточного матрикса. Биоматериалы на основе коллагена обладают рядом ценных для медицинского использования параметров: вяз-

коэластическими свойствами, биосовместимостью, биоразлагаемостью, способностью выполнять роль защитного каркаса для многих клеток человеческого организма [115]. Обзор серии лабораторных, преclinical и клинических исследований, посвященных оценке эффективности биопрепаратов на основе коллагена (для перорального и в/с введения), показывает, что их применение уменьшает боль, улучшает функцию и способствует восстановлению суставного хряща [116].

Недавно D. Tarantino и соавт. [117] представили обзор 6 исследований, в которых изучалась эффективность препарата коллагена I типа для в/с введения при ОА КС. В 2 РКИ препарат коллагена сравнивался с плацебо, в 1 – с ГЛК, еще 3 исследования носили открытый наблюдательный характер. В целом препарат коллагена демонстрировал ощутимое снижение интенсивности боли и улучшение функционального статуса (на 20–50%), статистически значимо превосходя по эффективности плацебо при наблюдении до 6 мес. При этом препарат коллагена хорошо переносился и не вызывал серьезных НР. Имеются также отдельные публикации, в которых представлено успешное проведение ЛИТ препаратом коллагена при тендинопатии ротаторов и ССРП [118, 119]. Однако, учитывая разнородность данных исследований и относительно небольшой опыт применения препаратов коллагена для ЛИТ, сложно судить о перспективах этого метода при лечении БКМС в реальной клинической практике.

Перспективным средством для ЛИТ является полиакриламидный гидрогель – синтетический материал, обладающий хорошими вязкоэластическими свойствами и биосовместимостью (отсутствием иммуногенного и токсического действия). Он механически улучшает вязкоэластические свойства синовиальной жидкости, не влияя, в отличие от препаратов ГЛК, на биологические процессы в синовиальной оболочке и субхондральной кости. Имеется несколько открытых и наблюдательных исследований, демонстрирующих хороший эффект и низкую частоту НР при ЛИТ полиакриламидным гелем у пациентов с ОА КС [120–122].

Опубликованы данные об использовании НПВП (кеторолак, лорноксикам, теноксикам и др.) для ЛИТ при ОА и ПОМТ [123–128]. Однако ЛИТ НПВП по эффективности не превосходит ЛИТ ГК или уступает ей и не имеет преимуществ перед другими методами консервативной терапии [37, 129–131].

Комбинированное применение различных препаратов для ЛИТ при лечении БКМС

Общие положения

• Последовательное проведение ЛИТ с использованием ГК, ГЛК и/или ОТП может повысить эффективность терапии (УД – С).

• При наличии выраженных признаков локального воспаления ЛИТ следует начинать с введения ГК, а затем, в случае хронической БКМС, рассматривать вопрос о проведении ЛИТ ГЛК и/или ОТП (УУР – С).

• При наличии патологии нескольких отделов скелетно-мышечной системы ЛИТ должна включать несколько вовлеченных анатомических областей (например, сустав и околосуставные ткани) с учетом данных физикальной и инструментальной топической диагностики (УУР – С).

• Возможность проведения ЛИТ с использованием МСК, БТА и РФП целесообразно рассматривать индивиду-

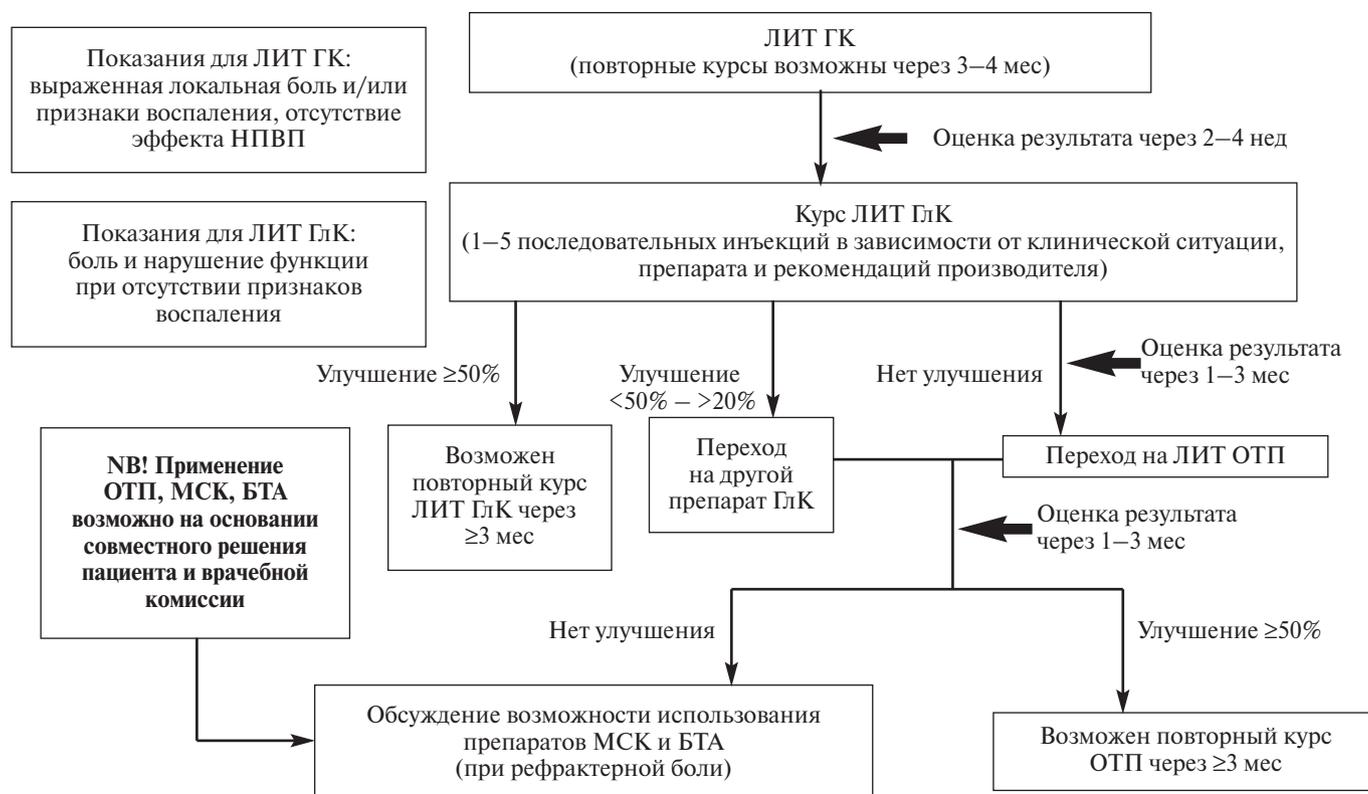


Схема проведения ЛИТ при ОА и ПОМТ
Scheme of LIT for OA and periarticular soft tissue involvement

ально, если предшествующая ЛИТ ГК и ГлК оказалась недостаточно эффективной (УУР – С).

Комментарии

Имеется относительно немного работ, в которых оценивалась эффективность ЛИТ при комбинированном применении препаратов разных фармакологических групп. Тем не менее данные ряда исследований позволяют говорить о целесообразности совместного (последовательного) использования инъекций ГК, ГлК и ОТП. Так, в метаанализе 14 РКИ оценивалась эффективность ЛИТ ГК и ГлК при ОА КС [132]. Было показано, что комбинация ГК+ГлК обеспечивала лучший, более выраженный анальгетический эффект, чем монотерапия ГлК: через 1 мес размер эффекта составил -4,24 (95% ДИ -6,19, -2,29), в через 2–12 мес – -1,39 (95% ДИ -1,95, -0,82), более чем через 1 год – -1,63 (95% ДИ -2,19, -1,08), $p < 0,001$. Недавно F. Zhi и соавт. [133] был представлен метаанализ 10 РКИ ЛИТ различными препаратами при ССРП (n=861). Было показано, что ЛИТ с использованием комбинации ГК+ГлК и ГК+ОТП обеспечивает лучший результат, чем монотерапия этими средствами: ЛИТ ГК+ГлК > ЛИТ ГК+ОТП > ЛИТ ГК > ЛИТ ОТП > пролотерапия > ЛИТ ГлК+ОТП > ЛИТ ГлК.

Согласно результатам метаанализа 7 РКИ (n=941), комбинированное применение ГлК+ОТП при ОА КС было эффективнее монотерапии ОТП: СРС – -0,31 (95% ДИ от -0,55 до -0,06; $p=0,01$) [134]. По данным метаанализа 4 РКИ (n=377), комбинированное применение ГлК+ОТП при ОА

КС также оказалось более эффективным, чем монотерапия ГлК: СРС – 1,08 (95% ДИ 0,54–1,62; $p < 0,001$) [135].

Успех ЛИТ напрямую зависит от хорошей топической диагностики, поскольку локальное действие препарата реализуется лишь при его введении непосредственно в область патологического процесса [136, 137]. Например, боль в плече может быть вызвана поражением различных структур: плечевого и акромиально-ключичного суставов, сухожилий ротаторов, сухожилия бицепса и др. Поскольку эти образования анатомически изолированы, ошибочная инъекция препарата в непораженную область не окажет положительного влияния на структуры, вовлеченные в патологический процесс. Это подтверждает масштабное РКИ T. Blaine и соавт. [138], которые оценивали эффективность 3 и 5 последовательных в/с инъекций ГлК (в сравнении с плацебо) при боли в плече. Особенностью дизайна исследования было именно в/с введение препарата, хотя далеко не у всех пациентов отмечались признаки ОА плечевого сустава, а часть из них имели ССРП или адгезивный капсулит. Выявлено, что у пациентов с ОА плечевого сустава, получавших ГлК, через 6 мес отмечалось значимое различие в динамике боли в сравнении с получавшими плацебо (по ВАШ 100 мм): $7,5 \pm 2,5$ мм для курса из 3 в/с инъекций и $7,8 \pm 2,5$ мм для курса из 5 в/с инъекций ($p=0,003$ и $0,002$ соответственно). В то же время у пациентов, не имевших ОА, различия в динамике боли по сравнению с плацебо не было: $-1,2 \pm 3,4$ и $1,2 \pm 2,2$ ($p=0,720$ и $p=0,715$ соответственно).

К методикам ЛИТ, использование которых требует специального технического оснащения и особой компетенции

врача (введение МСК, БТА, РФП), следует прибегать в тех случаях, когда другие методы консервативной терапии оказываются недостаточно эффективными [139–142].

Алгоритм локальной инъекционной терапии

Возможность проведения ЛИТ следует рассмотреть, если неэффективна терапия пероральными препаратами (НПВП, миорелаксанты, SYSADOA, базисные противовоспалительные препараты и др.) и немедикаментозными средствами. При наличии выраженной локальной боли и/или воспаления, начинать ЛИТ следует с инъекции ГК. Не рекомендуется проведение повторных инъекций ГК – курс ЛИТ этими препаратами должен ограничиваться 1, максимум 2 инъекциями в одну область с промежутком в 7–14 дней. Отсутствие эффекта ЛИТ ГК служит показанием для пересмотра диагностической концепции.

Хроническая боль и нарушение функции при ОА и ПОМТ при отсутствии признаков явного локального воспаления могут являться показаниями для ЛИТ ГЛК. Эффект этих препаратов следует оценивать через 1–3 мес. При хорошем результате (улучшение $\geq 50\%$) курс ЛИТ ГЛК целесообразно повторить через 6 мес. При умеренном эффекте (улучшение 20–50%) рекомендуется провести курс ЛИТ с использованием другого препарата ГЛК. При отсутствии эффекта ЛИТ ГЛК можно рассмотреть возможность назначения ЛИТ ОТП. Повторная оценка результатов проводится через 1–3 мес, на основании полученных результатов решается вопрос, продолжить ли в дальнейшем курсы ЛИТ ГЛК и ОТП или применить дополнительные методы ЛИТ. Схема проведения ЛИТ при ОА и ПОМТ представлена на рисунке.

ЛИТ является частью общей терапевтической стратегии ведения больных БКМС, поэтому всегда должна сочетаться с другими медикаментозными и немедикаментозными методами лечения. Так, важной составляющей медикаментозной терапии ОА являются SYSADOA. По мнению ряда ведущих экспертов, препараты этой группы должны назначаться практически всем пациентам с ОА [10, 12, 143]. Такая позиция основана на убедительных доказательствах наличия у SYSADOA симптоматического и структурно-модифицирующего действия [143]. Одним из представителей SYSADOA является оригинальный гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГАГ-ПК) Румалон®, механизм действия которого направлен на подавление воспаления и активности протеолитических ферментов, уменьшение апоптоза хондроцитов и увеличение образования сульфатированных мукополисахаридов [144–149]. ГАГ-ПК давно и хорошо известен практикующим врачам, его эффективность подтверждена многими клиническими исследованиями [150]. В последние годы для лечения больных ОА с интенсивной болью и выраженным синовитом предлагается комбинированная терапия SYSADOA – ГАГ-ПК (Румалон®) и диацереином (Диафлекс), оказывающими аддитивный эффект при совместном применении. Это подтверждают данные исследований, в которых сравнивалось действие монотерапии ГАГ-ПК и комбинации ГАГ-ПК и диацереина. Хороший ответ на лечение по критерию OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) – OARSI наблюдался и в группе монотерапии ГАГ-ПК, и в группе комбинированной терапии. Однако число ответивших на лечение было значимо выше в группе комбинированной терапии ГАГ-ПК и диацереина, в которой большее количество пациентов смогли полностью отменить НПВП [151, 152].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247–265. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(3):247–265. (In Russ.)].
- Singh H, Knapik DM, Polce EM, et al. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Sports Med*. 2022 Sep;50(11):3140–3148. doi: 10.1177/03635465211029659. Epub 2021 Aug 17.
- Marcolina A, Vu K, Chien GC. Peripheral Joint Injections. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2022 May;33(2):267–306. doi: 10.1016/j.pmr.2022.01.005.
- Giolimetto N, Macchioni P, Tinazzi I, et al. Ultrasound Effectiveness of Steroid Injection for hand Psoriatic Dactylitis: Results from a Longitudinal Observational Study. *Rheumatol Ther*. 2021 Dec;8(4):1809–1826. doi: 10.1007/s40744-021-00383-z. Epub 2021 Oct 15.
- Tumpaj T, Potocnik Tumpaj V, Albano D, Snoj Z. Ultrasound-guided carpal tunnel injections. *Radiol Oncol*. 2022 Feb 11;56(1):14–22. doi: 10.2478/raon-2022-0004.
- Aicale R, Bisaccia RD, Oliviero A, et al. Current pharmacological approaches to the treatment of tendinopathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Aug;21(12):1467–1477. doi: 10.1080/14656566.2020.1763306. Epub 2020 Jun 8.
- 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.
- Uson J, Rodriguez-Garcia SC, Castellanos-Moreira R, et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies. *Ann Rheum Dis*. 2021 Oct;80(10):1299–1305. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220266.
- Monseau AJ, Nizran PS. Common injections in musculoskeletal medicine. *Prim Care*. 2013 Dec;40(4):987–1000, ix-x. doi: 10.1016/j.pop.2013.08.012. Epub 2013 Sep 24.
- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Feb;72(2):220–233. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
- Bruyere O, Honvo G, Veronese N, 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 Dec;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
- https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1
- https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/666_1#doc_a3
- Phillips M, Bhandari M, Grant J, et al. A Systematic Review of Current Clinical Practice Guidelines on Intra-articular Hyaluronic Acid, Corticosteroid, and Platelet-Rich Plasma Injection for Knee Osteoarthritis: An International Perspective. *Orthop J Sports Med*. 2021 Aug 31;9(8):23259671211030272. doi: 10.1177/23259671211030272.

16. Lafrance S, Charron M, Roy JS, et al. Diagnosing, Managing, and Supporting Return to Work of Adults With Rotator Cuff Disorders: A Clinical Practice Guideline. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2022 Oct;52(10):647-664. doi: 10.2519/jospt.2022.11306. Epub 2022 Jul 26.
17. Di Filippo L, Vincenzi S, Pennella D, Maselli F. Treatment, Diagnostic Criteria and Variability of Terminology for Lateral Elbow Pain: Findings from an Overview of Systematic Reviews. *Healthcare (Basel).* 2022 Jun 14;10(6):1095. doi: 10.3390/healthcare10061095.
18. Lapner P, Alfonso A, Herbert-Davies J, et al; Canadian Shoulder and Elbow Society (CSSES). Position statement: nonoperative management of lateral epicondylitis in adults. *Can J Surg.* 2022 Sep 21;65(5):E625-E629. doi: 10.1503/cjs.019221. Print 2022 Sep-Oct.
19. Lee J, Griep DW, Burgess CJ, et al. The AAOs 2019 Clinical Practice Guidelines for the Management of Rotator Cuff Injuries Are Unbiased and Incorporate a Diverse Body of Literature. *Arthrosc Sports Med Rehabil.* 2022 Mar 1;4(2):e559-e565. doi: 10.1016/j.asmr.2021.11.017. eCollection 2022 Apr.
20. Hetland ML, Østergaard M, Ejbjerg B, et al; CIMESTRA study group. Shortand long-term efficacy of intra-articular injections with betamethasone as part of a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: impact of joint area, repeated injections, MRI findings, anti-CCP, IgM-RF and CRP. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):851-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200632. Epub 2012 Feb 1.
21. Foster ZJ, Voss TT, Hatch J, Frimodig A. Corticosteroid Injections for Common Musculoskeletal Conditions. *Am Fam Physician.* 2015 Oct 15;92(8):694-9.
22. Lai Q, Cai K, Lin T, et al. Prior Intra-articular Corticosteroid Injection Within 3 Months May Increase the Risk of Deep Infection in Subsequent Joint Arthroplasty: A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2022 May 1;480(5):971-979. doi: 10.1097/CORR.0000000000002055. Epub 2021 Dec 17.
23. Hunter JA, Blyth TH. A risk-benefit assessment of intra-articular corticosteroids in rheumatic disorders. *Drug Saf.* 1999 Nov;21(5):353-65. doi: 10.2165/00002018-199921050-00002.
24. Mohamed M, Patel S, Plavnik K, et al. Retrospective Analysis of Septic Arthritis Caused by Intra-Articular Viscosupplementation and Steroid Injections in a Single Outpatient Center. *J Clin Med Res.* 2019 Jul;11(7):480-483. doi: 10.14740/jocmr3838.
25. Holland C, Jaeger L, Smentkowski U, et al. Septic and aseptic complications of corticosteroid injections: an assessment of 278 cases reviewed by expert commissions and mediation boards from 2005 to 2009. *Dtsch Arztebl Int.* 2012 Jun;109(24):425-30. doi: 10.3238/arztebl.2012.0425. Epub 2012 Jun 15.
26. Charalambous CP, Tryfonidis M, Sadiq S, et al. Septic arthritis following intra-articular steroid injection of the knee – a survey of current practice regarding antiseptic technique used during intra-articular steroid injection of the knee. *Clin Rheumatol.* 2003 Dec;22(6):386-90. doi: 10.1007/s10067-003-0757-7. Epub 2003 Oct 15.
27. Lin CY, Huang SC, Tzou SJ, et al. A Positive Correlation between Steroid Injections and Cuff Tendon Tears: A Cohort Study Using a Clinical Database. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Apr 8;19(8):4520. doi: 10.3390/ijerph19084520.
28. Kampen WU, Boddenberg-Pätzold B, Fischer M, et al; EANM Bone & Joint Committee, the Dosimetry Committee, the Oncology & Theranostics Committee. The EANM guideline for radiosynoviorthesis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022 Jan;49(2):681-708. doi: 10.1007/s00259-021-05541-7. Epub 2021 Oct 20.
29. Van der Zant FM, Boer RO, Moolenburgh JD, et al. Radiation synovectomy with (90)Yttrium, (186)Rhenium and (169)Erbium: a systematic literature review with meta-analyses. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Jan-Feb;27(1):130-9. doi: 10.1093/rheumatology/kel352. Epub 2006 Oct 25.
30. Hoyer S, Aly AR, Ashworth N, Rajasekaran S. Ultrasound-guided hip joint injections are more accurate than landmark-guided injections: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2016 Apr;50(7):392-6. doi: 10.1136/bjsports-2014-094570. Epub 2015 Jun 10.
31. Huang Z, Du S, Qi Y, et al. Effectiveness of Ultrasound Guidance on Intraarticular and Periarticular Joint Injections: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015 Oct;94(10):775-83. doi: 10.1097/PHM.0000000000000260.
32. Pereira TV, Jüni P, Saadat P, et al. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022 Jul 6;378:e069722. doi: 10.1136/bmj-2022-069722.
33. Gazendam A, Ekhtiari S, Bozzo A, et al. Intra-articular saline injection is as effective as corticosteroids, platelet-rich plasma and hyaluronic acid for hip osteoarthritis pain: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* 2021 Mar;55(5):256-261. doi: 10.1136/bjsports-2020-102179. Epub 2020 Aug 22.
34. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН и др. «Мне стало лучше» и «мне стало хорошо»: поиск объективного критерия клинического ответа на анальгетическую терапию при ревматических заболеваниях. *Современная ревматология.* 2020;14(2):90-96.
35. Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirdzanova VN, et al. «I am getting better» and «I feel good»: searching for an objective criterion for a clinical response to analgesic therapy for rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(2):90-96. (In Russ.]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-90-96
36. Kaplan DJ, Haskel JD, Kirby DJ, et al. The Simplified Science of Corticosteroids for Clinicians. *JBJS Rev.* 2020 Nov;8(11):e2000038. doi: 10.2106/JBJS.RVW.20.00038.
37. Najm A, Alunno A, Gwinnutt JM, et al. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine.* 2021 Jul;88(4):105198. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105198. Epub 2021 Apr 24.
38. Zhong HM, Zhao GF, Lin T, et al. Intra-Articular Steroid Injection for Patients with Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2020 Feb 24;2020:6320154. doi: 10.1155/2020/6320154.
39. Cushman DM, Ofek E, Syed RH, et al. Comparison of Varying Corticosteroid Type, Dose, and Volume for the Treatment of Pain in Small- and Intermediate-Size Joint Injections: A Narrative Review. *PM R.* 2019 Jul;11(7):758-770. doi: 10.1016/j.pmrj.2018.09.040. Epub 2019 Jun 5.
40. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet.* 2010 Nov 20;376(9754):1751-67. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61160-9. Epub 2010 Oct 21.
41. Challoumas D, Biddle M, McLean M, Millar NL. Comparison of Treatments for Frozen Shoulder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020 Dec 1;3(12):e2029581. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.29581.
42. Dernis E, Ruysen-Witrand A, Mouterde G, et al. Use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis – practical modalities of glucocorticoid therapy: recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion. *Joint Bone Spine.* 2010 Oct;77(5):451-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.12.010. Epub 2010 May 14.
43. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296. Epub 2022 Oct 21.
44. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):700-712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
45. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):29-42.

- doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
46. Jüni 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.
47. Samuels J, Pillingier MH, Jevsevar D, et al. Critical appraisal of intra-articular glucocorticoid injections for symptomatic osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Jan; 29(1):8-16. doi: 10.1016/j.joca.2020.09.001. Epub 2020 Sep 7.
48. Billesberger LM, Fisher KM, Qadri YJ, Boortz-Marx RL. Procedural Treatments for Knee Osteoarthritis: A Review of Current Injectable Therapies. *Pain Res Manag*. 2020 Feb 18;2020:3873098. doi: 10.1155/2020/3873098. eCollection 2020.
49. Dean BJ, Lostis E, Oakley T, et al. The risks and benefits of glucocorticoid treatment for tendinopathy: a systematic review of the effects of local glucocorticoid on tendon. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Feb;43(4):570-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.006. Epub 2013 Sep 26.
50. Kompel AJ, Roemer FW, Murakami AM, et al. Intra-articular Corticosteroid Injections in the Hip and Knee: Perhaps Not as Safe as We Thought? *Radiology*. 2019 Dec;293(3):656-663. doi: 10.1148/radiol.2019190341.
51. Ayub S, Kaur J, Hui M, et al. Efficacy and safety of multiple intra-articular corticosteroid injections for osteoarthritis—a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Apr 6;60(4):1629-1639. doi: 10.1093/rheumatology/keaa808.
52. Pereira H, Sousa DA, Cunha A, et al. Hyaluronic Acid. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1059:137-153. doi: 10.1007/978-3-319-76735-2_6.
53. Oliva F, Marsilio E, Asparago G, et al. The Impact of Hyaluronic Acid on Tendon Physiology and Its Clinical Application in Tendinopathies. *Cells*. 2021 Nov 9;10(11):3081. doi: 10.3390/cells10113081.
54. Li C, Cao Z, Li W, et al. A review on the wide range applications of hyaluronic acid as a promising rejuvenating biomacromolecule in the treatments of bone related diseases. *Int J Biol Macromol*. 2020 Dec 15;165(Pt A):1264-1275. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.255. Epub 2020 Oct 8.
55. Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front Vet Sci*. 2019 Jun 25;6:192. doi: 10.3389/fvets.2019.00192. eCollection 2019.
56. Cooper C, Rannou F, Richette P, et al. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Sep;69(9):1287-1296. doi: 10.1002/acr.23204. Epub 2017 Aug 8.
57. Hummer CD, Angst F, Ngai W, et al. High molecular weight Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Oct 23;21(1):702. doi: 10.1186/s12891-020-03729-w.
58. Altman R, Lim S, Steen RG, Dasa V. Hyaluronic Acid Injections Are Associated with Delay of Total Knee Replacement Surgery in Patients with Knee Osteoarthritis: Evidence from a Large U.S. Health Claims Database. *PLoS One*. 2015 Dec 22;10(12):e0145776. doi: 10.1371/journal.pone.0145776. eCollection 2015.
59. Molloy IB, Holte AJ, Zhao Y, et al. The Effect of Intra-articular Hyaluronic Acid Injections and Payer Coverage on Total Knee Arthroplasty Procedures: Evidence From Large US Claims Database. *Arthroplast Today*. 2022 Dec 30;19:101080. doi: 10.1016/j.artd.2022.101080. eCollection 2023 Feb.
60. Алексеева ЛИ, Кашеярова НГ, Таскина ЕА и др. Эффективность и безопасность внутрисуставного применения комбинации гиалуроната натрия и хондроитина сульфата при остеоартрите коленного сустава: многоцентровое проспективное исследование. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):46-54. [Alekseeva LI, Kashevarova NG, Taskina EA, et al. The efficacy and safety of intra-articular application of a combination of sodium hyaluronate and chondroitin sulfate for osteoarthritis of the knee: a multicenter prospective study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(5):46-54. (In Russ.)].
61. Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, et al. Systematic Literature Review and Expert Opinion for the Use of Viscosupplementation with Hyaluronic Acid in Different Localizations of Osteoarthritis. *Orthop Res Rev*. 2021 Dec 2;13:255-273. doi: 10.2147/ORR.S336185. eCollection 2021.
62. Khan M, Shanmugaraj A, Prada C, et al. The Role of Hyaluronic Acid for Soft Tissue Indications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Health*. 2023 Jan-Feb;15(1):86-96. doi: 10.1177/19417381211073316. Epub 2022 Feb 3.
63. 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.
64. Cohen SA, Brophy RH, Chen AF, et al. Public Interest in Hyaluronic Acid Injections for Knee Osteoarthritis in the United States and Europe: An International Google Trends Analysis. *Arthroplast Today*. 2022 Nov 2; 18:157-162. doi: 10.1016/j.artd.2022.09.003. eCollection 2022 Dec.
65. Jevsevar DS, Brown GA, Jones DL, et al. The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based guideline on: treatment of osteoarthritis of the knee, 2nd edition. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Oct 16;95(20):1885-6. doi: 10.2106/00004623-201310160-00010.
66. Miller LE, Bhattacharyya S, Parrish WR, et al. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage*. 2021 Dec;13(1_suppl):351S-363S. doi: 10.1177/1947603519888783.
67. Honvo G, Reginster JY, Rannou F, et al. Safety of Intra-articular Hyaluronic Acid Injections in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):101-127. doi: 10.1007/s40266-019-00657-w.
68. Migliore A, Paoletta M, Moretti A, et al. The perspectives of intra-articular therapy in the management of osteoarthritis. *Expert Opin Drug Deliv*. 2020 Sep;17(9):1213-1226. doi: 10.1080/17425247.2020.1783234. Epub 2020 Jun 22.
69. Pelletier JP, Raynaud JP, Abram F, et al. Exploring determinants predicting response to intra-articular hyaluronic acid treatment in symptomatic knee osteoarthritis: 9-year follow-up data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther*. 2018 Mar 1;20(1):40. doi: 10.1186/s13075-018-1538-7.
70. Vincent P, Lucas de Couville T, Thomas T. Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Postmarket, Open-Label, Long-Term Historical Control Study with Analysis Detailed per Krellgren-Lawrence Radiologic Osteoarthritis Scale Grade. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2020 Feb 26;92:100575. doi: 10.1016/j.curtheres.2020.100575. eCollection 2020.
71. Deseyne N, Conrozier T, Lellouche H, et al. Hip Inflammation MRI Scoring System (HIMRISS) to predict response to hyaluronic acid injection in hip osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2018 Jul;85(4):475-480. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.08.004. Epub 2017 Sep 8.
72. Conrozier T, Mathieu P, Schott AM, et al. Factors predicting long-term efficacy of Hyalan GF-20 viscosupplementation in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2003 Mar;70(2):128-33. doi: 10.1016/s1297-319x(03)00005-8.
73. Wang CC, Wang CT, Tsai KL, et al. Effect of ultrasound-detected synovitis on therapeutic efficacy of hyaluronic acid injection for symptomatic knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 2;60(10):4486-4494. doi: 10.1093/rheumatology/keab020.
74. Chalis B, Givissis P, Papadopoulos P, Pitsilos C. Molecular and Biologic Effects of Platelet-Rich Plasma (PRP) in Ligament and Tendon Healing and Regeneration: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 1;24(3):2744. doi: 10.3390/ijms24032744.
75. Liang Y, Li J, Wang Y, et al. Platelet Rich Plasma in the Repair of Articular Cartilage Injury: A Narrative Review. *Cartilage*. 2022 Jul-Sep;13(3):19476035221118419. doi: 10.1177/19476035221118419.
76. Sax OC, Chen Z, Mont MA, Delanois RE. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms and Structural Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2022 Nov;37(11):2282-2290.e2. doi: 10.1016/

- j.arth.2022.05.014. Epub 2022 May 7.
77. McLarnon M, Heron N. Intra-articular platelet-rich plasma injections versus intra-articular corticosteroid injections for symptomatic management of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Jun 16;22(1):550. doi: 10.1186/s12891-021-04308-3.
78. Belk JW, Houck DA, Littlefield CP, et al. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Hip Osteoarthritis Yields Similarly Beneficial Short-Term Clinical Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Level I and II Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy*. 2022 Jun;38(6):2035-2046. doi: 10.1016/j.arthro.2021.11.005. Epub 2021 Nov 14.
79. Dai W, Yan W, Leng X, et al. Efficacy of Platelet-Rich Plasma Versus Placebo in the Treatment of Tendinopathy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Sport Med*. 2023 Jan 1;33(1):69-77. doi: 10.1097/JSM.0000000000000961.
80. Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, et al. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 29;2014(4):CD010071. doi: 10.1002/14651858.CD010071.pub3.
81. Lin MT, Wei KC, Wu CH. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Injection in Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Mar 28;10(4):189. doi: 10.3390/diagnostics10040189.
82. Chen XT, Fang W, Jones IA, et al. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma for Improving Pain and Function in Lateral Epicondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis with Risk-of-Bias Assessment. *Arthroscopy*. 2021 Sep;37(9):2937-2952. doi: 10.1016/j.arthro.2021.04.061. Epub 2021 May 5.
83. Нестеренко ВА, Каратеев АЕ, Макаров МА и др. Сравнение эффективности субакромиального введения обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты при хронической боли в области плеча, вызванной поражением сухожилий мышц вращающей манжеты плеча, по данным 6-месячного открытого клинического исследования. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):570-576. [Nesterenko VA, Karateev AE, Makarov MA, et al. Comparison of the effectiveness of subacromial administration of platelet-rich plasma and hyaluronic acid in chronic shoulder pain caused by damage to the tendons of the rotator cuff muscles according to a 6-month open clinical study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(5):570-576. (In Russ.)].
84. Vargel I, Tuncel A, Baysal N, et al. Autologous Adipose-Derived Tissue Stromal Vascular Fraction (AD-tSVF) for Knee Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 4;23(21):13517. doi: 10.3390/ijms232113517.
85. Imam MA, Holton J, Horriat S, et al. A systematic review of the concept and clinical applications of bone marrow aspirate concentrate in tendon pathology. *SICOT J*. 2017;3:58. doi: 10.1051/sicotj/2017039. Epub 2017 Oct 9.
86. Гатиатулина ЕР, Мантурова НЕ, Димов ГП и др. Стромально-васкулярная фракция жировой ткани: механизм действия, перспективы и риски местного применения. Пластическая хирургия и эстетическая медицина. 2019;(2):43-48. [Gatiatulina ER, Manturova NE, Dimov GP, et al. Adipose-derived stromal vascular fraction: mechanism of action, prospects and risks of local application. *Plasticheskaya khirurgiya i esteticheskaya meditsina*. 2019;(2):43-48. (In Russ.)].
87. Kim KI, Kim MS, Kim JH. Intra-articular Injection of Autologous Adipose-Derived Stem Cells or Stromal Vascular Fractions: Are They Effective for Patients With Knee Osteoarthritis? A Systematic Review With Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med*. 2023 Mar;51(3):837-848. doi: 10.1177/036354652111053893. Epub 2022 Jan 12.
88. Shoukrie SI, Venugopal S, Dhanoa RK, et al. Safety and Efficacy of Injecting Mesenchymal Stem Cells Into a Human Knee Joint To Treat Osteoarthritis: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 May 8;14(5):e24823. doi: 10.7759/cureus.24823. eCollection 2022 May.
89. Jin L, Yang G, Men X, et al. Intra-articular Injection of Mesenchymal Stem Cells After High Tibial Osteotomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthop J Sports Med*. 2022 Nov 23;10(11):23259671221133784. doi: 10.1177/23259671221133784. eCollection 2022 Nov.
90. Heidari N, Slevin M, Zeinolabediny Y, et al. Comparison of the Effect of MFAT and MFAT + PRP on Treatment of Hip Osteoarthritis: An Observational, Intention-to-Treat Study at One Year. *J Clin Med*. 2022 Feb 17;11(4):1056. doi: 10.3390/jcm11041056.
91. Natali S, Screpis D, Romeo M, et al. Is intra-articular injection of autologous microfragmented adipose tissue effective in hip osteoarthritis? A three year follow-up. *Int Orthop*. 2023 Jun;47(6):1487-1492. doi: 10.1007/s00264-022-05611-x. Epub 2022 Oct 28.
92. Senesi L, De Francesco F, Marchesini A, et al. Efficacy of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells and Stromal Vascular Fraction Alone and Combined to Biomaterials in Tendinopathy or Tendon Injury: Systematic Review of Current Concepts. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jan 31;59(2):273. doi: 10.3390/medicina59020273.
93. Bono OJ, Jenkin B, Forlizzi J, et al. Evidence for Utilization of Injectable Biologic Augmentation in Primary Rotator Cuff Repair: A Systematic Review of Data From 2010 to 2022. *Orthop J Sports Med*. 2023 Feb 3;11(2):23259671221150037. doi: 10.1177/23259671221150037. eCollection 2023 Feb.
94. Lee SY, Kim W, Lim C, Chung SG. Treatment of Lateral Epicondylitis by Using Allogeneic Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: A Pilot Study. *Stem Cells*. 2015 Oct;33(10):2995-3005. doi: 10.1002/stem.2110. Epub 2015 Aug 6.
95. De Jongh FW, Schaeffers AWMA, Kooreman ZE, et al. Botulinum toxin A treatment in facial palsy synkinesis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023 Apr;280(4):1581-1592. doi: 10.1007/s00405-022-07796-8. Epub 2022 Dec 22.
96. Doan TN, Kuo MY, Chou LW. Efficacy and Optimal Dose of Botulinum Toxin A in Post-Stroke Lower Extremity Spasticity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Toxins (Basel)*. 2021 Jun 18;13(6):428. doi: 10.3390/toxins13060428.
97. Mei L, Fengqun M, Zhengyao Z, et al. Efficacy and safety of different drug treatments in patients with spinal-cord injury-related neuropathic pain: a network meta-analysis. *Spinal Cord*. 2022 Nov;60(11):943-953. doi: 10.1038/s41393-022-00804-y. Epub 2022 Apr 25.
98. Yunfeng G, Fei L, Junbo L, et al. An indirect comparison meta-analysis of noninvasive intravesical instillation and intravesical injection of botulinum toxin-A in bladder disorders. *Int Urol Nephrol*. 2022 Mar;54(3):479-491. doi: 10.1007/s11255-022-03107-6. Epub 2022 Jan 19.
99. Al-Moraissi EA, Conti PCR, Alyahya A, et al. The hierarchy of different treatments for myogenous temporomandibular disorders: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Oral Maxillofac Surg*. 2022 Dec;26(4):519-533. doi: 10.1007/s10006-021-01009-y.
100. Kumar R. Therapeutic use of botulinum toxin in pain treatment. *Neuronal Signal*. 2018 Aug 31;2(3):NS20180058. doi: 10.1042/NS20180058. eCollection 2018 Sep.
101. Battista S, Buzzatti L, Gandolfi M, et al. The Use of Botulinum Toxin A as an Adjunctive Therapy in the Management of Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Toxins (Basel)*. 2021 Sep 10;13(9):640. doi: 10.3390/toxins13090640.
102. Zhai S, Huang B, Yu K. The efficacy and safety of Botulinum Toxin Type A in painful knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2020 Apr;48(4):300060519895868. doi: 10.1177/0300060519895868. Epub 2019 Dec 29.
103. Courseau M, Salle PV, Ranoux D, et al. Efficacy of Intra-Articular Botulinum Toxin in Osteoarticular Joint Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Pain*. 2018 Apr;34(4):383-389. doi: 10.1097/AJP.0000000000000538.
104. Wang C, Zhao J, Gao F, et al. The efficacy and safety of intra-articular botulinum toxin type A injection for knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Toxicol*. 2023 Mar 1;224:107026. doi: 10.1016/j.toxicol.2023.107026. Epub 2023 Jan 11.
105. Hsu PC, Wu WT, Han DS, Chang KV. Comparative Effectiveness of Botulinum Toxin Injection for Chronic Shoulder Pain:

- A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Toxins (Basel)*. 2020 Apr 12;12(4):251. doi: 10.3390/toxins12040251.
106. Балабанова РМ, Олюнин ЮА, Лила АМ. Радиосиновэктомия — альтернатива хирургической синовэктомии у ревматологических больных с рецидивирующими артритами. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(1):17-19. [Balabanova RM, Olyunin YuA, Lila AM. Radiosynovectomy as an alternative to surgical synovectomy in patients with recurrent arthritis. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;4(1):17-19. (In Russ.)].
107. Van der Zant FM, Knol RJ, Broos WA. Radiosynoviorthesis: almost seventy years of experience but still somewhat fameless. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Dec;66(4):293-303. doi: 10.23736/S1824-4785.22.03470-7. Epub 2022 Jun 16.
108. Rodriguez-Merchan EC. Radiosynovectomy in haemophilia. *Blood Rev*. 2019 May;35:1-6. doi: 10.1016/j.blre.2019.01.002. Epub 2019 Jan 25.
109. Rodriguez-Merchan EC, De la Corte-Rodriguez H, Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy in haemophilia: long-term results of 500 procedures performed in a 38-year period. *Thromb Res*. 2014 Nov;134(5):985-90. doi: 10.1016/j.thromres.2014.08.023. Epub 2014 Sep 6.
110. Rabago D, Reeves KD, Doherty MP, Fleck M. Prolotherapy for Musculoskeletal Pain and Disability in Low- and Middle-Income Countries. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2019 Nov;30(4):775-786. doi: 10.1016/j.pmr.2019.07.003. Epub 2019 Aug 22.
111. Chen YW, Lin YN, Chen HC, et al. Effectiveness, Compliance, and Safety of Dextrose Prolotherapy for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis and Metaregression of Randomized Controlled Trials. *Clin Rehabil*. 2022 Jun;36(6):740-752. doi: 10.1177/02692155221086213. Epub 2022 Mar 8.
112. Zhu M, Rabago D, Chung VC, et al. Effects of Hypertonic Dextrose Injection (Prolotherapy) in Lateral Elbow Tendinosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022 Nov;103(11):2209-2218. doi: 10.1016/j.apmr.2022.01.166. Epub 2022 Feb 28.
113. Lai WF, Yoon CH, Chiang MT, et al. The effectiveness of dextrose prolotherapy in plantar fasciitis: A systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Dec 23;100(51):e28216. doi: 10.1097/MD.00000000000028216.
114. Catapano M, Zhang K, Mittal N, et al. Effectiveness of Dextrose Prolotherapy for Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review. *PM R*. 2020 Mar;12(3):288-300. doi: 10.1002/pmrj.12268. Epub 2019 Dec 4.
115. Rezvani Ghomi E, Nourbakhsh N, Akbari Kenari M, et al. Collagen-based biomaterials for biomedical applications. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2021 Dec;109(12):1986-1999. doi: 10.1002/jbm.b.34881.
116. Honvo G, Lengele L, Charles A, et al. Role of Collagen Derivatives in Osteoarthritis and Cartilage Repair: A Systematic Scoping Review With Evidence Mapping. *Rheumatol Ther*. 2020 Dec;7(4):703-740. doi: 10.1007/s40744-020-00240-5. Epub 2020 Oct 17.
117. Tarantino D, Mottola R, Palermi S, et al. Intra-Articular Collagen Injections for Osteoarthritis: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Mar 1;20(5):4390. doi: 10.3390/ijerph20054390.
118. Corrado B, Bonini I, Chirico VA, et al. Ultrasound-guided collagen injections in the treatment of supraspinatus tendinopathy: a case series pilot study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 May-Jun;34(3 Suppl. 2):33-39.
119. Godek P, Szczepanowska-Wolowiec B, Golicki D. Collagen and platelet-rich plasma in partial-thickness rotator cuff injuries. Friends or only indifferent neighbours? Randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 Dec 20;23(1):1109. doi: 10.1186/s12891-022-06089-9.
120. Henriksen M, Overgaard A, Hartkopp A, Bliddal H. Intra-articular 2.5% polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: an observational proof-of-concept cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Nov-Dec;36(6):1082-1085. Epub 2018 Jul 18.
121. Загородний НВ, Страхов МА. Клиническое использование в лечении суставных болевых синдромов синтетического вископротеза Нолтрекс. *Opinion leader*, 2019;(7-2):24-32. [Zagorodny NV, Strakhov MA. Clinical use of synthetic Noltrex viscoprostheses in the treatment of joint pain syndromes. *Opinion leader*, 2019;(7-2):24-32. (In Russ.)].
122. Кузнецов ВИ. Результаты применения полиакриламидного геля нолтрексин у пациентов с различной стадией гонартроза в амбулаторной практике. Медицинский алфавит. 2021;(33):22-29. [Kuznetsov VI. Results of the use of naltrexone polyacrylamide gel in patients with various stages of gonarthrosis in outpatient practice. *Meditsinskii alfavit*. 2021;(33):22-29. (In Russ.)].
123. Yilmaz E. The evaluation of the effectiveness of intra-articular steroid, tenoxicam, and combined steroid-tenoxicam injections in the treatment of patients with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2019 Nov;38(11):3243-3252. doi: 10.1007/s10067-019-04641-y. Epub 2019 Jun 26.
124. Bellamy JL, Goff BJ, Sayeed SA. Economic Impact of Ketorolac vs Corticosteroid Intra-Articular Knee Injections for Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Prospective Study. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9 Suppl):293-7. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.015. Epub 2016 May 18.
125. Park KD, Kim TK, Bae BW, et al. Ultrasound guided intra-articular ketorolac versus corticosteroid injection in osteoarthritis of the hip: a retrospective comparative study. *Skeletal Radiol*. 2015 Sep;44(9):1333-40. doi: 10.1007/s00256-015-2174-9. Epub 2015 Jun 3.
126. Aksakal M, Ermutlu C, Özkaya G, Özkan Y. Lornoxicam injection is inferior to betamethasone in the treatment of subacromial impingement syndrome: A prospective randomized study of functional outcomes. *Orthopaede*. 2017 Feb;46(2):179-185. doi: 10.1007/s00132-016-3302-5.
127. Kim YB, Lee WS, Won JS. The effects of a single-dose subacromial injection of a non-steroidal anti-inflammatory drug in geriatric patients with subacromial impingement syndrome: a randomized double-blind study. *Clin Shoulder Elb*. 2021 Mar;24(1):4-8. doi: 10.5397/cise.2021.00052. Epub 2021 Mar 2.
128. Karthikeyan S, Kwong HT, Upadhyay PK, et al. A double-blind randomised controlled study comparing subacromial injection of tenoxicam or methylprednisolone in patients with subacromial impingement. *J Bone Joint Surg Br*. 2010 Jan;92(1):77-82. doi: 10.1302/0301-620X.92B1.22137.
129. Lin MT, Chiang CF, Wu CH, et al. Comparative Effectiveness of Injection Therapies in Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review, Pairwise and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019 Feb;100(2):336-349.e15. doi: 10.1016/j.apmr.2018.06.028. Epub 2018 Aug 2.
130. Sun Y, Chen J, Li H, et al. Steroid Injection and Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents for Shoulder Pain: A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(50):e2216. doi: 10.1097/MD.0000000000002216.
131. Leow MQH, Zheng Q, Shi L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for trigger finger. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 14;4(4):CD012789. doi: 10.1002/14651858.CD012789.pub2.
132. Euppayo T, Punyapornwithaya V, Chomdej S, et al. Effects of hyaluronic acid combined with anti-inflammatory drugs compared with hyaluronic acid alone, 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.
133. Zhi F, Cai F, Zhang W, et al. Clinical efficacy of different shoulder joint drug injections for rotator cuff injuries: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 30;101(39):e30659. doi: 10.1097/MD.00000000000030659.
134. Zhao J, Huang H, Liang G, et al. Effects and safety of the combination of platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid (HA) in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Apr 11;21(1):224. doi: 10.1186/s12891-020-03262-w.
135. Karasavvidis T, Totlis T, Gilat R, Cole BJ. Platelet-Rich Plasma Combined With Hyaluronic Acid Improves Pain and Function Compared With Hyaluronic Acid Alone in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arthroscopy*. 2021 Apr;37(4):

- 1277-1287.e1. doi: 10.1016/j.arthro.2020.11.052. Epub 2020 Dec 3.
136. Albano D, Gitto S, Serpi F, et al. Ultrasound-guided Musculoskeletal Interventional Procedures Around the Hip: A Practical Guide. *J Ultrason*. 2023 Feb 28;23(92):15-22. doi: 10.15557/JoU.2023.0003. eCollection 2023 Jan.
137. Tortora S, Messina C, Gitto S, et al. Ultrasound-guided musculoskeletal interventional procedures around the shoulder. *J Ultrason*. 2021 Jun 7;21(85):e162-e168. doi: 10.15557/JoU.2021.0026. Epub 2021 Jun 18.
138. 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.
139. Poliwođa S, Noor N, Mousa B, et al. A comprehensive review of intraarticular knee injection therapy, geniculate injections, and peripheral nerve stimulation for knee pain in clinical practice. *Orthop Rev (Pavia)*. 2022 Oct 13;14(4):38676. doi: 10.52965/001c.38676. eCollection 2022.
140. Han YH, Kim KH, Abdi S, Kim TK. Stem cell therapy in pain medicine. *Korean J Pain*. 2019 Oct 1;32(4):245-255. doi: 10.3344/kjp.2019.32.4.245.
141. Wu T, Song HX, Dong Y, et al. Intra-articular injections of botulinum toxin a for refractory joint pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2017 Apr;31(4):435-443. doi: 10.1177/0269215516644951.
142. Xie HM, Guo TT, Sun X, et al. Effectiveness of Botulinum Toxin A in Treatment of Hemiplegic Shoulder Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021 Sep;102(9):1775-1787. doi: 10.1016/j.apmr.2020.12.010. Epub 2021 Jan 14.
143. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита для врачей первичного звена. *Терапия*. 2022;(5):119-128. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. Resolution of the consensus of experts of the Russian Federation on the diagnosis and treatment of osteoarthritis for primary care physicians. *Terapiya*. 2022;(5):119-128. (In Russ.)].
144. Klein R, Becker EW, Berg PA, Bernau A. Immunomodulatory properties of rumalon, a glycosaminoglycan peptide complex, in patients with osteoarthritis: activation of T helper cell type 2 cytokines and antigen-specific IgG4 antigen-specific igG4 antibodies. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):448-54.
145. Dean D, Muniz O, Rodriguez I, et al. Amelioration of lapine osteoarthritis by treatment with glycosaminoglycan-peptide association complex (Rumalon). *Arthritis Rheum*. 1991 Mar;34(3):304-13. doi: 10.1002/art.1780340308.
146. Vignon E, Martin A, Mathieu P, et al. Study of the effect of a glycosaminoglycan-peptide complex on the degradative enzyme activities in human osteoarthritic cartilage. *Clin Rheumatol*. 1990 Sep;9(3):383-8.
147. Bouakka M, Loyau G, Vocquet J. Effect of a glycosaminoglycan-peptide complex on the biosynthesis of proteoglycans in articular chondrocytes treated with interleukin-1. *Curr Ther Res*. 1988;43:588-599.
148. Anfeld M, Erne B. The mode of action of a glycosaminoglycan-peptide-complex (Rumalon) on articular cartilage of the rat in vivo. *Clin Rheumatol*. 1987 Sep;6(3):340-9.
149. Алексеева ЛИ, Карякин АН, Смирнов АВ, Беневоленская ЛИ. Применение Румалона при гонартрозе. *Терапевтический архив*. 1997;(5):64-66. [Alekseeva LI, Kariakin AN, Smirnov AV, Be-
- nevolenskaia LI. The use of Rumalon in gonarthrosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 1997;(5):64-66. (In Russ.)].
150. Каратеев АЕ. Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):91-96. [Karateev AE. Glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of knee and hip osteoarthritis: from the past to the future. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(1):91-96 (In Russ.)].
151. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Погожева ЕЮ и др. Эффективность комбинированного применения гликозаминогликан-пептидного комплекса для внутримышечного введения и перорального диациреина при остеоартрите. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):587-593. [Karateev AE, Alekseeva LI, Pogozheva EYu, et al. The effectiveness of the combined use of glycosaminoglycan-peptide complex for intramuscular administration and oral diacerein in osteoarthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(5):587-593. (In Russ.)].
152. Алексеева ЛИ, Лила АМ, Шарипова ЕП и др. Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса в комбинации с диациреином у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Терапия*. 2022;(2):6-18. [Alekseeva LI, Lila AM, Sharapova EP, et al. Multicenter prospective study of the efficacy and safety of glycosaminoglycan-peptide complex in combination with diacerein in patients with osteoarthritis of the knee joints. *Terapiya*. 2022;(2):6-18. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.06.2023/29.07.2023/3.08.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Совет экспертов проведен при техническом содействии Rompharm Company.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

Expert advice was performed with the technical support of Rompharm Company.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
 Загородний Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>
 Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
 Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>
 Чичасова Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>
 Лазишвили Г.Д. <https://orcid.org/0000-0002-33-75-9879>
 Ахтямов И.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-4910-8835>

Бялик Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>
 Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>
 Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>
 Шмидт Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-8814-9704>
 Крылов В.В. <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>
 Бялик В.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>
 Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>