

Современные подходы к лечению патологии суставов: роль гиалуроновой кислоты

М. М. Шамуилова, *shom99@yandex.ru*

Ю. В. Седякина, *sedyakinayulia@gmail.com*

Г. Ю. Кнорринг, *ORCID: 0000-0003-4391-2889, knorring@mail.ru*

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, Москва, ул. Дедегатская, 20, стр. 1

Резюме. Патология опорно-двигательного аппарата и остеоартрит в частности остаются частой причиной обращения за медицинской помощью в амбулаторном звене. Среди разных суставов самым страдающим считается коленный — на него приходится до 25% всех поражений опорно-двигательной системы, что связано с его опорной функцией и частым травматическим поражением. Рост популярности активного отдыха, развитие игровых и экстремальных видов спорта приводят к росту частоты травм коленного сустава, связочного аппарата, а также внутрисуставных повреждений. Именно травматизация признается одной из ведущих причин последующего остеоартрита. Статья предлагает краткие алгоритмы диагностики и терапии остеоартрита для применения на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи. Уделено внимание применению препаратов гиалуроновой кислоты, проведен анализ литературных данных, оценены перспективы применения подобной терапии в комплексе лечебных мероприятий. Гиалуроновая кислота является натуральным компонентом синовиальной жидкости, она служит в качестве смазки суставных поверхностей и обеспечивает ряд защитных и регуляторных эффектов. Вводимая извне гиалуроновая кислота берет на себя нагрузку, восполняя недостающие функции синовиальной жидкости, что и позволяет считать такое применение протезированием недостаточной функции сустава. Препараты гиалуроновой кислоты — быстродействующие локальные средства для улучшения функции пораженного сустава и купирования болевого синдрома, что важно для поддержания активности пациентов. Данные эффекты обусловлены реологическими особенностями гиалуроновой кислоты, которые позволяют не только улучшить смазывающие свойства и скольжение в пораженном суставе, но и обеспечивают защиту суставного хряща от ударных нагрузок. Полученная промышленным способом гиалуроновая кислота уже более 30 лет успешно применяется в лечении остеоартрита.

Ключевые слова: остеоартрит, артрит, гиалуроновая кислота, внутрисуставное введение.

Для цитирования: Шамуилова М. М., Седякина Ю. В., Кнорринг Г. Ю. Современные подходы к лечению патологии суставов: роль гиалуроновой кислоты // *Лечащий Врач*. 2021; 11 (24): 67-72. DOI: 10.51793/OS.2021.24.11.011

Modern approaches to the treatment of joint pathology: the value of hyaluronic acid

Marina M. Shamuilova, *shom99@yandex.ru*

Yuliya V. Sedyakina, *sedyakinayulia@gmail.com*

German Yu. Knorring, *ORCID: 0000-0003-4391-2889, knorring@mail.ru*

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russia

Abstract. Pathology of the musculoskeletal system and osteoarthritis, in particular, remain a frequent reason for seeking outpatient care. Among the various joints, the knee joint is considered the most affected - it accounts for up to 25% of all lesions of the musculoskeletal system, which is associated with its supporting function and frequent traumatic injury. The growing popularity of outdoor activities, the development of playing and extreme sports leads to an increase in the frequency of injuries of the knee joint, ligamentous apparatus, as well as intra-articular injuries. It is traumatization that is recognized as one of the leading causes of subsequent osteoarthritis. The article offers brief algorithms for the diagnosis and treatment of osteoarthritis for use at the outpatient stage of medical care. Attention is paid to the use of hyaluronic acid preparations, an analysis of the literature data is carried out, the prospects for the use of such therapy in a complex of therapeutic measures are assessed. Hyaluronic acid is a natural component of synovial fluid that serves as a lubricant for articular surfaces and provides a range of protective and regulatory effects. Hyaluronic acid introduced from the outside takes on the load, replenishing the missing functions of the synovial fluid, which allows us to consider such use as prosthetics of insufficient joint function. Hyaluronic acid preparations are a fast-acting local remedy to improve the function of the affected joint and relieve pain, which is important to keep patients active. These effects are due to the rheological features of hyaluronic acid, which not only improve lubricating properties and sliding in the affected joint, but also protect the articular cartilage from shock loads. The industrially obtained hyaluronic xylote has been successfully used in the treatment of osteoarthritis for more than 30 years.

Keywords: osteoarthritis, arthritis, hyaluronic acid, intra-articular administration.

For citation: Shamuilova M. M., Sediakina I. V., Knorring G. Yu. Modern approaches to the treatment of joint pathology: the value of hyaluronic acid // Lechaschi Vrach. 2021; 11 (24): 67-72. DOI: 10.51793/OS.2021.24.11.011

Болевой синдром в суставах остается актуальной медицинской и социальной проблемой не только для терапевтов, но и врачей многих специальностей [1]. По данным НИИ ОЗММ Департамента здравоохранения г. Москвы в структуре общей заболеваемости взрослого населения (18 лет и старше) за 2017-2018 гг. заболевания костно-мышечной системы занимали третье место и составляли 10% заболеваемости в столице; в структуре заболеваемости населения старше трудоспособного возраста (женщины старше 55 лет и мужчины — старше 60 лет) эти заболевания занимают второе место (11,1%) после болезней системы кровообращения (34,3%).

Заболевания костно-мышечной системы входят и в тройку причин инвалидизации не только в РФ, но и в развитых странах, что подчеркивает их социальное значение [2-4]. Остеоартрит (ОА) признается самым распространенным из хронических поражений суставов и причиной инвалидизации сотен миллионов людей во всем мире [4, 5]. Среди разных суставов самым страдающим считается коленный — на него приходится до 25% всех поражений опорно-двигательной системы, что связано с его опорной функцией и частым травматическим поражением [6]. Рост популярности активного отдыха, развитие игровых и экстремальных видов спорта приводят к росту частоты травм коленного сустава, связочного аппарата, а также внутрисуставных повреждений [7]. Именно травматизация признается одной из ведущих причин последующего ОА.

Патогенез ОА характеризуется деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающей при макро- и микроповреждениях, с последующими анатомическими и физиологическими нарушениями (деградация хряща, ремоделирование кости, образование остеофитов, воспаление, потеря нормальной функции сустава), имеющими отличия в зависимости от причинных факторов, но в целом развивающимися по сходным патоморфологическим механизмам [8]. В последние годы предложена концепция фенотипирования ОА в зависимости от патогенетических особенностей его возникновения и развития (рис. 1) [9].

Диагностика ОА не представляет сложностей и основана на **клинико-anamnestических и физикальных данных**:

- повышенные нагрузки, избыточный вес, нарушения статики (в т. ч. плоскостопие);
- общее самочувствие обычно не страдает;
- утренняя скованность до 30 минут (кроме тазобедренного сустава);
- боль (стартовая, после физической нагрузки);
- боль или дискомфорт при вставании из положения сидя или при ходьбе, особенно по лестнице (вниз);
- боль при стоянии на коленях или ходьбе по неровной дороге;
- боль возникает, если приходится сидеть более 2 часов не вставая;
- боль возникает при попытке сесть в низкое кресло и/или машину.

Данных физикального обследования:

- изменение конфигурации сустава (припухлость — синовит, киста Беккера);
- крепитации;

- деформации.

Данных инструментальной диагностики:

- рентгенография, МРТ;
- ультразвуковое исследование;
- артроскопия.

Рентгенологические признаки ОА: сужение суставной щели, краевые остеофиты, субхондральный склероз и заострение мыщелков большеберцовой кости (рис. 2).

При этом проведение инструментальных обследований не является обязательным: ревматологические сообщества (например, EULAR, 2010) указывают, что у людей старше 40 лет с болью в коленном суставе, возникающей при нагрузке, с непродолжительной утренней скованностью, функциональными нарушениями и одним или несколькими типичными признаками ОА, выявляемыми при осмотре (ограничение движений, крепитация, костные разрастания), диагноз ОА коленного сустава может быть установлен при отсутствии рентгенологического исследования.

Метаболический	Микро-кристаллический	Воспалительный	Возраст-ассоциированный
• Ожирение • Более молодой возраст и быстрое прогрессирование • Выраженная боль • Высокая коморбидность: СД 2 типа, АГ, ИБС	• Воспаление и деструкция сустава • Кристаллы мочевой кислоты в полости сустава • Активация NLRP3 инфламсом в макрофагах • ILβ и IL-18 в полости сустава	• Наличие стойких воспалительных болей (в покое, ночью) • Наличие хронического синовита • Часто бывает проявлением генерализованного ОА или отсутствует	• Умеренно выраженная боль и нарушение функции • Боль в покое выражена умеренно • Механическая и стартовая боль • Нет явных признаков синовита

Рис. 1. Фенотипы ОА / Osteoarthritis phenotypes

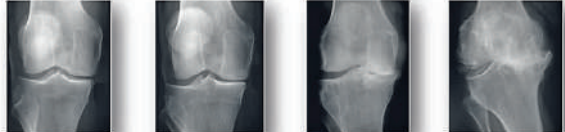
		
СТАДИЯ 1	Сомнительное сужение суставной щели с возможной остеофитной трансформацией	
СТАДИЯ 2	Четкие остеофиты и, возможно, сужение суставной щели	
СТАДИЯ 3	Множественные остеофиты средних размеров, отчетливое сужение суставной щели, склероз	
СТАДИЯ 4	Крупные остеофиты, выраженное отчетливое сужение суставной щели, выраженный склероз и отчетливая деформация костей, образующих сустав	

Рис. 2. Рентгенологические признаки ОА / X-ray signs of osteoarthritis

Показания к проведению рентгенографического исследования коленных суставов при первичном обращении пациента:

- молодой возраст;
- травма, предшествовавшая появлению боли в суставе (для исключения перелома);
- интенсивная боль в суставе даже при установленном диагнозе ОА;
- значительный выпот с выраженной деформацией сустава, особенно при одностороннем поражении;
- выраженное уменьшение объема движений в суставе;
- неэффективность адекватной консервативной терапии.

При первичной медицинской помощи пожилым больным с типичной болью в коленном суставе (характерной для ОА) для назначения лечения по поводу ОА рентгенологического подтверждения диагноза не требуется [5, 9, 10].

Лабораторные показатели не являются специфичными при ОА, однако их назначают для:

- дифференциального диагноза (при ОА не выявляются воспалительные изменения в клиническом анализе крови, не обнаруживают ревматоидный фактор, концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови соответствует норме);
- оценки возможных противопоказаний перед началом лечения (общий анализ крови и мочи, креатинин сыворотки крови, сывороточные трансаминазы);
- для выявления воспаления необходимо исследовать СОЭ и С-реактивный протеин. СОЭ может повышаться не более 20 мм/ч; умеренное повышение характерно для вторичного синовита на фоне ОА. Выраженное повышение свидетельствует о другом заболевании. Для ОА не характерно повышение острофазовых белков, маркеров воспаления;

- исследование синовиальной жидкости следует проводить только при наличии синовита в целях дифференциального диагноза. Для ОА характерен невоспалительный характер синовиальной жидкости: прозрачная или слегка мутная, вязкая, с концентрацией лейкоцитов менее 2000/мм³.

Основными принципами терапии ОА признаются [10-12]:

- формирование верного представления у больного о заболевании и навыков управления им путем изменения образа жизни, регулярных физических упражнений, ориентированных на поддержание функции и защиту суставов;
- уменьшение боли;
- улучшение функционального состояния суставов;
- предотвращение дальнейшего разрушения суставного хряща, деформаций суставов и инвалидизации больного;
- повышение качества жизни больных;
- профилактика побочных эффектов фармакотерапии и обострения сопутствующих заболеваний.

Таким образом, многих из формулируемых целей терапии ОА можно достичь применением натуральных биологических препаратов (средств медицинского назначения) — протезов синовиальной жидкости. Самым широко применяемым компонентом является гиалуроновая кислота (ГК), входящая в состав многочисленных средств.

Основные свойства гиалуроновой кислоты

Препараты ГК — быстродействующее локальное средство для улучшения функции пораженного сустава и купирования болевого синдрома, что важно для поддержания активности пациентов. Данные эффекты обусловлены реологическими особенностями ГК, которые позволяют не только улучшить смазывающие свойства и скольжение в пораженном суставе, но и обеспечивают защиту суставного хряща от ударных

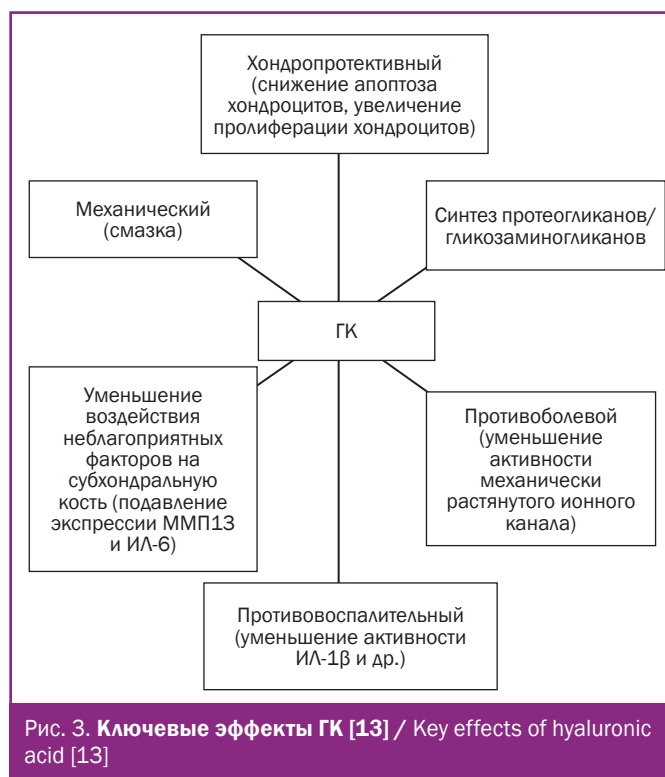


Рис. 3. Ключевые эффекты ГК [13] / Key effects of hyaluronic acid [13]

нагрузок [13-16]. Полученная промышленным способом ГК уже более 30 лет применяется в лечении ОА [16].

ГК является натуральным компонентом синовиальной жидкости, она служит в качестве смазки суставных поверхностей и обеспечивает ряд защитных и регуляторных эффектов (рис. 3).

Известно, что при ОА снижены количество, вязкость и эластичность синовиальной жидкости вместе с концентрацией ГК; показано, что при развитии ОА коленного сустава снижается концентрация ГК в синовиальной жидкости вместе со степенью ее полимеризации вследствие действия ионов супероксидов и снижения синтеза ГК, обусловленного воспалением [13, 16, 17]. Вводимая извне ГК берет на себя нагрузку, восполняя недостающие функции синовиальной жидкости, что и позволяет считать такое применение протезированием недостаточной функции сустава. Внутрисуставное обогащение синовиальной жидкости инъекциями ГК (вискосупплементация) способствует улучшению или восстановлению вязкоупругих свойств естественной синовиальной жидкости. ГК отвечает за вязкоупругие свойства синовиальной жидкости, таким образом, вязкоэластичное протезирование позволяет компенсировать недостаточность ГК в синовиальной жидкости или снижение ее вязкости, смягчить внешние нагрузки на сустав, обеспечивает смазывание, восстановление упругости и вязкости, амортизацию, увлажнение и обволакивание суставных поверхностей, покрывая смазывающим защитным слоем хрящ и рецепторы синовиоцитов [13-19]. Это помогает увеличить объем движений и обеспечивает механическую защиту тканей полости сустава, что в свою очередь может улучшать течение остеоартроза/ОА и других дегенеративно-дистрофических и посттравматических патологий суставов [15, 16, 19, 20].

Разнообразные биологические эффекты ГК определяют, почему внутрисуставные введения ГК обеспечивают не только улучшение биомеханических функций синовиальной жидкости, обуславливают нейтрализацию провоспалительных фер-

ментов и нейропептидов, вызывающих боль. Для препаратов ГК показан широкий спектр эффектов, помимо повышения вязкоупругих свойств синовиальной жидкости: противовоспалительный, обезболивающий, а также анаболический, обеспечивающий улучшение трофики хряща [21–25]. Противовоспалительное действие ГК хорошо изучено: показано блокирование провоспалительных цитокинов, снижение продукции простагландина E2 и брадикинина, ингибирование матриксных металлопротеиназ и агреканиз; фрагменты ГК, связываясь в месте повреждения с рецепторами CD44, RHAMM, LYVE-1, TLR2 и TLR4 иммунокомпетентных клеток (моноцитов, макрофагов, Т-лимфоцитов и др.), также приводят к торможению синтеза провоспалительных цитокинов (макрофагальных воспалительных белков: МВБ-1а и МВБ-1б; интерлейкинов ИЛ-1б, ИЛ-6, ИЛ-17 и фактора некроза опухолей ФНО-α) [26, 27]. Структурно-модифицирующее действие ГК на соединительную ткань сустава обусловлено активированием факторов роста: трансформирующего (TGF-β) и фибробластного (FGF), что приводит не только к торможению разрушения хряща и стимуляции синтеза эндогенной ГК, но и препятствует деструкции субхондральной кости [28, 29]. Следовательно, виско-supplementation с помощью ГК, за счет подавления воспаления, замедления деструкции, улучшения трофики хряща, позволяет не только достичь симптоматического эффекта (уменьшение боли и тугоподвижности сустава), но и воздействовать на патогенез заболевания.

Проведено много исследований, подтверждающих положительный эффект ГК при ОА, как в виде отдельных работ, в том числе плацебо-контролируемых и рандомизированных [21–23, 31–33], так и метаанализов и обзоров [34–37]. Результаты этих исследований позволили включить применение ГК в различные руководства, рекомендации и гайдлайны, например, Европейского общества по изучению клинических и экономических аспектов ОА и остеопороза (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) (уровень доказательности 1B) [39]; Европейской противоревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) (уровень доказательности 1B) [40]; Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) [41]; Международного общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) [42] и Ассоциации ревматологов России (АРР) [43].

Новые подходы: концентрация и молекулярный вес гиалуроновой кислоты

Различные разработки ГК, доступные на рынке, отличаются по молекулярной массе и происхождению, различают также перекрестно связанную и линейную гиалуроновые кислоты. Выводы различных исследований показывают, что в рамках краткосрочного действия высокомолекулярные ГК более эффективны для облегчения симптомов ОА, но через 6 месяцев среднемолекулярные вещества будут более надежны [44–46]. Например, ГК, входящая в состав продукта Флексотрон® Соло, имеет оптимальный для биологического отклика и защиты хряща молекулярный вес в пределах 1,7–2 мДа. На основании клинических сведений об особенностях биодegradации и продолжительности лечебных эффектов внутрисуставного введения ГК предполагается, что биодegradация вязкоэластичного имплантата Флексотрон® Соло происходит в срок от 12 часов до нескольких недель [47–49]. Клинический эффект лечения сохраняется в течение не менее 6 месяцев. По данным итальянских исследователей Антонио Ариенцо и Эмануэле Сомма из клиники «Ч.е.та.чи.СрЛ», Казерта, Италия, проводивших 6-месячное исследование данного продукта, вну-

трисуставное инъекционное лечение Флексотрон® Соло 2,2% может облегчить боль и улучшить подвижность у пациентов с ОА. Пациенты со слабовыраженным и умеренным ОА могут получить больше пользы от данного лечения, чем пациенты с тяжелыми или необратимыми дегенеративными изменениями. Флексотрон® Соло 2,2% доказал свою эффективность и безопасность в текущей популяции пациентов. В целом 86% пациентов оценили лечение как эффективное при 6-месячном обследовании. 84% (ВАШ) и 86% (WOMAC) пациентов сообщили о незначительном и значительном уменьшении боли, а 88% пациентов отметили уменьшение состояния скованности [52].

Показания к применению:

- ОА и другие дегенеративно-дистрофические и посттравматические поражения коленных, тазобедренных и других синовиальных суставов;
 - восстановление свойств синовиальной жидкости при ортопедической хирургии суставов, а также у лиц, имеющих повышенные нагрузки на поврежденные суставы.
- К преимуществам данного продукта следует отнести:*
- Оптимальную для активации хондроцитов молекулярную массу ГК около 1,9 мДа [50]. Запускает процесс вискоиндукции, смазывает и питает хрящ.
 - Отлично подходит для реабилитации после травм, для терапии на ранних стадиях ОА [51].
 - В отличие от конкурентов срок годности — 3,5 года.
 - Экологически безопасен, полностью биодegradируемая упаковка.
 - Двойная стерилизация паром по технологии double sterile barrier system. Стерилизуется не только шприц, но и окружающая среда шприца в блистере.

Произведен в Германии из французской субстанции НТЛ S.A.S.

Наконец, следует отметить, что ГК в составе Флексотрон® Соло получают методом бактериального синтеза ГК. В настоящее время признано, что ГК бактериального происхождения является более безопасной, поскольку она вызывает меньшее количество аллергических реакций [13]. Кроме того, метод синтеза ГК из бактерий проводится с меньшими затратами, что в итоге сказывается на стоимости лечения.

Таким образом, Флексотрон® Соло открывает новые возможности терапии и реабилитации при ОА и других дегенеративно-дистрофических и посттравматических поражениях коленных и иных синовиальных суставов, обеспечивая восстановление свойств синовиальной жидкости при ортопедической хирургии суставов, а также у лиц, имеющих повышенные нагрузки на поврежденные суставы.

Препарат вводится в полость сустава по стандартным методикам, учитывая анатомические особенности пациента. Введение в полость сустава должно быть прекращено при возникновении боли во время инъекции. Возможно одновременное лечение нескольких суставов. Допускаются повторные циклы лечения. Предварительно заполненный шприц объемом 2 мл предназначен для лечения коленного, тазобедренного, плечевого и голеностопного суставов. На цикл лечения может быть рекомендована следующая периодичность введения Флексотрон® Соло: 1–2 инъекции, повторное введение через несколько месяцев (по индивидуальному состоянию).

Ведение пациентов с ОА должно учитывать частую коморбидность, фенотип артрита и риски применения системных противовоспалительных и обезболивающих препаратов. Препараты ГК расширяют возможности симптоматического и патогенетического лечения этой непростой в плане курации категории больных. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.
CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Вёрткин А. Л. «Диагноз в дверях», или изменившаяся миссия терапевта // Амбулаторный прием. 2016; 3 (6): 59-62.
[Vertkin A. L. «Diagnosis at the door», or the changed mission of the therapist // Ambulatornyy priyem, 2016; 3 (6): 59-62.]
2. Martel-Pelletier J., Barr A. J., Cicuttini F. M., et al. Osteoarthritis // Nat Rev Dis Primers. 2016; 2: 16072. DOI: 10.1038/nrdp.2016.72.
3. Bijlsma J. W., Berenbaum F., Lafeber F. P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice // Lancet. 2011; 377: 2115-2126.
4. Каратеев А. Е., Ли́ла А. М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы // Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (1): 70-81.
[Karateyev A. Ye., Lila A. M. Osteoarthritis: a modern clinical concept and some promising therapeutic approaches // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2018; 56 (1): 70-81.]
5. Мартынов А. И., Наумов А. В. и др. Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине // Лечащий Врач. 2015; 4: 39-44.
[Martynov A.I., Naumov A.V. i dr. Management of patients with osteoarthritis with comorbidity in general medical practice: expert opinion based on evidence-based medicine // Lechaschi Vrach. 2015; 4: 39-44.]
6. Котельников Г. П. Травматология. Национальное руководство [Электронный ресурс] / Под ред. Г. П. Котельникова, С. П. Миронова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 528 с.
[Kotel'nikov G.P. Traumatology. National leadership [Electronic resource] / Pod red. G.P. Kotel'nikova, S.P. Mironova. M.: GEOTAR-Media, 2017. P. 528.]
7. Пицын И. А. Использование артроскопии и принципа обратной связи специалистов для оценки истинной эффективности ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике патологии внутрисуставных структур коленного сустава: дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 18 с.
[Pitsyn I. A. Use of arthroscopy and the principle of feedback of specialists to assess the true effectiveness of ultrasound in the differential diagnosis of pathology of the intra-articular structures of the knee joint. Dis. ... kand. med.nauk. Moskva, 2016. P. 18.]
8. Dell'Isola A., Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: Data from the osteoarthritis initiative // PLoS One. 2018; 13 (1): e0191045. DOI: 10.1371/journal.pone.0191045.
9. Ли́ла А. М., Алексеева Л. И., Телышев К. А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита // Современная ревматология. 2019; 13 (2): 4-8. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8.
[Lila A. M., Alekseyeva L. I., Telyshev K. A. Modern approaches to the phenotyping of osteoarthritis. Sovremennaya revmatologiya. 2019; 13 (2): 4-8. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8.]
10. Алексеева Л. И. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом коленных суставов в реальной клинической практике // Лечащий Врач. 2015; 1: 64-69.
[Alekseyeva L. I. Recommendations for the management of patients with osteoarthritis of the knee joints in real clinical practice // Lechaschi Vrach. 2015. № 1. P. 64-69.]
11. Вёрткин А. Л., Шамуилова М. М., Седякина Ю. В., Кнорринг Г. Ю., Носова А. В. Пациент с болью в суставах на амбулаторном приеме // Лечащий Врач. 2020; 7: 28-35.
[Vertkin A. L., Shamuilova M. M., Sedyakina Yu. V., Knorring G. Yu., Nosova A. V. A patient with joint pain at an outpatient appointment // The Lechaschi Vrach Journal. 2020; 7: 28-35.]
12. Алексеева Л. И., Таскина Е. А., Кашеварова Н. Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение // Современная ревматология. 2019; 13 (2): 9-21.
[Alekseyeva L. I., Taskina E. A., Kashevarova N. G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment // Sovremennaya Revmatologiya (Modern Rheumatology Journal). 2019; 13 (2): 9-21.] DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
13. Стребкова Е. А., Алексеева Л. И. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом // Современная ревматология. 2019; 13 (2): 96-104.
[Strebkova E. A., Alekseyeva L. I. Efficiency of intra-articular hyaluronic acid therapy in patients with osteoarthritis // Sovremennaya Revmatologiya (Modern Rheumatology Journal). 2019; 13 (2): 96-104.] DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-96-104.]
14. Васькова Н. В., Лесняк О. М. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартроза коленных суставов // Российский семейный врач. 2014; 3: 29-34.
[Vas'kova N.V., Lesnyak O.M. Hyaluronic acid preparations in the treatment of osteoarthritis of the knee joints // Rossiyskiy semeynnyy vrach. 2014; 3: 29-34.]
15. Варонько И. А. Место препаратов гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита // Медицинские новости. 2018; 2 (281): 24-28.
[Varonko I. A. The role of hyaluronic acid preparations in the treatment of osteoarthritis // Medical news. 2018; 2 (281): 24-28. (In Russ.)]
16. Балабанова Р. М. Место препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза. Рациональная фармакотерапия // Современная ревматология. 2014; 8 (3): 73-76. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-3-73-76.
[Balabanova R. M. The place of hyaluronic acid preparations in the treatment of osteoarthritis // Ratsional'naya farmakoterapiya // Sovremennaya revmatologiya. 2014. № 8 (3). S. 73-6. DOI:10.14412/1996-7012-2014-3-73-76.]
17. Bowman S., Awad M. E., Hamrick M. W. et al. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis // Clin. Transl. Med. 2018; 1 (7): 6.
18. Stern R., Jedrzejak M. J. Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action // Chem. Rev. 2006; 3 (106): 818-839.
19. Якимов Л., Текеев И., Калинин Б. и др. Применение препаратов гиалуроновой кислоты при переломах лодыжек (отдаленные результаты) // Врач. 2018; 29 (10): 30-32.
[Yakimov L., Tekeev I., Kalinsky B. et al. Application of hyaluronic acid preparations for ankle fractures: long-term results // Vrach. 2018; 29 (10): 30-32. (In Russ.)] DOI: 10.29296/25877305-2018-10-08.]
20. Чубуков А. С., Цицкишвили Н. И. Двигательная реабилитация при переломах голеностопного сустава на стационарном этапе // Вестник Тамбовского университета. Серия: Гуманитарные науки. 2010; 3 (83): 199-202.
[Chubukov A. S., Tsitskishvili N. I. Impellent rehabilitation of ankle joint crises at the stationary stage // Bulletin of Tambov University. Series: Humanities. 2010; 3 (83): 199-202. (In Russ.)]
21. Vaquerizo V., Plasencia M. A., Arribas I. et al. Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus Durolane hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis: A randomized controlled trial // Arthroscopy. 2013; 29: 1635-1643.
22. Sun S. F., Hsu C. W., Lin H. S. et al. Comparison of single intra-articular injection of novel hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-one for knee osteoarthritis: A randomized, controlled, double-blind trial of efficacy and safety // J Bone Joint Surg Am. 2017; 99: 462-471.
23. Castellacci E., Polieri T. Antalgic effect and clinical tolerability of hyaluronic acid in patients with degenerative diseases of knee cartilage: an outpatient treatment survey // Drugs Exp Clin Res. 2004; 30 (2): 67-73.
24. Moreland L. W. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action // Arthritis Res Ther. 2003; 5 (2): 54-67. Epub 2003 Jan 14.
25. Vitanzo P. C. Jr., Sennett B. J. Hyaluronans: is clinical effectiveness dependent on molecular weight? // Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2006; 35 (9): 421-428.
26. Bellamy N., Campbell J., Robinson V. et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee // Cochrane Database Syst Rev. 2006; (2): CD005321.
27. Bollyky P. L., Falk B. A., Wu R. P. et al. Intact extracellular matrix and the maintenance of immune tolerance: high molecular weight hyaluronan promotes persistence of induced CD4+CD25+ regulatory T cells // J Leukoc Biol. 2009; 86: 567-572.
28. Goueffic Y., Guilluy C., Guerin P. et al. Hyaluronan induces vascular smooth muscle cell migration through RHAMM mediated PI3K-dependent Rac activation // Cardiovasc Res. 2006; 72: 339-348.

29. Bansal J., Kedige S. D., Anand S. Hyaluronic acid: a promising mediator for periodontal regeneration // Indian J. Dent. Res. 2010; 4 (21): 575-578.
30. Petrella R. J., Petrella M. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee // J. Rheumatol. 2006; 33: 951-956.
31. Пятых Е. А. Сравнительный анализ эффективности препаратов гиалуроновой кислоты, хондроитин сульфата и их комбинированного применения в комплексной терапии первичного гонартроза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2013. 25 с.
[Pyatykh Ye. A. Comparative analysis of the effectiveness of hyaluronic acid, chondroitin sulfate and their combined use in the complex therapy of primary gonarthrosis. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk., Ryazan', 2013. P. 25.]
32. Colen S., van den Bekerom M. P., Mulier M., Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products // Bio Drugs. 2012; 26 (4): 257-268.
33. Chevalier X., Jerosch J., Goupille P. et al: Single, intra-articular treatment with 6 mL Hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial // Ann Rheum Dis. 2010; 69: 1131-1139.
34. Petrella R. J., Petrella M. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee // J. Rheumatol. 2006; 33: 951-956.
35. Rutjes A. W., Juni P., da Costa B. R. et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: A systematic review and meta-analysis // Ann Intern Med. 2012; 157: 180-191.
36. Sun S. F., Hsu C. W., Lin H. S., et al: Efficacy of intraarticular botulinum toxin A and intraarticular hyaluronate plus rehabilitation exercise in patients with unilateral ankle osteoarthritis: A randomized controlled trial // J Foot Ankle Res. 2014; 7 (1): 9.
37. Witteveen A. G., Giannini S., Guido G., Jerosch J., Lohrer H., Vannini F., Donati L., Schulz A., Scholl J., Sievevelt I. N., van Dijk C. N. A prospective multicentre, open study of the safety and efficacy of hylan G-F 20 in patients with symptomatic ankle (talo-crural) osteoarthritis // Foot Ankle Surg. 2008; 14 (3): 145-152. DOI:10.1016/j.fas.2008.01.001.
38. Navarro-Sarabia F., Coronel P., Collantes E., et al. A 40-month multicentre, randomized placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intraarticular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project // Ann Rheum Dis. 2011; 70 (11): 1957-1962. DOI: 10.1136/ard.2011.152017.
39. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J. P., et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // Semin Arthritis Rheum. 2014; 44 (3): 253-263. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
40. Altman R. D. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review // BMC Musculoskelet Disord. 2015; 16: 321. DOI: 10.1186/s12891-015-0775-z.
41. Hochberg M. C., Altman R. D., April K. T., et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee // Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64 (4): 465-474.
42. McAlindon T. E., Bannuru R. R., Sullivan M. C., et al. OARS guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2014; 22 (3): 363-388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
43. Насонов Е. Л. и соавт. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 240 с.
[Nasonov E. L. et al. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 240 p.]
44. Moreland L. W. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action // Arthritis Res Ther. 2003; 5 (2): 54-67.
45. Загородний Н. В., Призов А. П., Каменчук Я. А., Ильина Е. А. Реологические и вязкоупругие свойства препаратов гиалуроновой кислоты // Opinion Leader. 2021; 2 (43): 28-35.
[Zagorodniy N. V., Prizov A. P., Kamenchuk Ya. A., Il'ina Ye. A. Rheological and viscoelastic properties of hyaluronic acid preparations // Opinion Leader. 2021; 2(43): 28-35.]
46. Vitanzo P. C. Jr., Sennett B. J. Hyaluronans: is clinical effectiveness dependent on molecular weight? // Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2006; 35 (9): 421-428.
47. Guo Y., Yang P., Liu L. Origin and Efficacy of Hyaluronan Injections in Knee Osteoarthritis: Randomized, Double-Blind Trial // Med Sci Monit. 2018; 24: 4728-4737. DOI: 10.12659/MSM.908797.
48. Швайчик Э. Зависимость вязкости водного раствора гиалуроновой кислоты от ее микроструктуры. Часть I // Российский журнал биомеханики. 2003; 3 (7): 87-98.
[Shvaychak E. Dependence of the viscosity of an aqueous solution of hyaluronic acid on its microstructure. Part I // Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki. 2003. Tom 7. № 3. P. 87-98.]
49. Кавалерский Г. М., Кавалерский М. Г., Дугина Ю. Л., Рукин Я. А. Сравнительная характеристика реологических свойств внутрисуставных протезов на основе гиалуроновой кислоты // Кафедра травматологии и ортопедии. 2018; 1 (31): 18-22.
[Kavalerskiy G. M., Kavalerskiy M. G., Dugina Yu. L., Rukin Ya. A. Comparative characteristics of the rheological properties of intra-articular prostheses based on hyaluronic acid // Kafedra travmatologii i ortopedii. 2018; 1 (31): 18-22.]
50. Asari A., Miyauchi S., Matsuzaka S., Ito I., Kominamia E., Uchiyama Y. Molecular weight-dependent effects of hyaluronate on the arthritic synovium // Arch Histol Cytol. 1998; 61: 125-135.
51. Altman R. D., Bedi A., Karlsson J., et al. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee // Am J Sports Med. 2016; 44 (8): 2158-2165. DOI: 10.1177/0363546515609599.
52. Ариенцо А., Сомма Э. Уменьшение боли и восстановление подвижности сустава после инъекций внутрисуставного геля Флексотрон® соло 2,2% при терапии гонартроза. Результаты шестимесячного исследования. <https://medi.ru/info/26472/>
[Ariyentso A., Somma E. Reduction of pain and restoration of joint mobility after injections of intra-articular gel Flexotron® solo 2.2% in the treatment of gonarthrosis. Results of a six-month study. <https://medi.ru/info/26472/>]

Сведения об авторах:

Шамуилова Марина Мириновна, д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; shom99@yandex.ru

Седякина Юлия Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; sedyakinayulia@gmail.com

Кнорринг Герман Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; knorring@mail.ru

Information about the authors:

Marina M. Shamuilova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russia; shom99@yandex.ru

Yuliya V. Sediakina, MD, Associate Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russia; sedyakinayulia@gmail.com

German Yu. Knorring, MD, Associate Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russia; knorring@mail.ru