

# Препараты гиалуроновой кислоты при остеоартрозе: возможности импортозамещения

Калягин А.Н.<sup>1,2</sup>, Аношенкова О.Н.<sup>3</sup>, Антипова О.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск, Россия; <sup>2</sup>ОГАУЗ

«Иркутская городская клиническая больница №1», Иркутск, Россия;

<sup>3</sup>Медицинский центр «Максимум Здоровья», Томск, Россия;

<sup>1</sup>664003 Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; <sup>2</sup>664046 Иркутск, ул. Байкальская, 118; <sup>3</sup>634029 Томск, пр. Фрунзе 172/3

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; <sup>2</sup>Irkutsk City Clinical Hospital One, Irkutsk, Russia; <sup>3</sup>Maximum Health Medical Center, Tomsk, Russia

<sup>1</sup>1, Krasnoe Vosstanie St., Irkutsk 664003, Russia; <sup>2</sup>118, Baikalskaya St., Irkutsk 664046, Russia; <sup>3</sup>172/3, Frunze Pr., Tomsk 634029, Russia

**Контакты:** Алексей Николаевич Калягин; [akalagin@mail.ru](mailto:akalagin@mail.ru)

**Contact:** Aleksey Kalyagin; [akalagin@mail.ru](mailto:akalagin@mail.ru)

Поступила 10.10.16

В статье обсуждаются возможности применения гиалуроновой кислоты при остеоартрозе. Отмечается, что медицинская эффективность препаратов данного класса продемонстрирована в экспериментальных и клинических исследованиях, а также нашла подтверждение в практической деятельности специалистов, занимающихся вопросами артрологии. Наряду с использованием зарубежных растворов гиалуроновой кислоты отечественные ревматологи получили возможность использовать качественные российские аналоги, к числу которых относится препарат ИНТРАДЖЕКТ®. Представлены собственные клинические наблюдения, подтверждающие возможности применения препарата.

**Ключевые слова:** гиалуроновая кислота; остеоартроз; остеоартрит; импортозамещение; ИНТРАДЖЕКТ®; клинические наблюдения; внутрисуставные инъекции.

**Для ссылки:** Калягин АН, Аношенкова ОН, Антипова ОВ. Препараты гиалуроновой кислоты при остеоартрозе: возможности импортозамещения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):601-606.

## HYALURONIC ACID FORMULATIONS IN OSTEOARTHRITIS: POSSIBILITIES FOR IMPORT SUBSTITUTION

Kalyagin A.N.<sup>1,2</sup>, Anoshenkova O.N.<sup>3</sup>, Antipova O.V.<sup>2</sup>

The paper discusses the possibilities of administering hyaluronic acid in osteoarthritis. It is noted that the therapeutic efficacy of this drug class has been demonstrated in experimental and clinical studies and confirmed by the practical activities of specialists dealing with issues of arthrology. Along with the use of foreign hyaluronic acid solutions, Russian rheumatologists can prescribe high-quality Russian analogues that include INTRAJECT®. The authors present their own clinical observations that confirm that the drug may be administered. The paper is illustrated with photos and radiographs

**Key words:** hyaluronic acid; osteoarthritis; osteoarthritis; import substitution; INTRAJECT®; clinical observations; intraarticular injections.

**For reference:** Kalyagin AN, Anoshenkova ON, Antipova OV. Hyaluronic acid formulations in osteoarthritis: Possibilities for import substitution. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):601-606 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-601-606>

Остеоартроз (ОА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата. По данным российской статистики, в стране в 2013 г. наблюдалось с диагнозом «остеоартроз» более 4,1 млн человек, показатель общей заболеваемости составлял 3532,0 на 100 тыс. населения [1], а в 2014 г. — 3618,2 на 100 тыс. населения [2]. Стоит отметить, что в ряде территорий Российской Федерации число больных с данной патологией уже давно существенно превышает среднероссийские показатели, к их числу относятся Белгородская, Тверская, Тульская области, республики Коми, Карелия, Чувашия, Алтайский край, Санкт-Петербург и Иркутск [1–3]. Высок удельный вес временной нетрудоспособности и инвалидности при ОА [4].

ОА понимается как клинический синдром, объединяющий гетерогенную группу заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь — хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсу-

лы и периапартулярных мышц [5]. Факторы, определяющие возникновение и прогрессирование данного заболевания, разнообразны, к их числу относятся условия жизни [6].

Значимость проблемы ОА подкрепляется тем, что существенная часть больных данным заболеванием имеют коморбидную патологию, к числу наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний отнесены сердечно-сосудистые (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность), сахарный диабет и ряд других [7]. Все они способствуют уменьшению физической активности пациента и нарушению питания хряща, а также запускают каскады провоспалительных цитокинов [8]. В связи с коморбидностью выделен ряд субтипов ОА [9].

В соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению ОА (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI) 2014 г. выбор лечебной тактики зависит не только от локализации поражения, но и от наличия коморбидной патологии [10, 11].

При наличии коморбидной патологии, некупирующихся болях или при наличии противопоказаний для применения анальгетиков следует рассматривать вопрос об использовании внутрисуставного лечения, в том числе с использованием препаратов гиалуроновой кислоты [12].

Гиалуроновая кислота является высокомолекулярным природным соединением, сформированным из дисахаридов, содержащих 1,4-глюкуроновую кислоту и 1,3-N-ацетилглюкозамин. Данное вещество представлено в экстрацеллюлярном матриксе и биологических жидкостях, в частности — синовиальной, что обеспечивает эластичность соединительнотканного матрикса и вязко-эластические свойства жидкостей. Воздействие на функцию клеток происходит за счет взаимодействия с CD44-клеточным рецептором; это взаимодействие ингибирует деградацию протеогликанов, апоптоз хондроцитов, а также образование матриксных металлопротеиназ. В результате гиалуроновая кислота препятствует разрушению хряща и способствует регенерации хондроцитов [13, 14].

Целесообразность и клиническая эффективность использования препаратов гиалуроновой кислоты остаются предметом дискуссий. В частности, обсуждается метаанализ, который показывает эффективность всего на уровне 0,34 (0,22–0,46), однако подкупает продолжительность позитивного действия на протяжении 6 мес [15], что делает возможность использования данного вида терапии чрезвычайно перспективной. Значительный эффект, по данным разных авторов, определяется между 5-й и 13-й неделями после введения, но клиническое улучшение определяется также через 14–26 нед, а у некоторых пациентов и дольше [16, 17].

Применение препаратов гиалуроновой кислоты обеспечивает отсрочку потребности в эндопротезировании сустава [18, 19], они оказывают анальгетический эффект, сходный с таковым нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [20]; все это делает данную группу препаратов уникальной. По мнению авторитетных экспертов, наибольший эффект препаратов гиалуроновой кислоты отмечается при назначении их в ранней стадии ОА, но он присутствует и в поздней стадии заболевания, когда невозможно провести хирургическое вмешательство [14].

В последнее время в Российской Федерации проводится государственная политика, направленная на импортозамещение лекарственных препаратов [21–23]. Учитывая широкую распространенность ОА, возникает обоснованная необходимость обеспечения пациентов отечественными лекарствами. К числу отечественных препаратов гиалуроновой кислоты относится ИНТРАДЖЕКТ®, который производится путем бактериальной ферментации в соответствии со стандартами качества MDD, ISO и GMP, не содержит животных белков и за счет этого обеспечивает низкую опасность аллергических реакций. Молекулярная масса препарата составляет 2,2 мДа, что соответствует классу препаратов со средней молекулярной массой [24]. Вы-

пускается в предзаполненных шприцах в виде 1% раствора натриевой соли гиалуроновой кислоты по 2 мл.

Сегодня имеется достаточный опыт применения данного лекарственного препарата в практике врачей-ревматологов. Предлагаем собственные клинические наблюдения трех амбулаторных пациенток разного возраста (63 года, 45 лет и 78 лет) с диагнозом «остеоартрит коленного сустава II–III стадии по Келлгрэну». До введения препарата всем пациенткам выполнена рентгенография коленных суставов.

Всем пациенткам проводилась оценка выраженности боли при движении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и УЗИ (с оценкой васкуляризации синовиальной оболочки, наличия выпота в полости сустава и толщины гиалинового хряща на мышелках бедренных костей по передней и задней поверхности) до введения, а также через 12 и 24 нед после введения препарата.

Согласно клиническим рекомендациям по ОА Ассоциации ревматологов России, препарат вводился внутрисуставно при отсутствии вторичного синовита. Ранее препараты гиалуроновой кислоты у данных пациенток не применялись.

В целом стоит отметить, что переносимость препарата хорошая, отмечались незначительные болевые ощущения в месте инъекции в течение 1–2 ч после введения, не требующие приема анальгетиков (НПВП); вторичного синовита не отмечалось.

**Пациентка Л.Р., 63 лет.** Обратилась с жалобами на боли в коленных суставах, преимущественно справа, при длительной ходьбе, усиливающиеся при спуске по лестнице, «стартовые боли» в утренние часы, деформацию левого коленного сустава и болезненность в области «гусиной лапки»; частое использование НПВП, что вызывало боли в эпигастрии и нестабильность артериального давления.

Из анамнеза установлено, что данные жалобы возникают у больной в течение 10 лет, с тенденцией к ухудшению: в течение последних 3 лет отмечается развитие варусной деформации левого коленного сустава; факта травмы суставов нет; ранее внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты не проводилось, принимала хондроитин + глюкозамин курсами по 6 мес, с трехмесячным перерывом в течение 5 лет и частым приемом НПВП (мелоксикам), особенно после физических нагрузок. Работала бухгалтером, регулярно занимается лечебной физкультурой, отмечает физические нагрузки в течение длительного времени — работа на дачном участке.

При объективном обследовании: рост — 156 см, масса тела — 63 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 25,8 кг/м<sup>2</sup>. Выявляются комбинированное плоскостопие, hallus valgus; умеренная варусная деформация левого коленного сустава (рис. 1); движения в полном объеме; болезненность при сгибании и разгибании, особенно слева; болезненность при пальпации в области «гусиной лапки» слева, крепитация в коленных суставах; признаков синовита нет.

При рентгенографии коленных суставов определяется двусторонний



Рис. 1. Внешний вид коленных суставов больной Л.Р.

гонартроз, справа — II стадии, слева — II–III стадии по Келлгрену (рис. 2).

Принято решение о введении препарата гиалуроновой кислоты ИНТРАДЖЕКТ®, также рекомендовано ношение супинаторов, ортеза на правый коленный сустав, продолжение терапии комбинированным препаратом хондроитина + глюкозамина. Препарат вводился в оба коленных сустава по 2 мл с интервалом в 1 нед 3 раза. Выраженность

боли по ВАШ перед инъекцией — 60 мм, на 12-й неделе — 30 мм, на 24-й неделе — 10–20 мм.

Показательны данные УЗИ. До инъекций в полости коленных суставов следы синовиальной жидкости, синовиальная оболочка — 1 мм (норма — 3 мм), ЦДК — «0», остеофиты на краях мыщелков бедренной и большеберцовых костей — до 3 мм, сужение суставной щели — медиально до 3 мм (норма — 5 мм). Гиалиновый хрящ на мыщелках бедренных костей (медиальный–латеральный) в передних и задних отделах — от 1,54 до 1,96 мм (норма — 3,5–4,0 мм), признаки теносиновита полуперепончатой мышцы, бурсит «гусиной лапки» (справа — 4,5 мм, слева — 5,0 мм), киста Бейкера справа, слева — нет (рис. 3, а).

На 12-й неделе синовиальной жидкости в полости коленных суставов нет, синовиальная оболочка — 1,5 мм, ЦДК — «0», признаков воспаления сухожильно-связочного аппарата, кист Бейкера — нет. Гиалиновый хрящ на мыщелках бедренных костей (медиальный–латеральный) в передних и задних отделах — от 1,58 до 1,9 мм, на 24-й неделе — 1,6–2,09 мм (норма — 3,5–4,0 мм; рис. 3, б).

**Пациентка Б.М., 45 лет,** имеющая так называемый синдром офисного колена — вариант раннего ОА у людей, ведущих сидячий, малоподвижный образ жизни.

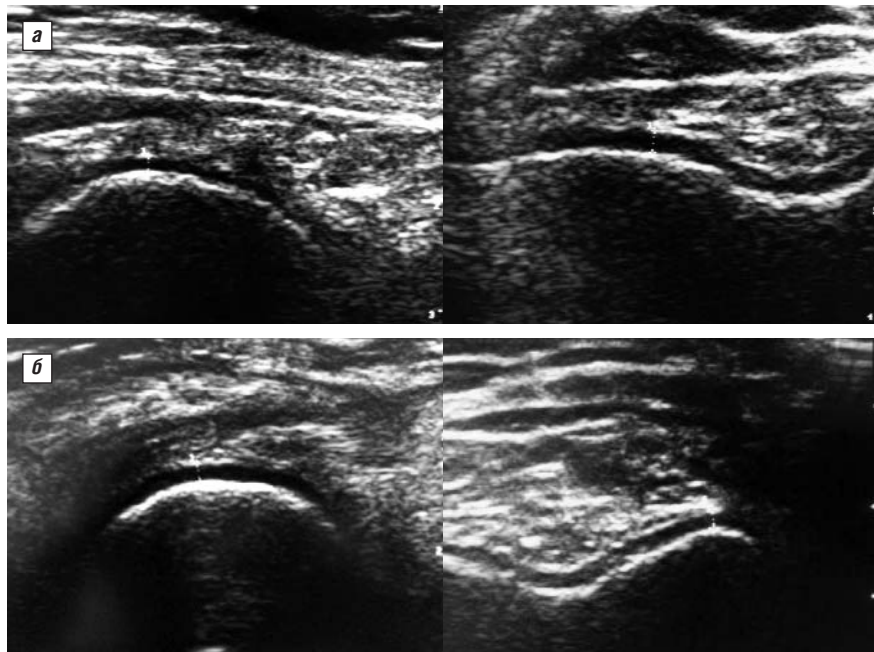
Обратилась с жалобами на боли в коленных суставах — «стартовые», возникающие утром и днем после длительного положения сидя; при ходьбе, особенно по лестнице, проходящие в покое самостоятельно; иногда вечером больная применяла местно НПВП (гели).

Из анамнеза установлено, что в течение последних 10 лет (с 35-летнего возраста) работает менеджером по 12 ч в день, сидя за компьютером, в юности занималась профессионально спортивными танцами, отмечала боли в стопах после интенсивных тренировок, однако факт травмы отрицает. Повышение массы тела с 20 лет постепенно, к настоящему времени прибавка составила 40 кг. У бабушки и мамы пациентки — ОА коленных суставов и повышенная масса тела.

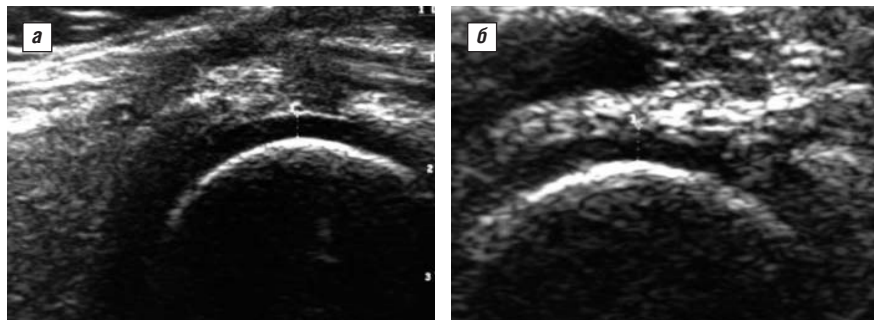
Боли в коленных суставах стали беспокоить с 39 лет, с нарастанием их интенсивности к 45 годам, когда впервые обратилась на прием к ревматологу. Медикаментозного лечения не получала, самостоятельно применяла местно гели с НПВП и с хондроитином.



**Рис. 2.** Рентгенограммы коленных суставов больной Л.Р. в прямой (а) и боковой (б) проекциях



**Рис. 3.** Данные УЗИ коленных суставов больной Л.Р.: а — до лечения; б — через 24 нед после начала лечения



**Рис. 4.** Данные УЗИ коленных суставов больной Б.М.: а — до лечения, б — через 24 нед после начала лечения

При объективном исследовании: рост 164 см, масса тела — 101 кг, ИМТ — 37,55 кг/м<sup>2</sup>, поперечное плоскостопие, формирующийся hallus valgus, коленные суставы не деформированы, периартикулярная пальпация безболезненна, незначительная крепитация в коленных суставах, движения выполняет в полном объеме, умеренная болезненность при сгибании, признаков синовита нет.

При рентгенографии коленных суставов определяется двусторонний гонартроз, справа — I–II стадии, слева — I–II стадии по Келлгрену.

Рекомендовано введение препарата гиалуроновой кислоты ИНТРАДЖЕКТ®, а также ношение супинаторов. Препарат вводился по аналогичной схеме по 2 мл с интервалом в 1 нед, 3 раза. Был достигнут хороший клинический эффект. Выраженность боли по ВАШ перед инъекцией — 40 мм, на 12-й неделе — 20 мм, на 24-й неделе — 0 мм.

Данные УЗИ: до инъекций в полости коленных суставов слева — 3 мм, справа — 4,5 мм, синовиальная оболочка — 2 мм (норма — 3 мм), ЦДК — «0». Остеофиты на краях мыщелков бедренной и большеберцовых костей — до 1,0 мм, сужение суставной щели — медиально до 4 мм (норма — 5,0 мм), гиалиновый хрящ на мыщелках бедренных костей (медиальный–латеральный) в передних и задних отделах — от 2,37 до 2,4 мм (норма — 3,5–4,0), признаки теносиновита полуперепончатой мышцы, бурсит «гусиной лапки» (справа — 4,5 мм, слева — 5,0 мм; рис. 4, а). На 12-й неделе гиалиновый хрящ на мыщелках бедренных костей (медиальный–латеральный) в передних и задних отделах — от 2,4 до 2,43 мм, на 24-й неделе — 2,4–2,8 (норма — 3,5–4,0), признаков воспаления сухожильно-связочного аппарата и кист Бейкера не определяется (рис. 4, б).

**Пациентка А.М., 80 лет.** Поступила с жалобами на боли в коленных суставах, преимущественно слева, в ночное время — при перемене положения тела, «стартовые» боли, возникающие утром и днем после отдыха; при ходьбе, особенно по лестнице (при спуске и подъеме), невозможность без боли пройти более 200 м, уменьшение боли в покое, «хруст» в суставах; самостоятельно принимает НПВП (диклофенак, ибупрофен) и парацетамол, местно — преимущественно фитогели и мази.

Из анамнеза удалось выяснить, что страдает ОА коленных суставов в течение последних 30 лет, с тенденцией к ухудшению около 5 лет, имеет коморбидный фон (сердечно-сосудистая патология — гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца; установлен кардиостимулятор; бронхиальная астма; варикозная болезнь нижних конечностей и рецидивирующие тромбозы в анамнезе), что не позволяет провести оперативное лечение ОА левого коленного сустава. Прием НПВП в режиме «по требованию» без значимого улучшения, при дли-

тельном применении — боли в эпигастрии, при обострении суставного синдрома — повышение артериального давления. К ревматологу ранее не обращалась, консультирована терапевтом (рекомендованы перечисленные препараты, без учета возраста и коморбидного фона пациентки), травматологом-ортопедом предложено только оперативное лечение — эндопротезирование левого коленного сустава.

При объективном исследовании: рост — 156 см, масса тела — 54 кг, ИМТ — 22,19 кг/м<sup>2</sup>, комбинированное плоскостопие, коленные суставы не деформированы (рис. 5, а), периартикулярная пальпация незначительно болезненна в области «гусиной лапки» обоих коленных суставов, незначительная крепитация в коленных суставах, движения выполняет в полном объеме, болезненность при сгибании, признаков синовита нет.

При рентгенографии коленных суставов определяется двусторонний гонартроз, справа — II–III стадии, слева — II–III стадии по Келлгрену (рис. 5, б).

Назначено внутрисуставное введение препарата гиалуроновой кислоты ИНТРАДЖЕКТ®, также рекомендовано ношение ортезов на оба коленных сустава. Препарат вводился в оба коленных сустава по 2 мл с интервалом в 1 нед 3 раза. Выраженность боли по ВАШ перед инъекцией — 40 мм, на 12-й неделе — 20 мм, на 24-й неделе — 12 мм.



Рис. 5. Внешний вид (а) и рентгенограмма (б) коленных суставов больной А.М. в прямой проекции

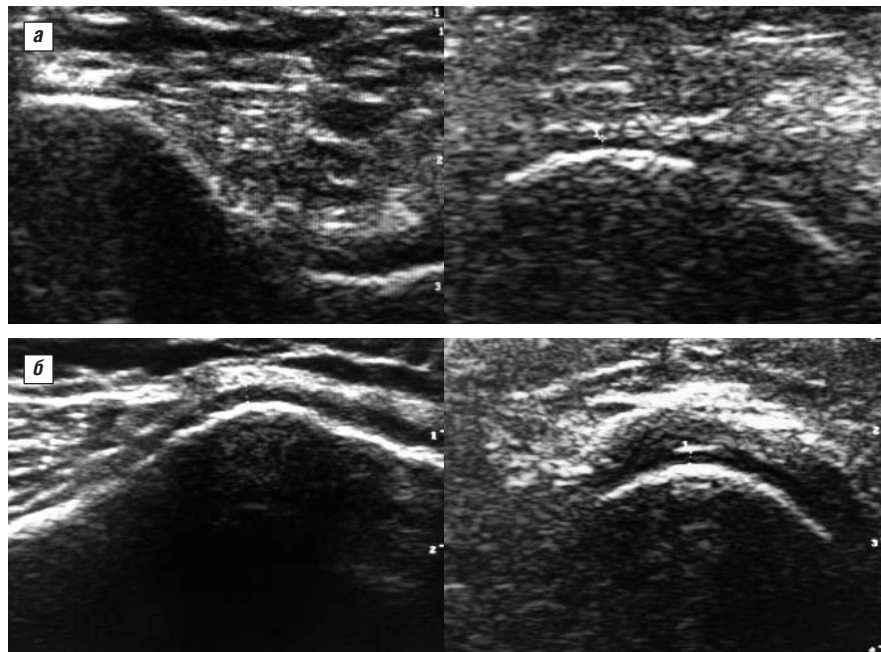


Рис. 6. Данные УЗИ коленных суставов больной А.М.: а — до лечения, б — через 24 нед после начала лечения

По данным УЗИ коленных суставов: синовиальная жидкость слева — 5,0 мм, справа — 3,5 мм, синовиальная оболочка — 3 мм, ЦДК — «0». Остеофиты на краях мыщелков бедренной и большеберцовых костей — до 3,0 мм, сужение суставной щели — медиально до 2 мм (норма — 5,0 мм). Гиалиновый хрящ на мыщелках бедренных костей (медиальный—латеральный) в передних и задних отделах — от 0,9 до 1,09 мм (норма 3,5—4,0 мм). Бурсит «гусиной лапки» (справа — 5,0 мм, слева — 6,0 мм). Киста Бейкера справа (рис. 6, а). Через 12 нед — толщина гиалинового хряща в аналогичных зонах от 0,9 до 1,2 мм, а через 24 нед — 1,04—1,43 мм (рис. 6, б).

Во всех трех наблюдениях отмечены позитивная клиническая динамика выраженности боли, улучшение функционального состояния пациентов, а также увеличение толщины гиалинового хряща коленных суставов на фоне введения препарата гиалуроновой кислоты ИНТРАДЖЕКТ®.

Таким образом, препараты гиалуроновой кислоты являются одним из наиболее распространенных клас-

сов препаратов, применяющихся в терапии ОА. Их медицинская эффективность продемонстрирована в экспериментальных и клинических исследованиях, а также нашла подтверждение в практической деятельности специалистов, занимающихся вопросами ревматологии. Наряду с применением зарубежных растворов гиалуроновой кислоты отечественные ревматологи получили возможность использовать качественные российские аналоги, к числу которых относится препарат ИНТРАДЖЕКТ®.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимодействиях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120–4 [Balabanova RM, Erdes ShF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120–4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124
2. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 гг. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):266–70 [Balabanova RM, Dubinina TV, Erdes SF. Trends in the incidence of rheumatic diseases in the adult population of Russia over 2010–2014. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):266–70 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-266-270
3. Калягин АН, Казанцева НЮ, Горяев ЮА. Динамика заболеваемости остеоартрозом в г. Иркутске. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2005;(7):187–90 [Kalyagin AN, Kazantseva NYu, Goryaev YuA. Morbidity dynamics of osteoarthritis in Irkutsk. *Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN*. 2005;7:187–90 (In Russ.)].
4. Петрунько ИЛ, Меньшикова ЛВ. Остеоартроз: инвалидность у лиц трудоспособного возраста в Иркутской области. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009;90(7):204–6 [Petrunko IL, Men'shikova LV. Physical inability at osteoarthritis at persons of able-bodied age in Irkutsk area. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2009;90(7):204–6 (In Russ.)].
5. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis — a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1697–707. doi: 10.1002/art.34453
6. Сидорова ГВ, Лебедев ВФ, Монастырев ВВ и др. Влияние образа жизни на возникновение остеоартроза. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009;90(7):188–90 [Sidorova GV, Lebedev VF, Monastirev VV, et al. Influence of way of life on rise of osteoarthritis. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2009;90(7):188–90 (In Russ.)].
7. Анкудинов АС. Проблемы сердечно-сосудистой коморбидности при остеоартрозе. Современные проблемы ревматологии. 2013;5(5):22–31 [Ankudinov AS. Problems cardiovascular comorbidity in osteoarthritis. *Sovremennye Problemy Revmatologii = Modern Problems of Rheumatology*. 2013;5(5):22–31 (In Russ.)].
8. Анкудинов АС, Калягин АН. Иммуномодулирующие цитокины при хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с остеоартрозом коленных суставов. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015;137(6):109–12 [Ankudinov AS, Kalyagin AN. Immunomodulatory cytokines in chronic heart failure associated with knee osteoarthritis. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2015;137(6):109–12 (In Russ.)].
9. Conaghan PG. Osteoarthritis in 2012: parallel evolution of OA phenotypes and therapies. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Feb;9(2):68–70. doi: 10.1038/nrrheum.2012.225. Epub 2013 Jan 8.
10. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22:363–88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003
11. Чичасова НВ, Имаметдинова ГР. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом-2014: место препаратов гиалуроновой кислоты. Современная ревматология. 2015;9(4):37–43 [Chichasova NV, Imametdinova GR. The 2014 guidelines for the management of osteoarthritis: Place of hyaluronic acid preparations. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):37–43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-37-43
12. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247–65 [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247–65 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
13. Аникин СГ, Алексеева ЛИ. Применение препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):439–45 [Anikin SG, Alekseeva LI. Use of hyaluronic acid preparations for knee osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):439–45 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1257

14. Олюнин ЮА. Использование препаратов гиалуроновой кислоты в комплексной терапии остеоартроза. Современная ревматология. 2016;10(2):64-9 [Olyunin YA. Use of hyaluronic acid preparations in the combination therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):64-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-64-69
15. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:611-9. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014
16. Олюнин ЮА. Внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов в комплексном лечении ревматических заболеваний. Современная ревматология. 2015;9(1):78-83 [Olyunin YA. Intra-articular drug injections in the combination treatment of rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):78-83 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-78-83
17. Злобина ТИ, Калягин АН, Антипова ОВ и др. Оценка эффективности остенила в лечении остеоартроза коленного сустава. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2005;(7):41-4 [Zlobina TI, Kalyagin AN, Antipova OV, et al. Morbidity dynamics of osteoarthritis in Irkutsk. *Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra VSNC SO RAMN*. 2005;(7):41-4 (In Russ.)].
18. Алексеева ЛИ. Новые подходы к ведению больных остеоартрозом в реальной клинической практике. Практическая медицина. 2015;2(3):77-83 [Alekseeva LI. New approaches to treatment of patients with osteoarthritis in actual clinical practice. *Prakticheskaya Meditsina*. 2015;2(3):77-83 (In Russ.)].
19. Балабанова РМ. Место препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза. Современная ревматология. 2014;8(3):73-6 [Balabanova RM. Place of hyaluronic acid preparations in therapy for osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(3):73-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-73-76
20. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:593-99. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002
21. Еменекова АА, Демьянец АВ, Хачин СВ. Импортозамещение в отраслях экономики (на примере медицинской промышленности). Производственный менеджмент: теория, методология, практика. 2016;(6):185-9 [Emenekova AA, Dem'yanets AV, Khachin SV. Import substitution in the economy (on the example of the medical industry). *Proizvodstvennyj Menedzhment: Teorija, Metodologija, Praktika*. 2016;(6):185-9 (In Russ.)].
22. Дзанаева АВ, Омеляновский ВВ, Кагермазова СА. Принципы импортозамещения лекарственных препаратов. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2015;8(2):38-42 [Dzaneva AV, Omel'yanovskii VV, Kagermazova SA. Principles of import substitution regarding drugs. *Farmakojekonomika. Sovremennaja Farmakojekonomika i Farmakojepidemiologija*. 2015;8(2):38-42 (In Russ.)].
23. Ростова НБ, Порсева НЮ. Порядок назначения, выписывания и отпуска лекарственных препаратов. Существующая регламентация: много вопросов без ответов. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013;117(2):75-8 [Rostova NB, Porseva NY. The order of prescription, and release of the drugs. The present regulation: many questions without answers. *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk)* = *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2013;117(2):75-8 (In Russ.)].
24. Страхов МА, Скороглядов АВ, Костив ИМ и др. Использование низкомолекулярных препаратов связанной гиалуроновой кислоты у спортсменов с болевым синдромом внесуставной локализации. Поликлиника. 2013;2-1:54-60. [Strakhov MA, Skoroglyadov AV, Kostiv IM, et al. The use of low molecular weight drugs linked hyaluronic acid in athletes with extra-articular pain localization. *Polyklinika*. 2013;2-1:54-60 (In Russ.)].

**Ответы на вопросы к лекции  
Е.Л. Насонова  
«Фармакотерапия ревматоидного артрита:  
руссские и международные  
рекомендации»**

(с. 571):

- 1 – Б
- 2 – В
- 3 – Д
- 4 – Е
- 5 – Б
- 6 – В
- 7 – В
- 8 – В