Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты для лечения гонартроза с позиций доказательной медицины

Петухов А.И., Корнилов Н.Н., Куляба Т.А.

ФГБУ «Российский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

R.R. Vreden Russian Order of the Red Banner of Labor Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Контакты: Алексей Иванович Петухов; **drpetukhov@yandex.ru**

Contact: Aleksey Petukhov; **drpetukhov@yandex.ru**

Поступила 16.08.17

Для оценки эффективности и безопасности внутрисуставного применения гиалуроновой кислоты (ГНК) при остеоартрите (ОА) проанализированы включенные в зарубежные базы данных (Medline/PubMed) научные публикации, посвященные актуальным лабораторным, экспериментальным и клиническим исследованиям, проведенным за последние 20 лет.

Результаты немногочисленных лабораторных исследований *(in vitro)* отдельных препаратов ГНК подтверждают их положительное влияние на суставной хрящ. Анализ литературы, посвященной их применению *in vivo*, показал, что целый ряд разрешенных к применению в России препаратов ГНК для внутрисуставного введения не изучались в клинических исследованиях, что вызывает сомнения в их эффективности. В то же время опубликованные работы свидетельствуют о достижении значимого клинического эффекта терапии ГНК, преимущественно на ранней стадии ОА, и неудовлетворительных результатах ее применения при терминальном гонартрозе. Данные, касающиеся сопоставления клинической эффективности различных препаратов, весьма противоречивы.

Таким образом, необходимы дополнительные постмаркетинговые сравнительные исследования разрешенных к применению в Российской Федерации препаратов ГНК со стратификацией пациентов в зависимости от особенностей клинического фенотипа заболевания, имеющихся факторов риска прогрессирования ОА, а также степени морфологических изменений тканей сустава, верифицированной при магнитно-резонансной томографии и/или артроскопии.

Ключевые слова: коленный сустав; остеоартрит; гонартроз; гиалуроновая кислота.

Для ссылки: Петухов АИ, Корнилов НН, Куляба ТА. Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты для лечения гонартроза с позиций доказательной медицины. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):239-248.

INJECTABLE HYALURONIC ACID DRUGS FOR THE TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS IN THE CONTEXT OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

Petukhov A.I., Kornilov N.N., Kulyaba T.A.

To evaluate the efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid (HA) in osteoarthritis (OA), the authors have analyzed the scientific publications included in foreign databases (Medline/PubMed) on the relevant laboratory, experimental, and clinical studies conducted over the past 20 years.

A few *in vitro* laboratory studies of individual HA drugs confirm their positive effect on articular cartilage. Analysis of the literature on their *in vivo* use has shown that a variety of intraarticular HA drugs permitted for use in Russia have not been studied in clinical trials, which raises doubts about their efficacy. At the same time, the published works suggest that a significant clinical effect is achieved with HA therapy mainly in early OA and that this therapy for end-stage knee OA yields poor results. The data regarding the clinical efficacy of different HA drugs are very contradictory.

Thus, there is a need for additional comparative postmarketing research of HA drugs permitted for use in the Russian Federation, by stratifying patients according to the characteristics of the clinical phenotype of the disease, available risk factors for OA progression, and the magnitude of morphological changes in joint tissues, as verified by magnetic resonance imaging and/or arthroscopy.

Keywords: knee joint; osteoarthritis; hyaluronic acid.

For reference: Petukhov AI, Kornilov NN, Kulyaba TA. Injectable hyaluronic acid drugs for the treatment of knee osteoarthritis in the context of evidence-based medicine. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.. 2018;56(2):239-248 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-239-248

Имеющиеся в настоящее время данные об эффективности применения гиалуроновой кислоты (ГНК) для инъекционной терапии остеоартрита (ОА) коленного сустава неоднозначны. Обзоры опубликованных оригинальных клинических исследований и метаанализов приводят сообщество ортопедов к противоречивым выводам, вплоть до того что эффективность гиалуронатов как класса ставится под сомнение [1]. Так, из анализа 10 актуальных клинических рекомендаций по неоперативному лечению гонартроза следует, что 30% специалистов не рекомендуют применение препаратов ГНК (AAOS, NICE), 30% – рекомендуют использовать их по узким показаниям (EULAR, ACR), а 40% – четких рекомендаций не дают (OARSI) [2].

Цель обзора заключается в систематизации информации об эффективности и безопасности внутрисуставного применения ГНК. Для этого будут проанализированы доступные источники, содержащие результаты не только клинических, но и экспериментальных исследований.

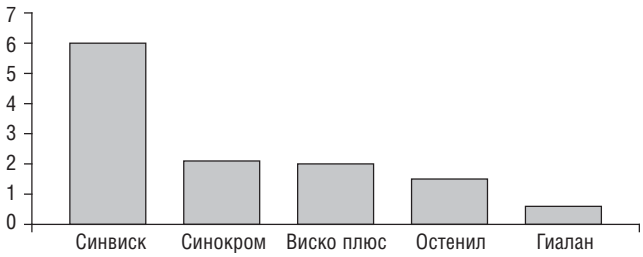
Патоморфологическое обоснование эффективности гиалуроновой кислоты при гонартрозе

Большое значение может иметь изучение механизма действия ГНК на патологически измененные ткани коленного сустава и динамики морфологических изменений под влиянием препаратов данной группы при гонартрозе [3].

Гонартроз, который раньше рассматривался как хроническое дегенеративно-дистрофическое заболевание, поражающее все структурные элементы коленного сустава (хрящ, субхондральный слой кости, мениски, синовиальную оболочку – СО, связки и околосуставные мышцы) и клинически проявляющееся болью и ограничением функции, по современным представлениям, относится к хроническим воспалительным заболеваниям сустава. Несмотря на успехи, достигнутые на протяжении последних десятилетий в изучении патогенеза ОА коленных суставов, имеющиеся на сегодняшний день средства для его лечения пока недостаточно эффективны, поэтому инвалидизация пациентов, связанная с данным заболеванием, продолжает оставаться высокой [4].

Морфологическая сущность ОА заключается в дисбалансе анаболических и катаболических процессов во всех тканях сустава. Суставной хрящ состоит из хондроцитов и внеклеточного матрикса, который на 70% представлен водой и на 30% – протеогликанами, коллагеновыми волокнами и неколлагеновыми гликопротеинами [5].

Большинство взаимодействий между хондроцитами и внеклеточным матриксом осуществляется посредством мембранных рецепторов, таких как CD44, Toll-подобные рецепторы (ТПР), молекула межклеточной адгезии 1 (MMKA1), которые могут связывать не только ГНК, но и коллаген, хондроитин, а также фрагменты коллагена II типа, фибронектина и агрекана, т. е. структурные компоненты матрикса [6]. Следует заметить, что CD44, ТПР, MMKA1 также экспрессируются на синовиоцитах, остеобластах и остеоцитах, что позволяет предположить наличие в СО и субхондральной кости схожих с хрящом механизмов взаимодействия клеток с матриксом [7]. Известно, что через 10 нед после внутрисуставного введения ГНК достоверно снижается уровень интерлейкина 6 (ИЛ6) и матриксной металлопротеиназы 13 (ММП13), что может способствовать замедлению прогрессирования структурных изменений [8]. Молекула ГНК, связываясь с CD44, ТПР, MMKA1, может подавлять провоспалительную стимуляцию. При повреждении внеклеточного матрикса возрастает количество его фрагментов, которые активируют вышеупомянутые рецепторы хондроцитов, синовиоцитов и остеоцитов, что приводит к повышению экспрессии провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНОα), ИЛ6, ММП13 и синтетазы оксида азота 2 [9].



Молекулярная масса препаратов ГНК (миллионы дальтон)

Исследования *in vitro* демонстрируют, что препараты ГНК, так же как и эндогенная ГНК, способны блокировать этот механизм, конкурируя с фрагментами матрикса за связывание с вышеупомянутыми рецепторами [10–12]. Кроме того, ГНК может оказывать прямой противовоспалительный эффект, подавляя продукцию ИЛ1, ИЛ6 и ФНОα посредством других механизмов, в частности, увеличивая экспрессию ассоциированной с рецептором ИЛ1 киназы М и митоген-активированной протеинкиназы-фосфатазы 1 [13–16]. Также была доказана способность ГНК оказывать противовоспалительное и регенераторное действие посредством активации Т-регуляторных клеток – клеток торможения миграции полиморфно-ядерных нейтрофилов в полость сустава и стимуляции хемотаксиса мезенхимальных стволовых клеток [17, 18]. Появились данные о способности препаратов ГНК стимулировать выработку эндогенной ГНК, которая может взаимодействовать с хондроцитами, связываясь с CD44-рецепторами [4, 19].

Начиная с 1974 г., когда J.G. Peyron и E.A. Balazs [20] впервые предложили использовать внутрисуставное введение экзогенной ГНК, на ее применение в клинической практике возлагались большие надежды, причем основной акцент делался на способность ГНК восстанавливать утраченные реологические свойства синовиальной жидкости (СЖ) [20, 21].

Изучение эффективности введения гиалуронатов в коленный сустав

Каждый врач должен стремиться добросовестно, точно и осмысленно использовать лучшие результаты клинических исследований для выбора лечения конкретного больного [22]. С позиций доказательной медицины, каждый оригинальный лекарственный препарат должен исследоваться в эксперименте *in vitro* и *in vivo*, а затем и в клинической практике. В отношении дженериков, если молекула нового препарата соответствует оригинальной, то, как правило, выполняются исследования по биоэквивалентности и в клинической практике, полный спектр исследований *in vivo* и *in vitro* не требуется. Подобный подход в отношении гиалуронатов для внутрисуставного введения при гонартрозе сомнителен, так как препараты ГНК, используемые в клинической практике в качестве «протезов» СЖ, различаются по молекулярной массе, длине цепочек и наличию поперечных связей между ними, концентрации, вязкости, объему вводимого препарата, режиму дозирования, комбинации с другими активными веществами. В связи с этим экстраполировать данные исследований конкретных торговых марок на весь класс этих препаратов некорректно, так как они, несомненно, обладают разными физико-химическими и биологическими свойствами. Молекулярная масса препаратов ГНК представлена на рисунке.

Отдельное место среди зарегистрированных в Российской Федерации препаратов ГНК занимает синвиск 1 (гилан G-F 20), который активно изучался во многих экспериментальных и клинических исследованиях.

Изучение гиалуроновой кислоты in vitro

При анализе базы данных Medline/PubMed (ключевые слова: osteoarthritis, viscosupplementation, hyaluronic acid, hylans, sodium hyaluronate, intra-articular injection/infiltration, in vitro) за последние 20 лет нам удалось найти всего 37 сообщений, посвященных этой теме; лишь в 6 стать-

ях за период с 2001 по 2013 г. был доступен полный текст описания лабораторных исследований, в которых изучалось воздействие ГНК на суставной хрящ [23–28] (табл. 1). По две статьи пришлось на изучение гиалгана (Италия) и хаймовиса (США) и по одной публикации – на препараты синвиск (США) и синвиск 1 (США).

Лабораторные исследования подтвердили основные предположения о механизмах действия ГНК внутри сустава.

G. Lisignoli и соавт. [23], показали, что гиалган может замедлить апоптоз хондроцитов при ОА, регулируя процессы деградации матрикса хряща.

P. Brun и соавт. [24] установили, что гиалган повышает выживаемость хондроцитов человека в условиях окислительного стресса, что считается одним из возможных механизмов действия ГНК при ОА. Положительное влияние хаймовиса на поврежденные воспалением хондроциты человека и клетки СЖ в лабораторных условиях подтвердили и M.M. Smith и соавт. [28].

Некоторые исследователи в лабораторных условиях выявили изменение реологических свойств СЖ после добавления препаратов ГНК [25–27]. P. Mathieu и соавт. [25], изучая синвиск 1, предположили, что этот эффект основан на взаимодействии между белками СЖ и экзогенной ГНК. A. Schiavinato и R.A. Whiteside [26] оценивали действие хаймовиса на суставной хрящ коров и также пришли к выводу, что смазочные свойства СЖ и защита суставных поверхностей от механического износа после использования препарата ГНК заметно улучшались. Экспериментальные данные K.A. Waller и соавт. [27] подтвердили, что синвиск не только улучшает смазочные свойства СЖ, но и опосредованно может предотвращать апоптоз хондроцитов за счет снижения коэффициента трения.

Таким образом, результаты лабораторных исследований *(in vitro)* для отдельных препаратов ГНК подтверждают их положительное влияние на суставной хрящ, однако обращает на себя внимание тот факт, что подобных сообщений в доступной литературе крайне мало и только отдельные производители изучали действие препаратов ГНК в эксперименте.

Исследования эффективности гиалуроновой кислоты in vivo

Исследования, проведенные на экспериментальных моделях ОА, дают фундаментальное понимание, каким образом ГНК влияет на все структурные элементы сустава, позволяя экстраполировать полученные данные на клиническую практику.

В базах данных Medline/PubMed за последнюю декаду мы нашли 52 источника, в которых оценивалось действие ГНК на различных моделях ОА, из них в 9 было выполнено сравнительное исследование различных препаратов ГНК.

В эксперименте на животных изучались препараты гиалган (Италия) – 6 работ, синвиск (США) – 4, хаймовис (США) – 3, гилан G-F 20 (США) – 2, дьюралан (США) - 1, супартз (США) – 1, артз (Япония) – 1.

Исследования, посвященные внутрисуставному введению ГНК лабораторным животным, за последние 10 лет отражены в табл. 2 [29–37].

Большинство авторов получили схожие результаты по хондропротективному эффекту ГНК. Одна из наиболее приближенных к ОА человека моделей ОА использовалась в исследованиях M. Cake и соавт. [31] и M.M. Smith и соавт. [32], которые выполняли двустороннюю латеральную менискэктомию овцам, после чего им в полость суставов вводили гиалган, хаймовис (HYADD4-G) или физиологический раствор. Через 6 мес сравнивали состояние оперированных и интактных суставов. Реологические параметры и содержание ГНК в СЖ оценивали с использованием микрореометрии Фурье.

В результате лечения обоими препаратами ГНК опорная функция конечностей восстановилась через 6 нед. В то же время влияния на степень тяжести ОА и параметры СЖ в ходе исследования обнаружено не было [31]. M.M. Smith и соавт. [32] пришли к выводам, что и гиалган, и хаймовис снижают васкуляризацию и фиброз СО, а хаймовис также повышает выработку высокомолекулярной (ВМК) ГНК.

Схожие результаты, подтверждающие хондропротективный эффект ГНК, приводят S. Elmorsy и соавт. [36]. Они создавали модель гонартроза путем двустороннего пересечения ПКС у кроликов. Спустя 5 нед после операции им вводили артз или синвиск (гилан G-F 20) еженедельно в правые коленные суставы в течение 3 нед. В левые коленные суставы вводили физиологический раствор. Выполнялось гистологическое и биомеханическое исследование, оценивались реологические свойства СЖ. Кроме хондропротективного эффекта, авторы обнаружили, что гилан G-F 20 замедлил прогрессирование ОА и улучшил реологические свойства СЖ на фоне снижения коэффициента трения в суставе.

Таблица 1 Экспериментальные данные *in vitro* об эффективности препаратов ГНК, используемых для внутрисуставного введения

Авторы, год публикации	Препарат	Экспериментальная модель	Результаты
Lisignoli G. и соавт., 2001 [23]	Гиалган	Хондроциты из коленного сустава больных ОА	Снижение индукции апоптоза хондроцитов за счет рецепторов CD44 и MMKA1
Brun P. и соавт., 2003 [24]	Гиалган	Нормальные и поврежденные хондроциты человека	Увеличение жизнеспособности нормальных и поврежденных хондроцитов, восстановление после окислительного стресса клеток
Mathieu P. и соавт., 2009 [25]	Синвиск 1	СЖ из коленных и плечевых суставов больных ОА	Изменение реологических свойств синовиальной жидкости *in vitro*
Schiavinato A., Whiteside R.A., 2012 [26]	Хаймовис	Суставные хрящи коров	Улучшение увлажняющих и защитных свойств для поверхности суставного хряща при механическом воздействии
Waller K.A. и соавт., 2012 [27]	Синвиск	Суставные хрящи коров	Предотвращение апоптоза, индуцированного трением
Smith M.M. и соавт., 2013 [28]	Хаймовис	Хондроциты и фибробласты человека	Улучшение экспрессии клеточных анаболических ферментов и противовоспалительных цитокинов

Таблица 2 Эффективность препаратов ГНК в условиях экспериментального моделирования ОА

Авторы, год публикации	Препараты	Экспериментальная модель	Результаты
Greenberg D.D. и соавт., 2006 [29]	Гиалган, синвиск	Суставы собак	Противовоспалительный эффект у обоих препаратов, более выраженный у синвиска
Ottaviani R.A. и соавт., 2007 [30]	Гиалган, синвиск, супартз	Воздушные мешки мышей-альбиносов	Все три препарата вызывают воспалительную реакцию. Негиалуроновая (белковая) часть синвиска вызывает иммунологический ответ
Cake M. и соавт., 2008 [31]	Хаймовис, гиалган	ОА у овец, индуцированный менискэктомией	Улучшение функции сустава без влияния на реологические параметры синовиальной жидкости. Эффект от хаймовиса более выражен
Smith M.M. и соавт., 2008 [32]	Хаймовис, гиалган	ОА у овец, индуцированный менискэктомией	Гиалган уменьшает васкуляризацию и фиброз СО, хаймовис снижает васкуляризацию, гиперплазию, повышает выработку высокомолекулярной ГНК
Gomis A. и соавт., 2009 [33]	Хаймовис, гиалган	Морские свинки (с повышенной движением ноцицептивной активностью)	Снижение ноцицептивной активности
Boettger M.K. и соавт., 2011 [34]	Синвиск, гиалган, дьюралан	Коленные суставы крыс (с индуцированным брадикинином болевым синдромом)	Снижение активности ноцицептивной системы
Li P. и соавт., 2012 [35]	Гилан G-F 20	Суставы кроликов с оперативно индуцированным ОА (рассечение передней крестообразной связки – ПКС)	Восстановление структуры хряща
Elmorsy S. и соавт., 2014 [36]	Синвиск, артз	Повреждение ПКС у кролика	Хондропротективное действие и улучшение смазочных свойств СЖ
Liu C.C. и соавт., 2015 [37]	Гилан G-F 20	Повреждение ПКС и резекция медиального мениска у крыс	Подавление деструкции суставного хряща и синовита

Противовоспалительное и хондропротективное действие гиалгана и синвиска выявили также D.D. Greenberg и соавт. [29] в эксперименте на собаках. Для объективной оценки состояния СЖ и хряща использовались гистологические, биохимические и иммуногистохимические методы. P. Li и соавт. [35] сообщили не только о возможности восстановления хрящевой ткани, но и о снижении образования остеофитов при использовании гилана G-F 20 в эксперименте на кроликах.

Аналогичные результаты получили и C.C. Liu и соавт. [37], они отметили, что раннее внутрисуставное введение гилана G-F 20 замедляет прогрессирование посттравматического гонартроза со снижением выраженности синовита.

Данные о снижении активности ноцицептивных рецепторов, которое авторы связывают с изменением реологических свойств СЖ и концентрацией ГНК, приводят A. Gomis и соавт. [33]. В эксперименте на морских свинках после медиальной менискэктомии и пересечения ПКС авторы сравнили гиалган и хаймовис. Оба препарата снижают чувствительность внутрисуставных рецепторов, при этом эффект хаймовиса был значимо выше.

Учитывая имеющиеся клинические сообщения о случаях развития острой воспалительной реакции после введения ГНК в полость сустава, R.A. Ottaviani и соавт. [30] провели анализ выраженности воспаления после внутрисуставного введения синвиска, гиалгана и супартза. В качестве экспериментальной модели были выбраны мыши-альбиносы. Гистологический анализ показал значительное увеличение общего количества клеток в СО после использования всех трех препаратов ГНК. Рост числа клеток был связан с их миграцией из кровеносного русла, а не с пролиферацией фибробластов. При введении синвиска также наблюдались повышенное количество лимфоцитов в СО и появление антител к негиалуроновой составляющей препарата.

В одном из сообщений была представлена оценка влияния гиалгана, синвиска и дьюралана на боль в суставах. Эксперимент M.K. Boettger и соавт. [34] был проведен на крысах. Авторы сообщили, что индуцированная брадикинином болевая реакция в суставах купировалась уже после однократного введения любого из исследуемых препаратов за счет значительного антиноцицептивного эффекта, который не отмечался при введении физиологического раствора. Антиноцицептивный эффект синвиска и дьюралана был более продолжительным.

Из более чем 20 препаратов, присутствующих на рынке в России, только четыре (синвиск/гилан G-F 20, гиалган, хаймовис и дьюралан) проходили испытания на животных [38].

Для облегчения получения разрешительных документов в России и за рубежом ряд компаний-производителей предпочитают регистрировать данные препараты как медицинское устройство («протез или имплантат синовиальной жидкости»), а не фармакологическое средство. Представление гиалуронатов лишь в качестве «протезов» довольно спорно, если учесть данные о том, что время нахождения низкомолекулярных (НМК) экзогенных ГНК в полости сустава составляет от 2 ч до 3 сут, и только у ВМК-препаратов, таких как синвиск, сроки полувыведения могут достигать 2–3 нед [39]. U. Undqvist и соавт. [40] подтвердили, что сначала выводится НМК-составляющая ГНК, а позднее и более медленно элиминируются их ВМК-фрагменты. Таким образом, учитывая все биологические эффекты ГНК, данные препараты не должны восприниматься только как «протезы» СЖ.

Клинические исследования эффективности гиалуроновой кислоты при гонартрозе

Подавляющее большинство доступных на рынке препаратов ГНК, к сожалению, не проходили полноценных клинических испытаний. Так, A. Migliore и соавт. [41], про-

анализировав 312 публикаций об использовании ГНК, из которых только 26 были представлены рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ), пришли к заключению, что в Италии из 62 разрешенных препаратов 30 используются для лечения патологии коленного сустава, при этом лишь 8 из них – с клинически доказанной эффективностью, режим дозирования обоснован для 9, и всего для двух (гиалгана и синвиска) есть данные о наличии структурно-модифицирующего эффекта. Имеются и работы, сравнивающие эффект ГНК с плацебо (ПЛ). В РКИ с плацебо-контролем X. Chevalier и соавт. [42] изучали эффективность гилана G-F 20 (в качестве ПЛ использовался физиологический раствор). Группа из 253 пациентов была разделена на две подгруппы и наблюдалась в течение 26 нед. После введения ГНК интенсивность боли была ниже, чем в группе ПЛ (p=0,047). Ответ на лечение по критерию OMERACT-OARSI в группе ГНК через 26 нед также был несколько лучше, чем при использовании ПЛ, однако это различие недостоверно (p=0,059). Повышенного риска развития местных воспалительных реакций в ходе исследования не зафиксировано. В своих выводах X. Chevalier и соавт. отмечают, что внутрисуставная терапия гиланом G-F 20 является безопасной и эффективной. Она обеспечивает клинически значимое уменьшение боли в течение 26 нед, однако различие в сравнении с ПЛ минимально.

Для сравнительного анализа эффективности внутрисуставного введения препаратов ГНК при ОА нами проанализированы результаты РКИ по данным доступной отечественной и зарубежной литературы за последние 10 лет. Критериями отбора были наличие контрольной группы и включение в исследование не менее 40 пациентов.

Из 21 публикации, пригодной для анализа, 9 сообщали об использовании синвиска или синвиска 1 (США), 5 – о препарате гиалган (Италия), три были посвящены ортовиску (США) и по одному – синовиалу, гиалубриксу (Италия), гоу-он (Италия) и остенилу (Швейцария). Наибольшие суммарные выборки пациентов представлены для синвиска/синвиска 1 (818 пациентов) и гиалгана/гиалектина/гиаларта (n=857). Почти в 4 раза меньше было число больных при исследовании ортовиска (n=271), остенила (n=219), синовиала (n=192), гоу-он (n=172), а выборка для препарата гиалубрикс составила 109 больных.

Сведения об авторах, исследованных препаратах, количественном составе изучаемых групп, методах оценки и осложнениях отражены в табл. 3 [42–56].

ГНК в исследуемых обзорах сравнивалась с физиологическим раствором, глюкокортикоидами (ГК), стволовыми клетками. Сравнивались между собой и разные препараты ГНК. В некоторых работах в качестве контроля использовался контралатеральный коленный сустав, в который инъекции не выполнялись.

V. Karatosun и соавт. [43] установили, что в группе пациентов, использующих ВМК-ГНК, индекс HSS увеличился с 71,8±11,6 до 86,7±11,6, а при введении НМК-ГНК – с 66,7±11,0 до 86,6±9,1 (p<0,01). Значимых различий между группами не наблюдалось.

R.J. Petrella и M. Petrella [45] анализировали применение ГНК в сравнении с ПЛ. Исходная интенсивность боли по WOMAC была одинаковой в обеих группах (20,0±12,1 и 20,6±12,3 мм соответственно). На 3-й неделе в обеих группах она значительно уменьшилась (p<0,05), однако у пациентов, получивших ГНК, это уменьшение было более значительным, чем в группе ПЛ (соответственно 8,0±9,9 и 2,8±7,9 мм; p<0,02). Через 3 нед после лечения у больных, получавших ГНК, при оценке боли, функционального статуса и качества жизни были получены более благоприятные результаты, чем в группе ПЛ, но через 6 и 12 нед различий между группами не было.

Таблица 3 Методы оценки клинической эффективности и данные об осложнениях при внутрисуставном введении препаратов ГНК (клинические исследования)

Автор, год публикации	Препараты	Число пациентов	Методы оценки, достоверность	Неблагоприятные реакции
Karatosun V. и соавт., 2005 [43]	Синвиск, ортовиск	92	Hospital for Special Surgery Knee Score (p<0,01)	Нет
Ozturk C. и соавт., 2006 [44]	Ортовиск	40	Боль (ВАШ, WOMAC; p<0,05)	Нет
Petrella R.J. и соавт., 2006 [45]	Гиалган	106	Боль WOMAC (p<0,01)	Нет
Kotevoglu N. и соавт., 2006 [46]	Синвиск	59	Боль WOMAC (p<0,05)	Нет
Atamaz F. и соавт., 2006 [47]	Синвиск	80	Боль (ВАШ, WOMAC), функция WOMAC, МРТ	Нет
Jü ni P. и соавт., 2007 [48]	Синвиск, ортовиск, остенил	660	Боль WOMAC (p=0,025)	Нет
Raman R. и соавт., 2008 [49]	Синвиск, гиалган	392	Боль ВАШ (через 6 нед p=0,02; через 12 мес p=0,04)	Одна
Diracoglu D. и соавт., 2009 [50]	Синвиск	63	Боль (ВАШ, p=0,02; WOMAC, p=0,04)	Нет
Rossini M. и соавт., 2009 [51]	Гиалган	150	Боль (ВАШ), АД (p=0,03)	Нет
Chevalier X. и соавт., 2010 [42]	Синвиск 1	253	Боль WOMAC (p=0,047)	Нет
Pavelka K. и соавт., 2011 [52]	Синовиал, синвиск	381	Боль WOMAC (p=0,049)	Нет
Wang Y. и соавт., 2011 [53]	Синвиск	78	Объем и дефекты хрящевой ткани, МРТ (p=0,001, p=0,005 для хрящей медиального и латерального мыщелков большеберцовой кости)	Нет данных
Filardo G. и соавт., 2012 [54]	Гиалубрикс	109	IKDC, KOOS, Tegner score, EQ-5D. Общая оценка состояния здоровья (p=0,039)	Нет
Berenbaum F. и соавт., 2012 [55]	Гоу-он, гиалган	437	WOMAC (p=0,021)	Нет
Saw K.Y. и соавт., 2013 [56]	Гиалган	50	IKDC (p=0,022), МРТ-контроль (p=0,013)	Нет

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала; WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; МРТ – магнитно-резонансная томография; IKDC – International Knee Documentation Committee score; KOOS – Knee injury and osteoarthritis outcome score; Tegner score – Tegner Knee Scoring Scale; EQ-5D – EuroQol-5D (European Quality of life Questionnaire); АД – амплитуда движений.

N. Kotevoglu и соавт. [46] сравнивали гиалуронат натрия, гилан G-F 20 и ПЛ. Во всех группах боль по WOMAC существенно уменьшилась по сравнению с исходным значением. Ни один из препаратов ГНК существенно не отличался от ПЛ, но в обеих группах, получавших ГНК, через 6 мес интенсивность боли была значительно меньше исходной (p<0,05). В группе ПЛ после окончания 1-го месяца функциональный статус ухудшился, а через 6 мес он не отличался от исходного. В обеих группах ГНК он улучшился после первой инъекции и оставался значительно лучше, чем в группе ПЛ, до конца наблюдения (p<0,001). Пациенты всех групп отметили улучшение качества жизни после первой инъекции. При сравнении групп, получавших ГНК, отмечено, что ВМК-препараты могут быть более эффективными в лечении гонартроза, чем НМК-гиалуронаты, но авторы считают, что неоднородность предыдущих исследований ограничивает категоричность этих выводов.

P. Jüni и соавт. [48] сравнивали синвиск, ортовиск и остенил. Авторы отметили снижение боли во всех трех группах. Достоверных различий эффективности между группами не выявлено.

В независимом проспективном рандомизированном исследовании R. Raman и соавт. [49] сравнили клиническую эффективность внутрисуставного введения гилана G-F 20 (n=199) и гиалуроната натрия (n=193) при гонартрозе. Оценка проводилась через 6 нед, 3, 6, 12 мес. Боль в коленном суставе и удовлетворенность пациентов измерялись по ВАШ. Функциональный результат был оценен с использованием WOMAC и EQ-5D. Боль уменьшилась с 6,7 до 3,2 см к 6-й неделе (p=0,02), и этот эффект в основном сохранялся через 12 мес (3,7 см; p=0,04) при использовании гилана G-F 20. В группе гиалуроната натрия боль уменьшилась с 6,6 до 5,7 см к 6-й неделе (p>0,05) и до 4,1 см через 3 мес (p=0,04), но через 6 мес она уже существенно не отличалась от исходного (5,9 см; p>0,05). Существенных различий между двумя группами по EQ-5D на протяжении 6 нед и 3 мес не было. Количество неблагоприятных реакций (НР) в группе гилана G-F 20 было больше, чем при использовании гиалуроната натрия (соответственно 39 и 30).

M. Rossini и соавт. [51] сравнивали эффективность клодроната и гиалгана. Боль значительно уменьшилась в обеих группах после первой инъекции и продолжала уменьшаться даже через 2–4 нед после последней инъекции без существенных различий между группами. В обеих группах отмечалось существенное улучшение функционального статуса без статистических различий между ними.

G. Filardo и соавт. [54] применяли гиалубрикс и его сочетание со стволовыми клетками. В обеих группах наблюдалось клиническое улучшение, но сравнение между двумя группами не показало статистически значимых различий между ними.

F. Berenbaum и соавт. [55]сравнивали эффективность гоу-он и гиалгана. Группы Intention to Treat и Per Protocol составили 217 и 209 пациентов для гоу-он и 171 и 172 пациента для гиалгана соответственно. Уровень боли по WOMAC через 6 мес после введения гоу-он снизился с 47,5±1,0 до 22,9±1,4 мм, а при использовании гиалгана – с 48,8±1,0 до 18,4±1,5 мм (p=0,021). Оба препарата переносились хорошо.

Необходимо отметить, что почти все исследования, включенные в настоящий анализ, были ориентированы на симптоматическую эффективность лечения и только в трех из них изучалось влияние терапии на структурные изменения.

C. Ozturk и соавт. [44] оценивали безопасность и эффективность ГНК в сочетании с ГК и без него у больных гонартрозом. Инъекции выполнялись еженедельно в течение 3 нед, через 6 мес этот курс повторялся. Эффективность лечения оценивали по динамике индекса WOMAC и по ВАШ. Через 1 год прогрессирование гонартроза контролировали с помощью МРТ. В ходе исследования у пациентов, получивших комбинированное лечение, наблюдалось значительное уменьшение боли по WOMAC и ВАШ (p<0,05). В течение первого года ни в одной из групп прогрессирования по данным МРТ не наблюдалось. Уменьшение боли и улучшение функции отмечались у всех пациентов, но сочетанное введение ГНК и ГК на ранних сроках обеспечивало более выраженный обезболивающий эффект.

Y. Wang и соавт. [53] наблюдали 78 пациентов с ОА коленного сустава (2-й и 3-й стадии по Келлгрену–Лоуренсу), 39 из них было выполнено четыре курса по три инъекции гилана G-F 20 с интервалом 6 мес. Контрольную группу составили 39 больных. Спустя 24 мес удалось проанализировать результаты у 55 (71%) пациентов. Всем участникам исследования была выполнена МРТ коленного сустава перед включением, через 12 и 24 мес от начала терапии. Было отмечено достоверное замедление потери объема хряща на медиальном и латеральном мыщелках большеберцовой кости (-0,3±2,7 и -1,4±4,3%), в сравнении с контрольной группой (2,3±2,6 и 1,4±2,6%; p=0,001 и p=0,005 соответственно). Лучшие результаты зафиксированы на менее пораженных участках хрящевой ткани.

В другом исследовании, где авторы применяли физиотерапию и два вида ГНК (гиалуронат натрия и гилан G-F 20) для лечения ОА коленного сустава, 80 пациентов наблюдались в течение 12 мес. В первой группе больным вводили в сустав один из препаратов ГНК раз в неделю, на протяжении 3 нед с повторением курса через 6 мес. Во второй группе пациенты получили 5 курсов различного физиотерапевтического лечения на протяжении 3 нед. При гистологическом исследовании и МРТ наблюдалось замедление деструкции хрящевой ткани при использовании ГНК [47].

В третьей работе с применением МРТ и гистологического контроля K.Y. Saw и соавт. [56] тоже подтвердили репаративный эффект гиалгана (восстановление объема и уменьшение дефектов) в группе пациентов (n=25), получавших пять инъекций с недельным интервалом после операции (артроскопия) и по три инъекции с недельным интервалом через 6 мес. В контрольной группе (n=25) применялась ГНК + стволовые клетки. Для оценки эффективности через 6 мес были выполнены повторная артроскопия с биопсией и МРТ. Авторы сообщили о лучшем эффекте в группе с использованием стволовых клеток, в сравнении с монотерапией ГНК, однако в работе были отмечены и высокие репаративные возможности ГНК.

Ни в одном из сообщений нет сведений о повышенном риске НР после внутрисуставного введения ГНК.

Из клинических исследований, не включенных в число анализируемых из-за отсутствия группы сравнения, необходимо отметить работу D.D. Waddell и B. Joseph [57], наблюдавших 1342 пациента с терминальной стадией

гонартроза в период с 1997 по 2010 г. Больные получили от 1 до 7 курсов гилана G-F 20 с интервалом между курсами от 9 до 22 мес. Критериями исключения стали: разрывы хряща, вызывающие «механические» симптомы, ограничение разгибания >20°, фронтальная деформация конечности (варусная >10°, вальгусная >15°), рентгенологическая картина, подтверждающая полное отсутствие хряща на смежных суставных поверхностях («кость-на-кость»). В результате число пациентов, которым не понадобилось эндопротезирование коленного сустава, составило 75% через 7,3 года после начала лечения. Не исключено, что столь убедительных результатов авторам удалось добиться благодаря тщательно подобранным критериям включения в исследование: всем пациентам, имевшим критерии исключения, тотальная артропластика была выполнена в среднем через 3 мес. Несмотря на отсутствие группы сравнения и рандомизации, это исследование дает четкое понимание того, у какой клинической подгруппы больных ОА терапия препаратами ГНК может быть наиболее эффективной.

Представляет интерес работа R.D. Altman и соавт. [58], исследовавших препарат эуфлекса (Израиль), представленный 20 мг гиалуроната натрия в 2 мл физиологического раствора. В изучаемые группы вошли пациенты со 2-й и 3-й стадией гонартроза: в основной группе вводилась ГНК (n=293), в контрольной – физиологический раствор (n=295). Значительно больший положительный ответ был продемонстрирован для подгруппы пациентов со 2-й стадией, однако в группе с 3-й стадией ОА отмечалась лучшая реакция после второго курса введения препарата. Оценить, являются ли достигнутые результаты уникальными для эуфлекса, или они могут быть получены при введении других препаратов ГНК, авторы по имеющимся данным не смогли.

Неблагоприятные реакции внутрисуставного введения гиалуронатов

Несмотря на то что в анализируемых работах отмечен лишь один случай возникновения НР, нельзя отрицать, что, как любые инвазивные манипуляции, внутрисуставные инъекции ГНК могут сопровождаться такими явлениями. Они отмечаются редко, но все же встречаются [59]. Возможны аллергические реакции от кожной сыпи в зоне инъекции до анафилактического шока. C. Tikiz и соавт. [60] описывают случаи развития псевдоподагрического артрита после инъекций ГНК. A. Lussier и соавт. [61] отмечают, что важна техника введения; так, при использовании переднего доступа частота НР выше, а при боковом доступе – ниже.

Инфекционный артрит относится к числу серьезных НР и может возникать после любых внутрисуставных инъекций. Сведения о частоте его развития после введения ГНК крайне малочисленны [62]. О риске роста числа инфекционных осложнений сообщили Y.K. Lee и соавт. [63], они оценили количество инфекций коленных суставов у взрослого населения старше 50 лет. Авторы пришли к заключению, что частота инфекционного артрита коленных суставов увеличилась на 6,7% в год, тогда как количество рецептов для внутрисуставного использования ГНК за этот период выросло примерно в 1,5 раза. Таким образом, вопросы асептики при терапии ОА коленного сустава ГНК не теряют своей актуальности из-за риска возникновения гнойных инфекций, поэтому инъекции должны проводиться только в специально оборудованных перевязочных кабинетах.

Данных о неблагоприятном взаимодействии ГНК с другими лекарственными средствами нами обнаружено не было.

Сравнительный анализ действия высокомолекулярных и низкомолекулярных препаратов гиалуроновой кислоты

Нами выявлено 8 сравнительных исследований ВМК- и НМК-препаратов ГНК на экспериментальных моделях (табл. 4). Среди представителей ВМК были синвиск, хаймовис и дьюралан, а НМК – гиалган, супартз и артз. В четырех статьях показана более высокая эффективность ВМК-препаратов по сравнению с НМК, в двух – различий не выявлено и в двух – эффективность НМК-препаратов была выше [29–34, 36, 64].

Таблица 4 Сравнительный анализ эффективности высокомолекулярных и низкомолекулярных препаратов ГНК на экспериментальных моделях ОА

Авторы, год публикации	Препараты (молекулярная масса, кДа)	Сравнительная оценка эффективности	Результаты
Greenberg D.D. и соавт., 2006 [29]	Гиалган (500–730), синвиск (6000)	Синвиск был более эффективен (p<0,05)	Противовоспалительный эффект
Ottaviani R.A. и соавт., 2007 [30]	Гиалган (500–730), синвиск (6000), супартз (600–1200)	Не проводилась	Все три препарата вызывают воспалительную реакцию, а синвиск также индуцировал иммунный ответ
Cake M. и соавт., 2008 [31]	Хаймовис (–), гиалган (500–730)	Хаймовис несколько более эффективен	Улучшение функции сустава без влияния на реологические параметры СЖ
Smith M.M. и соавт., 2008 [32]	Хаймовис (–), гиалган (500–730)	Нет различий	Снижение васкуляризации и фиброза СО (оба препарата), хаймовис повышал выработку ВМК-ГНК
Gomis A. и соавт., 2009 [33]	Хаймовис (–), гиалган (500–730)	Гиалган более эффективен (p=0,01)	Снижение ноцицептивной активности
Boettger M.K. и соавт., 2011 [34]	Синвиск (6000), гиалган (500–730), дьюралан (–)	Дьюралан и Синвиск более эффективны (p=0,0020)	То же
Galois и соавт., 2012 [64]	Гиалган (500–730), синвиск (6000)	Нет различий	Хондропротективное действие
Elmorsy S. и соавт., 2014 [36]	Синвиск (6000), артз (600–1200)	Синвиск более эффективен (p<0,01)	Хондропротективное действие и улучшение смазочных свойств СЖ

В клинических исследованиях C.P. Chen и соавт. [65] сравнивали гилан G-F 20 с Hya-Joint (молекулярная масса 500–730 кДа) и пришли к заключению, что концентрация противовоспалительных цитокинов выше при использовании ВМК-препарата.

В метаанализе H. Zhao и соавт. [66] проанализировано 20 исследований, включавших 3034 пациента. Авторы утверждают, что ВМК-ГНК обладает преимуществом в достижении обезболивающего действия в первые два-три месяца от начала лечения, не отличаясь по частоте развития НР от НМК- и среднемолекулярных препаратов, а отдаленные результаты терапии в этих группах не различались.

Среди метаанализов следует отметить работу F. Wang и X. He [67], в которой анализируются исследования, сравнивающие действие ГНК и ГК. Критериям отбора соответствовали 7 статей (583 пациента). Авторы пришли к выводу, что через месяц после лечения эффективность гормональных препаратов и ГНК была одинакова, тогда как через 3 и 6 мес уменьшение артралгий было более значительным после введения ГНК.

Одним из самых обширных современных метаанализов, посвященных эффективности ГНК, является исследование А. Костюка, А. Альмадиевой и А. Аканова [68]. Авторы анализировали данные РКИ, метаанализов, систематических обзоров, клинических руководств и экономических обзоров (всего 62 источника). Кроме эффективности препаратов ГНК, в работе изучалась экономическая целесообразность их применения. Авторы установили, что введение препаратов ГНК в коленные суставы обладает длительным симптом-модифицирующим эффектом. Они считают, что гилан G-F 20 (синвиск 1) наиболее эффективно уменьшает боль и улучшает функциональный статус, обеспечивая более продолжительное клиническое улучшение в сравнении с НПВП, внутрисуставным введением ГК и других препаратов ГНК. Он также оказывает хондропротекторное действие, отдаляя эндопротезирование. Данный препарат имеет наиболее благоприятные фармакоэкономические показатели. Авторы также высказывают предположение о существовании связи между молекулярной массой и эффективностью препаратов ГНК.

Таким образом, анализ современных публикаций не позволяет ответить на все спорные вопросы об использовании препаратов ГНК при гонартрозе. С одной стороны, имеющиеся экспериментальные работы *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования свидетельствуют как о структурно-модифицирующем влиянии, так и о клинической значимости препаратов ГНК, которые могут обеспечивать уменьшение функции сустава на срок от 4 до 26 нед, за счет улучшения свойств СЖ, угнетения выработки провоспалительных цитокинов и торможения катаболических процессов в тканях сустава [69]. С другой стороны, для большинства из присутствующих на рынке препаратов ГНК нет научных данных, подтверждающих их эффективность при ОА. Следует подчеркнуть, что на современном этапе наиболее полноценно изученными с позиций доказательной медицины являются синвиск (гилан GF-20; США) и гиалган (Италия).

Данные о более высокой эффективности ГНК на ранней стадии ОА требуют дальнейшего более глубокого изучения, особенно с учетом выявленной возможности замедлять течение патологического процесса [70]. Кроме того, интерес представляет и ответ на вопрос, может ли терапия ГНК быть эффективной у пациентов с умеренным и выраженным ОА, которым показано хирургическое лечение, но они от него по тем или иным причинам воздерживаются. Именно такому контингенту больных рекомендуется назначение ГНК по данным Российско-Европейского консенсуса (рекомендации ESCEO) об алгоритмах лечения ОА коленного сустава от 2016 г. [71]. Вышеперечисленные факты заставляют констатировать назревшую острую необходимость в проведении дополнительных постмаркетинговых сравнительных исследований разрешенных к применению в Российской Федерации препаратов ГНК со стратификацией пациентов, которая будет учитывать особенности клинических симптомов заболевания, имеющиеся известные факторы риска прогрессирования ОА, а также степень морфологических изменений тканей сустава, верифицированную по данным МРТ и/или артроскопии.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhu J, Lei P, Hu Y. Intraarticular hyaluronate injection for knee osteoarthritis – reconsider the rationale. *Ann Transl Med*. 2015;3(15):214. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.07.21
2. Altman RD, Schemitsch E, Bedi A. Assessment of clinical practice guideline methodology for the treatment of knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronic acid. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):132-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.04.013
3. Чичасова НВ. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартроза. Синвиск® (гилан G-F 20): эффективность и безопасность. Современная ревматология. 2013;7(4):85-91 [Chichasova NV. Hyaluronic acid preparations in the treatment of osteoarthritis. Synvisk® (Hylan G-F 20): Efficacy and safety. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(4):85-91 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2444
4. Коваленко ВН, Борткевич ОП. Остеоартроз. Практическое руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Киев: Морион; 2005. 592 с. [Kovalenko VN, Bortkevich OP. *Osteoartroz. Prakticheskoe rukovodstvo* [Osteoarthritis. A Practical Guide]. 2nd ed. Kiev: Morion; 2005. 592 p.].
5. Корж НА, Головаха МЛ, Орлянский В. Повреждения хряща коленного сустава: Монография. Запорожье, Украина: Просвита; 2013. 128 с. [Korzh NA, Golovakha ML, Orlyanskii V. *Povrezhdeniya khryashcha kolennogo sustava: Monografiya* [Knee cartilage damage: Monograph]. Zaporozh'e, Ukraina: Prosvita; 2013.128 p.].
6. Bobacz K, Sunk IG, Hofstaetter JG, et al. Toll-like receptors and chondrocytes: The lipopolysaccharide-induced decrease in cartilage matrix synthesis is dependent on the presence of toll-like receptor 4 and antagonized by bone morphogenetic protein 7. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1880-93. doi: 10.1002/art.22637
7. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharm Ther*. 2014;142(3):362-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002

8. Hiraoka N, Takahashi KA, Arai Y, et al. Intra-articular injection of hyaluronan restores the aberrant expression of matrix metalloproteinase-13 in osteoarthritic subchondral bone. *J Orthop Res*. 2011;29:354-60. doi: 10.1002/jor.21240
9. Heinegard D, Saxne T. The role of the cartilagematrix in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:50-6. doi: 10.1038/nrrheum.2010.198
10. Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. Molecular size hyaluronan differently odulates toll-like receptor-4 in LPS-induced inflammation in mouse chondrocytes. *Biochimie*. 2010;92:204-15. doi: 10.1016/j.biochi.2009.10.006
11. Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. Small hyaluronan oligosaccharides induce nflammation by engaging both tolllike-4 and CD44 receptors in human chondrocytes. *Biochem Pharmacol*. 2010;80:480-90. doi: 10.1016/j.bcp.2010.04.024
12. Yasuda T. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase is inhibited by hyaluronan via intercellular adhesionmolecule-1 in articular chondrocytes stimulated with type II collagen peptide. *J Pharmacol Sci*. 2012;118:25-32. doi: 10.1254/jphs.11044FP
13. Yatabe T, Mochizuki S, Takizawa M, et al. Hyaluronan inhibits expression of ADAMTS4 (aggrecanase-1) in human osteoarthritic chondrocytes. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1051-8. doi: 10.1136/ard.2007.086884
14. Del Fresno C, Otero K, Gomez-Garcia L, et al. Tumor cells deactivate human monocytes by up-regulating IL-1 receptor associated kinase-M expression via CD44 and TLR4. *J Immunol*. 2005;174:3032-40. doi: 10.4049/jimmunol.174.5.3032
15. Hashizume M, Mihara M. High molecular weight hyaluronic acid inhibits IL-6-induced MMP production from human chondrocytes by up-regulating the ERK inhibitor, MKP-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;403:184-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.10.135
16. Wancket LM, Frazier WJ, Liu Y. Mitogen-activated protein kinase phosphatase (MKP)-1 in immunology, physiology, and disease. *Life Sci*. 2012;90:237-48. doi: 10.1016/j.lfs.2011.11.017
17. Bollyky P, Lord JD, Masewicz SA, et al. Cutting edge: high molecular weight hyaluronan promotes the suppressive effects of CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Immunol*. 2007;179(2):744-7. doi: 10.4049/jimmunol.179.2.744
18. Reitinger S, Lepperdinger G. Hyaluronan, a ready choice to fuel regeneration: a mini-review. *Gerontology*. 2013;59:71-6. doi: 10.1159/000342200
19. Knudson W, Loeser RF. CD44 and integrin matrix receptors participate in cartilage homeostasis. *Cel Mol Life Sci*. 2002;59:36-44. doi: 10.1007/s00018-002-8403-0
20. Peyron JG, Balazs EA. Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritic joints. *Pathol Biol (Paris)*. 1974;22(8):731-6.
21. Беленький АГ. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартроза. Учебное пособие. Москва; 2005. 28 с. [Belen'kii AG. *Preparaty gialuronovoi kisloty v lechenii osteoartroza. Uchebnoe posobie* [Preparations of hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis. Tutorial]. Moscow; 2005. 28 p. (In Russ.)].
22. Sackett D, Rosenberg W, Grey J, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312:71-2. doi: 10.1136/bmj.312.7023.71
23. Lisignoli G, Grassi F, Zini N, et al. Anti-FAS-induced apoptosis in chondrocytes reduced by hyaluronan. Evidence for CD44 and CD54 (intercellular adhesion molecule 1) involvement. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1800-7. doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1800::AID-ART317>3.0.CO;2-1
24. Brun P, Panfilo S, Daga Gordini D, et al. The effect of hyaluronan on CD44-mediated survival of normal and hydroxyl radical-damaged chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(3):208-16. doi: 10.1016/S1063-4584(02)00352-7
25. Mathieu P, Conrozier T, Vignon E, et al. Rheologic behavior of osteoarthritic synovial fluid after addition of hyaluronic acid: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(11):3002-9. doi: 10.1007/s11999-009-0867-x
26. Schiavinato A, Whiteside RA. Effective lubrication of articular cartilage by an amphiphilic hyaluronic acid derivative. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2012;27(5):515-9. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2011.11.012
27. Waller KA, Zhang LX, Fleming BC, et al. Preventing friction induced chondrocyte apoptosis: comparison of human synovial fluid and hylan G-F20. *J Rheumatol*. 2012;39(7):1473-80. doi: 10.3899/jrheum.111427
28. Smith MM, Russell AK, Schiavinato A, et al. A hexadecylamide derivative of hyaluronan (HYMOVIS®) has superior beneficial effects on human osteoarthritic chondrocytes and synoviocytes than unmodified hyaluronan. *J Inflamm (Lond)*. 2013;27(10):26. doi: 10.1186/1476-9255-10-26
29. Greenberg DD, Stoker A, Kane S, et al. Biochemical effects of two different hyaluronic acid products in a co-culture model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(8):814-22. doi: 10.1016/j.joca.2006.02.006
30. Ottaviani RA, Wooley P, Song Z, et al. Inflammatory and immunological responses to hyaluronan preparations. Study of a murine biocompatibility model. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(1):148-57. doi: 10.2106/JBJS.E.01135
31. Cake M, Read R, Edwards S, et al. Changes in gait after bilateral meniscectomy in sheep: effect of two hyaluronan preparations. *J Orthop Sci*. 2008;13(6):514-23. doi: 10.1007/s00776-008-1279-6
32. Smith MM, Cake MA, Ghosh P, et al. Significant synovial pathology in a meniscectomy model of osteoarthritis: modification by intra-articular hyaluronan therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1172-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken219
33. Gomis A, Miralles A, Schmidt RF, et al. Intra-articular injections of hyaluronan solutions of different elastoviscosity reduce nociceptive nerve activity in a model of osteoarthritic knee joint of the guinea pig. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(6):798-804. doi: 10.1016/j.joca.2008.11.013
34. Boettger MK, Kü mmel D, Harrison A, et al. Evaluation of long-term antinociceptive properties of stabilized hyaluronic acid preparation (NASHA) in an animal model of repetitive joint pain. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):110. doi: 10.1186/ar3394
35. Li P, Raitcheva D, Hawes M, et al. Hylan G-F 20 maintains cartilage integrity and decreases osteophyte formation in osteoarthritis through both anabolic and anti-catabolic mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(11):1336-46. doi: 10.1016/j.joca.2012.07.004
36. Elmorsy S, Funakoshi T, Sasazawa F, et al. Chondroprotective effects of high-molecular-weight cross-linked hyaluronic acid in a rabbit knee osteoarthritis model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(1):121-7. doi: 10.1016/j.joca.2013.10.005
37. Liu CC, Su LJ, Tsai WY, et al. Hylan G-F 20 attenuates posttraumatic osteoarthritis progression: Association with upregulated expression of the circardian gene NPAS2. *Life Sci*. 2015 Nov 15;141:20-4. doi: 10.1016/j.lfs.2015.09.007. Epub 2015 Sep 24.
38. Росздравнадзор. Электронный ресурс: www.roszdravnadsor.ru [Roszdravnadzor. Electronic resource: www.roszdravnadsor.ru].
39. Vitanzo PC, Sennett BJ. Hyaluronans: is clinical effectiveness dependent on molecular weight. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2006;35(9):421-8.
40. Undqvist U, Tolmachev V, Kalremo K, et al. Elimination of stablised hyaluronan from the knee joint in healthy men. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(8):603-13. doi: 10.2165/00003088-200241080-00004
41. Migliore A, Bizzi E, De Lucia O, et al. Differences Regarding Branded HA in Italy, Part 2: Data from Clinical Studies on Knee, Hip, Shoulder, Ankle, Temporomandibular Joint, Vertebral Facets, and Carpometacarpal Joint. *Clin Med Insights: Arthr Musculoskelet Disord*. 2016;9:117-31. doi: 10.4137/CMAMD.S39143
42. 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, multicenter, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):113-9. doi: 10.1136/ard.2008.094623

43. Karatosun V, Unver B, Gocen Z, et al. Comparison of two hyaluronan drugs in patients with advanced osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized, double-blind study with long term follow-up. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:213-8.
44. Ozturk C, Atamaz F, Hepguler S, et al. The safety and efficacy of intraarticular hyaluronan with/without corticosteroid in knee osteoarthritis: 1-year, single-blind, randomized study. *Rheumatol Int*. 2006;26:314-9. doi: 10.1007/s00296-005-0584-z
45. Petrella RJ, 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;33:951-6.
46. Kotevoglu N, Iyibozkurt PC, Hi O, et al. A prospective randomised controlled clinical trial comparing the efficacy of different molecular weight hyaluronan solutions in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2006;26:325-30. doi: 10.1007/s00296-005-0611-0
47. Atamaz F, Kirazli Y, Akkoc Y. A comparison of two different intra-articular hyaluronan drugs and physical therapy in the management of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2006;26:873-8. doi: 10.1007/s00296-005-0096-x
48. Jü ni P, Reichenbach S, Trelle S, et al. Swiss Viscosupplementation Trial Group. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3610-9. doi: 10.1002/art.23026
49. Raman R, Dutta A, Day N, et al. Efficacy of hylan G-F 20 and sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – a prospective randomized clinical trial. *Knee*. 2008;15;318-24. doi: 10.1016/j.knee.2008.02.012. Epub 2008 Apr.
50. Diracoglu D, Vural M, Baskent A. The effect of viscosupplementation on neuromuscular control of the knee in patients with osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2009;22:1-9. doi: 10.3233/BMR-2009-0207
51. Rossini M, Viapiana O, Ramonda R, et al. Intra-articular clodronate for the treatment of knee osteoarthritis: dose ranging study vs hyaluronic acid. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:773-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep084
52. Pavelka K, Uebelhart D. Efficacy evaluation of highly purified intra-articular hyaluronic acid (Sinovial(®)) vs hylan G-F20 (Synvisc(®)) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. A double-blind, controlled, randomized, parallel-group non-inferiority study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:1294-300. doi: 10.1016/j.joca.2011.07.016
53. Wang Y, Hall S, Hanna F, et al. Effects of hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:195. doi: 10.1186/1471-2474-12-195
54. Filardo G, Kon E, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:229. doi: 10.1186/1471-2474-13-229
55. Berenbaum F, Grifka J, Cazzaniga S, et al. A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1454-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200972
56. Saw KY, Anz A, Siew-Yoke Jee C, et al. Articular cartilage regeneration with autologous peripheral blood stem cells versus hyaluronic acid: a randomized controlled trial. *Arthroscopy*. 2013;29:684-94. doi: 10.1016/j.arthro.2012.12.008
57. Waddell DD, Joseph B. Delayed total knee replacement with HylanG-F 20. *J Knee Surg*. 2016;29(2):159-68.
58. Altman RD, Farrokhyar F, Fierlinger A, et al. Analysis for Prognostic Factors from a Database for the Intra-Articular Hyaluronic Acid (Euflexxa) Treatment for Osteoarthritis of the Knee. *Cartilage*. 2016;7(3):229-37. doi: 10.1177/1947603515620890
59. Mir AP, Metin O, Aysin P. Accuracy and outcome of sonographically guided intra-articular sodium hyaluronate injection in patients with osteoarthritis of the hip. *J Ultrasound Med*. 2005;24:1391-5. doi: 10.7863/jum.2005.24.10.1391
60. Tikiz C, Unlu Z, Sener A, Efe M. Comparison of the efficacy of lower and higher molecular weight viscosupplementation in the treatment of hip osteoarthritis. *Clin Rheumathol*. 2005;24:244-50. doi: 10.1007/s10067-004-1013-5
61. Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, et al. Viscosupplementation with Hylan for the treatment of osteoarthritis findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol*. 1996;23(1):579-85.
62. Shemesh S, Heller S, Salai M, et al. Septic arthritis of the knee following intraarticular injections in elderly patients: report of six patients. *Isr Med Assoc J*. 2011;13(12):757-60.
63. Lee YK, Kim KC, Ha YC, et al. Utilization of Hyaluronate and Incidence of Septic Knee Arthritis in Adults: Results from the Korean National Claim Registry. *Clin Orthop Surg*. 2015 Sep;7(3):318-22. doi: 10.4055/cios.2015.7.3.318. Epub 2015 Aug 13.
64. Galois L, Etienne S, Henrionnet C, et al. Ambivalent properties of hyaluronate and hylan during post-traumatic OA in the rat knee. *Biomed Mater Eng*. 2012;22(4):235-42. doi: 10.3233/BME-2012-0713
65. Chen CP. Changes of synovial fluid protein concentrations in supra-patellar bursitis patients after the injection of different molecular weights of hyaluronic acid. *Exper Gerontol*. 2014 Apr;52:30-5. doi: 10.1016/j.exger.2014.01.016
66. Zhao H, Liu H, Liang X, et al. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2016 Oct;30(5):387-96. doi: 10.1017/s40259-016-0186-1
67. Wang F, He X. Intra-articular hyaluronic acid and corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Exper Ther Med*. 2014;5:493-500. doi: 10.3892/etm.2014.2131
68. Костюк А, Альмадиева А, Аканова А. Клиническая и экономическая эффективность использования гилан g-f 20 при ведении пациентов с болями и ограничением подвижности при остеоартрозе. Ревматология. 2016;9(171):56-70 [Kostyuk A, Al'madieva A, Akanova A. Clinical and cost-effectiveness of the use of g-f 20 gilan in the management of patients with pain and mobility restriction in osteoarthritis. *Revmatologiya*. 2016;9(171):56-70 (In Russ.)].
69. Campbell KA, Erickson BJ, Saltzman BM, et al. Is Local Viscosupplementation Injection Clinically Superior to Other Therapies in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015;31(10):2036-45. doi: 10.1016/j.arthro.2015.03.030
70. Куропаткин ГВ. Оценка применения гилана gf-20 у пациентов с остеоартрозом коленного сустава (предварительные результаты). Травматология и ортопедия России. 2016;22(3):79-87 [Kuropatkin GV. Evaluation of the use of gf-20 gilant in patients with knee osteoarthritis (preliminary results). *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*. 2016;22(3):79-87 (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2016-22-3-79-87.
71. Денисов ЛН, Цветкова ЕС, Голубев ГШ и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):641-53 [Denisov LN, Tsvetkova ES, Golubev GSh, et al. The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable in Russian clinical practice: A joint opinion of leading Russian specialists and ESCEO experts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):641-53 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-641-653