

Терапевтическая ниша производных гиалуроновой кислоты при остеоартрозе

И.Г. Красивина¹, ORCID: 0000-0002-0592-2616, ikrasivina@yandex.ru

Л.Н. Долгова^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0244-9699, L.Dolgova@dkb.yar.ru

Н.В. Долгов², ORCID: 0000-0003-2181-9325, dolgov64942@yandex.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21

Резюме

Остеоартрит (ОА) – широко распространенное заболевание синовиальных суставов, в лечении которого определяется значительное количество тактических и стратегических направлений. В настоящее время накоплен опыт локального использования так называемых протезов синовиальной жидкости (СЖ), представляющих собой вязкоэластические субстанции, способствующие улучшению амортизационных свойств нативной внутрисуставной среды. Подавляющее большинство вязкоэластических добавок представлены производными гиалуроновой кислоты (ГК) – естественного компонента СЖ, биологическая роль которого заключается в поддержании реологических свойств СЖ, наличии противовоспалительного, антиноцицептивного и хондропротективного потенциалов. При разработке препаратов ГК основными целями являются устойчивое и контролируемое высвобождение терапевтических доз лекарственного средства с учетом выбора носителя, молекулы лекарственного средства и суставной ткани-мишени. Оценка качества и физиологической целесообразности введения в сустав конкретного вязкоупругого препарата предполагает определение так называемой частоты перекреста – точки пересечения модуля вязкости G' и модуля упругости G'' (G'/G''), что отражает изменения вязкоупругих свойств СЖ при увеличении частоты нагрузки при переходе от ходьбы к бегу. Физиологическому диапазону частот из большинства исследованных медицинских изделий соответствуют единичные, среди которых присутствуют и варианты отечественного производства. Проведенные многочисленные исследования локального применения некоторых препаратов ГК у больных ОА подтверждают их эффективность и безопасность, в частности уменьшение болевого синдрома, снижение потребности в нестероидных противовоспалительных средствах, улучшение качества жизни. Однако большинство доступных на рынке препаратов ГК, к сожалению, не проходили полноценных клинических испытаний, поэтому остается необходимость изучения сравнительной эффективности разрешенных к применению препаратов данной группы и определение их места в терапии ОА с различными вариантами течения.

Ключевые слова: остеоартроз, синовиальная жидкость, модуль вязкости, модуль упругости, частота перекреста, гиалуроновая кислота, локальное введение

Для цитирования: Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Долгов Н.В. Терапевтическая ниша производных гиалуроновой кислоты при остеоартрозе. *Медицинский совет*. 2021;(10):123–132. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-123-132>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic niche of hyaluronic acid derivatives in osteoarthritis

Irina G. Krasivina¹, ORCID: 0000-0002-0592-2616, ikrasivina@yandex.ru

Lidiya N. Dolgova^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0244-9699, L.Dolgova@dkb.yar.ru

Nikolay V. Dolgov², ORCID: 0000-0003-2181-9325, dolgov64942@yandex.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Clinical Hospital “RZD-Medicine” of the city of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a widespread disease of synovial joints, the treatment of which determines a significant number of tactical and strategic directions. Currently, there is experience in the local use of so-called synovial fluid (SF) prostheses, which are viscoelastic substances that improve the cushioning properties of the native intra-articular environment. The overwhelming majority of viscoelastic additives are represented by hyaluronic acid (HA) derivatives, a natural component of SF, whose biological role consists in maintaining the rheological properties of fluid and the presence of anti-inflammatory, anti-nociceptive and chondroprotective properties. In the development of HA drugs, the main goals are the sustained and controlled release of therapeutic doses of the drug, taking into account the choice of carrier, drug molecule and target articular tissue. Assessing the quality and physiological feasibility of introducing a particular viscoelastic drug into the joint involves determining the so-called crossover frequency – the point of intersection of the viscosity modulus G' and the elastic modulus G'' (G'/G''), which reflects changes in the viscoelastic properties of the SF with increasing load frequency when transitioning from walking to running. Physiological range of frequencies out of the majority of investigated medical products corresponds to a single one, among which there are also variants of domestic production. Numerous studies of local application of some HA drugs in patients with OA confirm their effective-

tiveness and safety, in particular, reduction of pain syndrome, reduction of the need for nonsteroidal anti-inflammatory drugs, improvement of the quality of life. However, unfortunately, most HA drugs available on the market have not undergone full-fledged clinical trials, so there is a need to study the comparative effectiveness of drugs of this group approved for use and determine their place in the treatment of OA with different variants of the course.

Keywords: osteoarthritis, synovial fluid, viscosity modulus, elastic modulus, crossing frequency, hyaluronic acid, local injection

For citation: Krasivina I.G., Dolgova L.N., Dolgov N.V. Therapeutic niche of hyaluronic acid derivatives in osteoarthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):123–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-123-132>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – широко распространенное заболевание синовиальных суставов, в лечении которого определяется значительное количество тактических и стратегических направлений [1–3]. Медицинская потребность в разработке методов, характеризующихся замедлением и тем более обратным развитием патологических структурных изменений, остается неудовлетворенной. Постоянно ведется поиск препаратов, обладающих болезньюмодифицирующими свойствами (DMOAD – disease-modifying osteoarthritis drugs), замедляющих прогрессирование структурных потерь сустава, при этом предпочтение отдается средствам для внутрисуставного введения [4–8]. Одним из первых кандидатов на эту роль стала гиалуроновая кислота (ГК) как естественный компонент здорового сустава, подвергающийся процессам деградации и дегенерации при развитии ОА.

ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА В СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ЗДОРОВОГО И ПАТОЛОГИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННОГО СУСТАВА

Первые упоминания о полисахариде с очень высокой молекулярной массой относятся к 1934 г., когда Карл Майер и Джон Палмер выделили из стекловидного тела глаза коровы вещество, поддерживающее его рабочую структуру в гелеобразном состоянии. Название «гиалуроновая кислота» авторы открытия составили, опираясь на термины *hyaloid* – «стекловидное тело» и *uronic acid* – «уроновая кислота». Впоследствии присутствие ГК было обнаружено практически во всех видах тканей живых организмов. Молекулярная масса ГК может варьировать от 5 тыс. до 20 млн Да в зависимости от источника выделения [9]. ГК как компонент здоровой суставной среды представлены в суставном хряще и синовиальной жидкости (СЖ), к их синтезу способны хондроциты, синовиоциты и синовиальные фибробласты. Современная химическая номенклатура (IUPAC) относит ГК к классу гликозаминогликанов. Они представляют собой полисахариды, мономерами которых являются N-ацетил-D-глюкозамин и D-глюкуроновая кислота, связанные между собой гликозидными связями. В здоровом суставе преобладают ГК с высокой молекулярной массой (6 500–10 900 кДа) [10, 11]. Первоначально роль ГК в СЖ

рассматривали с позиций поддержания необходимой вязкости и упругости внутрисуставного пространства с целью обеспечения профилактики микротравматизации суставного хряща при механических нагрузках [12, 13]. С точки зрения биомеханики СЖ характеризуется как неньютоновская, ее движение в полости сустава может подчиняться математической модели Даусона [14]. Используются уравнения механики жидкости для оценки текучести, что в количественном выражении получило название «модуль вязкости» (общепринятое обозначение G'), а также законы теории упругости для определения способности СЖ противостоять деформирующим силам и принимать первоначальную форму после прекращения их давления, что количественно обозначают как «модуль упругости» (общепринятое обозначение G''). Оптимальное соотношение G'/G'' обеспечивает гидродинамическую смазку своевременным для каждого момента движения в суставе переходом СЖ от вязкого состояния к упругому и обратно [14, 15]. Важная роль именно ГК в обеспечении необходимых реологических характеристик СЖ подтверждена в эксперименте на образцах из голеностопных суставов здоровых свиней при 10-, 20- и 30-кратном разведении. Депротеинизация СЖ трипсином не приводила к значимому изменению упругости, что позволило авторам сделать вывод об отсутствии убедительных доказательств взаимодействия «белок – ГК» или «белок – белок» и о гораздо более значительной, чем присутствие или отсутствие белка, роли концентрации ГК в исследуемой жидкости [16]. Однако биологическая роль высокомолекулярных ГК сводится не только к улучшению реологических характеристик СЖ и обеспечению ее лубрикантной функции, она участвует в комплексе хондропротективных эффектов. За счет высокой гидрофильности (одна молекула ГК способна связать от 200 до 500 молекул воды) она формирует гидратную оболочку, обеспечивающую защиту суставного хряща от адсорбции на его поверхности клеточных элементов и агрессивных пептидов [17, 18]. Регенераторные свойства ГК также присущи именно ее высокомолекулярным представителям. В эксперименте *in vitro* обработка культуры человеческих фибробластов 0,05%-м раствором высокомолекулярной ГК статистически значимо увеличивала продукцию клетками коллагена по сравнению с необработанными образцами [19]. В экспериментальной работе на 18 овцах продемонстрированы терапевтические возможности внутрисуставного введения

ГК (ВСГК), в том числе увеличение синтеза высокомолекулярной ГК синовиальными фибробластами после введения амидного производного ГК [20].

Накоплено значительное количество данных об ассоциированном с возрастом и дегенеративными процессами снижении концентрации и молекулярной массы ГК в суставах людей и животных. Исследование образцов остеоартритической СЖ выявило, что в целом ее вязкость и упругость были ниже, чем в образцах, полученных от здоровых добровольцев. При этом снижение упругости в большей степени коррелировало с повышенным содержанием белка, в то время как вязкость от данного параметра не зависела [21, 22].

Обсуждается возможность определения уровня содержания и качества ГК как одного из неколлагеновых биомаркеров ОА коленного сустава с целью улучшения идентификации и ведения пациентов [23]. Анализ СЖ, аспирированной из 48 коленных суставов 28 человеческих трупов (возраст от 23 до 91 года) в течение 72 ч после смерти, а также у 8 здоровых добровольцев (возраст от 25 до 59 лет) выявил возрастзависимое снижение концентрации ГК в среднем на 11% за десятилетие жизни. В исследование включали суставы, не имевшие диагностических признаков ОА. Свойства СЖ оказались сходными между трупными образцами и образцами от живых добровольцев того же возраста. Сделан вывод о возрастзависимом износе суставного хряща в суставах, не пораженных ОА, связанном со снижением концентрации ГК в СЖ и повышением трения между суставными поверхностями вследствие этого. Восстановление уровня высокомолекулярных ГК до концентраций, характерных для молодого возраста, предложено авторами как цель для модулирования лубрикационных свойств СЖ [24].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

Многочисленные исследования подтверждают успешность введения препаратов ГК у больных ОА. Группа экспертов провела выборку из более чем 12,5 тыс. потенциально релевантных рефератов за период до декабря 2017 г., отражающих рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), систематические обзоры и метаанализы с участием взрослых людей с симптоматическим ОА коленного и/или тазобедренного суставов, из баз данных Medline, PubMed, EMBASE, Google Scholar и Cochrane. Также включались систематические обзоры и метаанализы, дополнения к материалам конференций OARSI, Американского колледжа ревматологии (ACR) и Европейской лиги против ревматизма (EULAR), которые были опубликованы до июля 2018 г. В окончательный отчет вошли 1190 полнотекстовых обзоров и 407 публикаций результатов РКИ. Внутрисуставное использование препаратов ГК было рекомендовано всем пациентам с ОА коленного сустава (уровень рекомендаций 1B, то есть $\geq 75\%$ за и $> 50\%$ условная рекомендация). При сравнении

препаратов ГК и глюкокортикостероидов (ГКС) отмечено, что внутрисуставные ГКС могут обеспечить кратковременное облегчение боли, тогда как ВСГК дает положительный эффект на 12 нед. и более при лучшем профиле безопасности, чем при повторных инъекциях ГКС [25].

При изучении эффективности препаратов ГК по сравнению с плацебо при лечении ОА коленного сустава по данным 17 метаанализов РКИ положительный терапевтический эффект был зарегистрирован в 13 из них (размер эффекта – ES – на 0,30–0,40 выше, чем у «эффекта плацебо»), промежуточный – в двух и отрицательный в двух [26].

В трех метаанализах сравнивалась эффективность ГК по сравнению с другими методами лечения. Эти исследования продемонстрировали, что ГК была так же эффективна, как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), для облегчения боли [27]. Метаанализ сравнения эффективности и безопасности препаратов ГКС и ГК как 1-й линии лечения у пациентов с ОА коленных суставов включал 12 РКИ в период с 1995 по 2016 г. с участием 1794 пациентов (673 мужчины, 1121 женщина). Доказанный обезболивающий эффект двух этих методов лечения со временем меняется. Показатель визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) через 1 мес. в группе внутрисуставного введения ГКС значительно ниже, чем в группе ВСГК. ГКС показывает большую эффективность обезболивания, чем ГК в краткосрочной перспективе; но к 3 мес. между двумя группами не обнаруживается значимой разницы в оценке по ВАШ, демонстрируется равная эффективность; до 6 мес. пациенты в группе ГК показывают значительно более низкий балл по ВАШ, чем в группе ГКС. Таким образом, ГК проявляет больший обезболивающий эффект, чем ГКС в долгосрочной перспективе [28]. При краткосрочности обезболивания инъекции ГКС ассоциировались с потерей суставного хряща, рентгенологическим прогрессированием дегенеративных процессов [29]. В специальном отчете радиологов, отражающем осложнения внутрисуставного введения ГКС, описаны неблагоприятные события у 8% пациентов (у 36 из 495 пациентов с ОА коленных или тазобедренных суставов III рентгенологической стадии по Келлгрэну), получивших по крайней мере одну внутрисуставную инъекцию кортикостероидов (40 мг триамцинолона, 2 мл 1%-го лидокаина и 2 мл 0,25%-го бупивакаина) в городской больнице в США в 2018 г. Наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) было ускоренное прогрессирование ОА с последующими микропереломами субхондральной кости, остеонекрозом [30] и быстрое разрушение суставов, включая потерю костной массы [31].

Среди имеющихся фармакологических препаратов одно из лучших соотношений «польза/риск», оцениваемых по улучшению показателей здоровья при ОА коленного сустава, общему увеличению качества жизни и значительной отсрочке во времени до полной замены коленного сустава, зафиксировано у препаратов ГК [27]. Эффективность и безопасность данной группы препаратов прослеживается на протяжении многих десятилетий. Так, например, проведен анализ эффективности внутрисуставного введения гилана GF 20 по англоязычным научным публикациям за период с 1966 по 2005 г. Выявлено

3 метаанализа плацебо-контролируемых испытаний, 1 Кокрановский обзор и метаанализ, охватывающий 18 РКИ, в которых сравнивали Hylan GF 20 либо с плацебо, либо с другим активным лечением, 11 РКИ по Hylan GF 20 (все включены в Кокрановский обзор) и 10 наблюдательных исследований. Были получены доказательства, что гилан GF 20 был сопоставим с эффектом НПВП через 4–13 нед. и превосходил плацебо через 4–26 нед. после лечения. Риск незначительных местных побочных эффектов составил от 8 до 19%, вероятность случаев среднетяжелых и тяжелых воспалительных реакций суставов после инъекции была невысока (0,15% пациентов) [32].

Современные исследования продолжают подтверждать значимость и безопасность локального введения препаратов ГК у больных ОА. Наличие и выраженность обезболивающего эффекта, а также связанные с лечением НЯ, в том числе серьезные (СНЯ), при назначении повторных (от одного до четырех) курсов препаратов ГК изучались по данным 17 публикаций (7 РКИ и 10 когортных исследований) баз данных MEDLINE, EMBASE и PubMed, подходящих по заранее определенным критериям. Всего 11 исследований оценивали одну повторную инъекцию, 5 исследований оценивали ≥ 2 повторных курсов ВСГК и 1 исследование допускало 1 или 2 повторных курса. Во всех исследованиях сообщалось об уменьшении боли по сравнению с исходным уровнем в группе лечения ВСГК на протяжении всего начального цикла лечения, а также о сохранении или дальнейшем уменьшении боли на протяжении повторных курсов лечения. Исследование с самым длительным периодом наблюдения: повторная инъекция ГК каждые 6 мес. в течение 25 мес. Боль уменьшилась после 1-го курса и продолжала снижаться до конца исследования примерно на 55% по сравнению с исходным уровнем. Распространенными НЯ были отек суставов и артралгия, о СНЯ не сообщалось. Все повторные курсы хорошо переносились, а количество задокументированных НЯ и СНЯ было аналогично режимам первичных инъекций [33].

Сила ответа на локальное введение препаратов ГК разной молекулярной массы широко обсуждается в научной литературе [34]. Метаанализ 68 исследований по сравнению эффективности препаратов ГК в зависимости от молекулярной массы (< 3000 кДа и ≥ 3000 кДа) продемонстрировал предпочтение продуктов с высокой молекулярной массой. У пациентов, получивших ГК с молекулярной массой ≥ 3000 кДа, средний балл боли оказался ниже через 26 нед. после введения, а частота прекращения приема препарата из-за развития побочных эффектов значительно меньше [35].

Исследования, проведенные в России, также доказывают положительное влияние препаратов ГК на болевой синдром и функцию суставов у больных гонартрозом. 20 женщинам в возрасте 45–75 лет курсом вводили препарат ГК с молекулярной массой > 2400 кДа в наиболее болезненный сустав. На протяжении всего времени наблюдения (6 мес.) отмечались статистически значимое снижение боли по WOMAC, утренней скованности, улучшение функциональной активности. Нежелательные реакции не описаны [36].

В проведенном нами 12-месячном исследовании показано статистически значимое изменение следующих параметров болевого синдрома у больных ОА коленных суставов с субклиническим синовитом после курсового введения препарата ГК: снижение боли в покое через 1 мес. на 50% ($p < 0,05$), через 3 мес. – на 43% ($p < 0,05$), боли при движении – на 43% ($p < 0,05$) и 31% ($p < 0,05$), времени утренней скованности на 36,0% ($p < 0,05$) и на 27,9% ($p < 0,05$), интенсивности боли по опроснику WOMAC на 15,7% ($p < 0,05$) и 22,9% ($p < 0,05$) соответственно. Через год после проведенного лечения все изучаемые показатели имели тенденцию к восстановлению исходных значений. Потребление НПВП у больных ОА в ходе лечения препаратом Синокрот снижалось через один, три месяца на 74,9% ($p < 0,05$), 56,6% ($p < 0,05$) соответственно, через год становилось ближе к исходным значениям ($-17,4\%$, $p > 0,05$). Возрастала переносимость физической нагрузки через 1 мес. после курса на 158,6% ($p < 0,05$), через 3 мес. – на 123,9% ($p < 0,05$), через год – на 36,4% и статистически не отличалась от исходных данных ($p > 0,05$). Клиническая эффективность препарата ГК (Синокрот) была сравнима у лиц с различным возрастом, индексом массы тела и толщиной синовиальной оболочки, но оказалась выше у пациентов с III рентгенологической стадией (по сравнению со II) и меньшими цифрами достигнутого артериального давления¹.

В исследовании Н.В. Васьковой продемонстрировано, что лечение препаратами ГК предпочитают получать пациенты с более тяжелым течением заболевания. Положительный эффект от лечения отмечали более половины больных. Предикторами успешности назначенной терапии были длительный стаж заболевания и назначение препаратов с более высокой молекулярной массой. При этом индекс массы тела на эффективность лечения не влиял [37].

Международная группа экспертов-клиницистов высказала обеспокоенность несоответствием между обширной доказательной базой, подтверждающей эффективность ВСГК, и некоторыми опубликованными рекомендациями по лечению ОА. Авторы считают, что отрицательная оценка полезности ВСГК может ограничить доступ пациентов к этому варианту лечения, что, по их мнению, может ускорить направление больных на тотальное эндопротезирование суставов, что более дорого и сопряжено с более высоким риском [26]. Между тем в когорте из 30 417 больных ОА коленного сустава, использовавших различные препараты ГК, не было статистически значимой разницы в вероятности хирургического вмешательства при использовании препаратов ГК низкой, средней или высокой молекулярной массы [38]. Несмотря на большой опыт применения препаратов ГК в реальной клинической практике, остается много нерешенных или спорных вопросов, подавляющее большинство доступных на рынке препаратов ГК, к сожалению, не проходили полноценных клинических испытаний [39].

¹ Долгова Л.Н. Рациональная практика локальной терапии остеоартроза: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Ярославль, 2011. Режим доступа: <https://www.dissertcat.com/content/ratsionalnaya-praktika-lokalnoi-terapii-osteoartroza>.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ

Большинство противоречий в данных по эффективности и безопасности ВСГК связаны с различиями конкретных препаратов. Гиалуронат натрия, используемый для введения в суставы, может иметь различную молекулярную массу, быть животного (а именно птичьего, из куриных гребней) происхождения либо полностью синтетическим, с линейной или поперечно сшитой структурой полимера, выпускаться в разных концентрациях и объемах на одно введение [11, 12]. Для практического врача поиск информации для выбора конкретного препарата в каждой клинической ситуации затруднен не только вышеперечисленными различиями, но также обилием наименований

и торговых названий, под которыми ГК зарегистрирована в России. В Реестре лекарственных препаратов зарегистрирован лишь один препарат ГК для внутрисуставного введения – СИНОАРТ® (10 мг/мл – шприц 2 мл; производитель субстанции ХТЛ САС, France; производитель готовой формы ЗАО «ФармФирма “Сотекс”», Россия). Препарат отнесен к фармакотерапевтической группе стимуляторов регенерации тканей². Остальные препараты ГК для интраартикулярного введения зарегистрированы как медицинские изделия, основные сведения о которых, доступные в Реестре медицинских изделий³, представлены в *табл. 1*.

² Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=729017a9-ef70-488b-bc61-f673c6470d1c&t.
³ Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. Режим доступа: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch>.

- **Таблица 1.** Медицинские изделия для внутрисуставного введения, зарегистрированные в РФ
- **Table 1.** Medical products for intraarticular administration registered in the Russian Federation

Бренд	Модели/варианты исполнения	Производитель, страна	Дополнительная информация (если имеется)
Биополимерный протез синовиальной жидкости			
Гиapro (Hyapro) Гиapro макс (Hyapro max)	10; 15; 20 мг/1,0 мл 15; 22,5; 30 мг/1,5 мл 20; 30; 40 мг/2,0 мл	ООО «ИНФАРМ», Россия	-
Замениватель синовиальной жидкости			
СИНОКРОМ® мини (SYNOCROM® mini) СИНОКРОМ® (SYNOCROM®)	В шприцах по 1 мл 1% – 2 мл	Croma-Pharma GmbH, Австрия	Стерильный 1%-й раствор для внутрисуставных инъекций
Имплантат вязкоупругий стерильный для внутрисуставных инъекций			
Ostenil (Остенил) Ostenil mini (Остенил мини) Ostenil Plus (Остенил Плюс)	20 мг/2,0 мл 10 мг/1,0 мл -	TRB Chemedica AG, Германия	-
ЭУФЛЕКСА	1% – 2 мл	Био-Технолоджи Джeneral (Израиль) ЛТД, Израиль	-
Дьюралан Дьюралан Эс Джей	60 мг/3,0 мл 20 мг/1,0 мл	Bioventus LLC/ США	-
ArthroVisc 40 Kit (ARV-NA40-3)	2 мл	Regen Lab SA, Швейцария	Шприц с ГК
Креспин (Crespine)	2 мл	BioPolymer GmbH & Co. KG, Германия	На основе ГК
ORTHOLURE (Ортолур)	20 мг/2,0 мл	Lifecore Biomedical Inc., США	-
Флексотрон® Кросс (Flexotron® Cross)	60 мг/3,0 мл	SciVision Biotech Inc., Тайвань	На основе перекрестно сшитого гиалуроната натрия
Флексотрон® Ультра (Flexotron® Ultra)	25 мг/мл – 4,8 мл	Albomed GmbH, Германия	Гиалуронат натрия 2,5 %
Флексотрон® Классик (Flexotron® Classic)	10 мг/мл – 2,0 мл		Гиалуронат натрия 1,0%
Флексотрон® Смарт (Flexotron® Smart)	16 мг/мл – 2,0 мл		Гиалуронат натрия 1,6%
Флексотрон® Соло (Flexotron® Solo)	22 мг/мл – 2,0 мл		Гиалуронат натрия 2,2%
Флексотрон® Мини (Flexotron® Mini)	10 мг/мл – 1 мл		Гиалуронат натрия 1,0%
Флексотрон® Мини Плюс (Flexotron® Mini Plus)	16 мг/мл – 1 мл		Гиалуронат натрия 1,6%
Протез синовиальной жидкости			
АТРОНИЛтм	-	ООО «АМ30 Групп», Россия	-
Гоу-он (GO-ON®)	В одноразовых шприцах по 2,5 мл	Rottapharm Ltd., Ирландия	1%-й раствор натрия гиалуроната
Synvisc (hylan G-F 20)	-	Genzyme Biosurgery, США	-
Ферматрон	-	Vitrolife UK LTD, Великобритания	-
ФЕРМАТРОН	-	Hyaltech Ltd., Великобритания	-
Versan Fluid Versan® fluid uno	В шприце объемом 3,0 мл	«ВАЛЕНТИС АГ», Швейцария	-

● **Таблица 1.** Медицинские изделия для внутрисуставного введения, зарегистрированные в РФ (окончание)
 ● **Table 1.** Medical products for intraarticular administration registered in the Russian Federation (ending)

Бренд	Модели/варианты исполнения	Производитель, страна	Дополнительная информация (если имеется)
Протез синовиальной жидкости			
Hyruan Inj. Hyruan ONE Hyruan Plus (торговые наименования: LG Hyruan Plus, LG Hyaluronic Acid, LG HA Plus, Hialux/Гиалуэкс)	В шприце объемом 2,5 мл В шприце 3,0 мл	«ЭлДжи Лайф Сайенсиз, ЛТД», Республика Корея «Эл Джи Хем, Лтд.», Корея (LG Chem, Ltd)	Hyaluronic Acid
Гиалуром CS	В шприцах по 3 мл	S.C. Rompharm Company S.R.L., Румыния	Раствор гиалуроната натрия 60 мг/3 мл и раствор хондроитина сульфата 90 мг/3 мл
Суплазин	Суплазин 2 мл Суплазин 1-Шот 6 мл	Mylan Institutional, Ирландия	-
ViscoPlus	В одноразовом шприце объемом 2 мл	Bohus BioTech AB, Швеция	-
ИНТРАГЕЛЬ (INTRAGEL)	0,8% – 16 мг/2 мл 1,6% – 32 мг/2 мл 2% – 50 мг/2,5 мл	IBSA Farmaceutici Italia S.r.l., Италия	Шприц, готовый к применению, наполненный раствором гиалуроната натрия
Биопорт (Bioport) Биопорт Мини (Bioport Mini)	1,5% – 2,5 мл 1% – 2,5 мл	Maxigen Biotech Inc., Тайвань	Раствор гиалуроната натрия
Гиастат	-	ООО НПП «Тюльская индустрия ЛТД», Россия	-
Гиалон	Шприц 5.0	FIDIA FARMACEUTICI S.p.A., Италия	-
Regenflex Regenflex Starter Regenflex Bio-plus	16 мг/мл x 2 мл 32 мг/мл x 2 мл 75 мг/мл x 3 мл	Regenyal Laboratories SRL, Италия	
PROMOVIA	24 мг / 2 мл 40 мг / 2 мл 60 мг / 4 мл 80 мг / 4 мл	INNATE S.R.L, Италия	На основе гиалуроната натрия
Армавискон® Хондро	3 мл	«Гротекс», Россия	Армавискон® Хондро
Вискосил	В шприц-тюбике для внутрисуставного введения	Chemedica AG, ФРГ	-
Средство для замещения синовиальной жидкости			
ИНТРАДЖЕКТ®	в концентрациях, %: 1; 1,2; 1,4; 1,5; 1,8; 2,0; 2,1; 2,2: в шприцах, мл: 1 (в 1 мл), 2 (в 2,25 мл), 3; 4; 5 (в 5,25 мл), 6; 7; 8; 9; 10 (в 10,25 мл); во флаконах объемом, мл: 3; 4; 5 (в 5 мл), 6; 7; 8; 9; 10 (в 10 мл), 15; 20 (в 20 мл), 25; 30; 35; 40; 45; 50 (в 50 мл)	ООО «ФБК», Россия	-
РИПАРТ® РИПАРТ® Форте, РИПАРТ® Лонг	объемом, мл: 1, 2, 3; объемом, мл: 1, 2, 3; объемом, мл: 1, 2, 3	ООО «ИНГАЛ», Россия	-
Эндопротез синовиальной жидкости			
НОЛТРЕКС	НОЛТРЕКС 2,5; НОЛТРЕКС 3,0; НОЛТРЕКС 5,0	ООО «НЦ "БИОФОРМ"», Россия	Материал-биополимер водосодержащий с ионами серебра, стерильный для лечения ОА всех крупных суставов «АРГИФОРМ» (БВИСА)
НОЛТРЕКСИН (NOLTREXSIN)	2,0 мл в шприце 2,5 мл в шприце	Bionoltra SA, Швейцария «БИОНОЛТРА» АО, Россия	-
РЕВИСК (REVISK)	Шприц наполненный стерильный 2,0 мл	«МКС-лаборатория», Россия	-
Эндопротез синовиальной жидкости вязкоэластичный			
РЕКАРТИЛ (RECartil)	Шприц объемом 2,0 мл преднаполненный с эндопротезом объемом 2,0 мл	ООО «СЛС», Россия	-
«РусВиск»	-	ООО «РусВиск», Россия	-

Всего зарегистрировано 35 брендов под 7 различными наименованиями, при этом к изделиям, содержащим ГК, относится 33 из них. У многих производителей представлены линейки моделей или вариантов исполнения. К сожалению, у большинства медицинских изделий при регистрации не указано наличие именно ГК как основного действующего агента.

При разработке препаратов ГК для внутрисуставных инъекций основными целями являются устойчивое и контролируемое высвобождение терапевтических доз лекарственного средства с учетом выбора носителя, молекулы лекарственного средства и суставной ткани-мишени. Оценка качества и физиологической целесообразности введения в сустав конкретного вязкоупругого препарата предполагает определение так называемой частоты перекреста – точки пересечения модуля вязкости G' и модуля упругости G'' (G'/G''), что отражает изменения вязкоупругих свойств СЖ при увеличении частоты нагрузки при переходе от ходьбы к бегу. СЖ здорового человека характеризуется G'/G'' в диапазоне частот нагрузки 0,5–2,5 Гц. В 2018 г. опубликованы данные двух независимых исследований по сравнению основных клинически значимых физико-химических характеристик доступных препаратов ГК для введения в суставы в России и США [15, 40]. Полученные в данных исследованиях частоты точек пересечения G'/G'' объединены в *табл. 2*.

Обращает на себя внимание, что физиологическому диапазону частот из большинства исследованных медицинских изделий соответствуют единицы, среди которых присутствуют и варианты отечественного производства Рипарт и Рипарт Лонг (ООО «ИНГАЛ», Россия).

Обеспечение необходимых биофизических качеств и длительность нахождения введенного вещества в полости сустава для вязкоупругих медицинских изделий на основе ГК достигается увеличением молекулярной массы полимера до уровня, близкого к показателям ГК СЖ здоровых суставов ≥ 3000 кДа (в идеале – около 5000–6000 кДа), что редко свойственно препаратам с линейной структурой. Из продуктов с линейной цепью в обсуждаемых работах Euflexxa имел самый близкий молекулярный вес к показателям здоровой СЖ (2400–3600 кДа) [40]. Для увеличения молекулярной массы ГК современные технологии используют различные варианты создания поперечных сшивок внутри полимерной цепи, стабилизации молекулы, добавление в состав различных веществ [11, 41]. Современные производители используют в качестве стабилизатора 1,4-бутандиолдиглицидиловый эфир (BDDE), который, несмотря на низкий класс химической опасности, не может считаться абсолютно безопасным для человеческого организма [11, 42]. Количество НЯ у препаратов ГК, стабилизированных BDDE, было значимо выше ($p = 0,027$) относительно препарата, стабилизированного карбоксиметилцеллюлозой [43]. В исследовании токсичности BDDE в сравнении с диглицидиловым эфиром полиэтиленгликоля (PEGDE) *in vitro* клетки, обработанные BDDE, показали значительно более высокие уровни свободных кислородных ради-

● **Таблица 2.** Частоты пересечения модулей вязкости и упругости некоторых препаратов гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения

● **Table 2.** Table 2. Crossing frequencies of the viscosity and elasticity moduli of some hyaluronic acid drugs for intra-articular injection

Препарат	Частота перекреста (Гц)	Источник
Orthovisc®	0,16	M. Nicholls et al. [40]
Euflexxa®	0,1	
Supartz®	3,98	
Monovisc®	2,51	
Synvisc®	<0,01	
Synvisc-One®	<0,01	
Gel-One®	abs	
Hyalgan®	>10	
Гиаларт	9,03	Г.М. Кавалерский и др. [15]
Остенил мини	3,4	
Дьюралан	abs	
Гиалурон Гексал	1,26	
Гиалган Фидия	15,9	
Синокрон мини	9,4	
Ферматрон	3,96	
Рипарт	2,02	
Рипарт Лонг	1,2	

калов, утрату потенциала митохондриальной мембраны, более высокую экспрессию воспалительных цитокинов (TNF- α и IL-1 β). В целом сделан вывод о потенциальной цитотоксичности BDDE [44].

В этом аспекте уже упоминавшийся в настоящем обзоре Рипарт выгодно отличается от аналогичных медицинских изделий тем, что для его стабилизации используется не химический, а физический метод термосшивки. Молекулярная масса ГК в препарате 3600 кДа, что также соответствует характеристикам здоровой СЖ. Выпуск 9 моделей данного медицинского изделия (концентрации ГК 1%, 1,5% и 2% в объемах по 2 и 3 мл, формы – простая, Форте и Лонг) позволяет ввести ГК в мелкие, средние и крупные суставы⁴.

Таким образом, на протяжении многих лет внутрисуставный путь доставки лекарственных препаратов является важным направлением терапии ОА. Особым разделом данного направления можно считать локальное использование так называемых протезов СЖ, представляющих собой вязкоэластические субстанции, способствующие улучшению амортизационных свойств нативной внутрисуставной среды. Подавляющее большинство вязкоэластических добавок представлены производными ГК – естественного компонента СЖ, биологическая роль

⁴ Выбирай Рипарт. Режим доступа: <https://ripart.store/catalog>; Инструкция по применению. Режим доступа: <https://ripart.store/upload/iblock/e9e/e9eeb9bba706863ee35c275f4e2c5cdf>.

которой заключается не только в поддержании реологических свойств СЖ, но также наличии противовоспалительного, антиоцицептивного и хондропротективного потенциалов. Максимально весь спектр позитивных биологических эффектов могут оказать препараты, свойства которых приближаются к характеристикам ГК в здоровой СЖ. На сегодняшний день остается необходимость про-

ведения долгосрочных исследований сравнительной эффективности разрешенных к применению препаратов данной группы и определение их места в терапии ОА с различными вариантами течения.



Поступила / Received 23.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.05.2021
Принята в печать / Accepted 21.05.2021

Список литературы

1. 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. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
2. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
3. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res*. 2020;72(2):149–162. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>.
4. Salgado C., Jordan O., Allémann E. Osteoarthritis In Vitro Models: Applications and Implications in Development of Intra-Articular Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics*. 2021;13(1):60. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010060>.
5. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(11–2):48–52. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennyye_podhody_k_terapii_osteoartrita_s_uchetom_obnovlennyh_meghdunarodnyh_rekomendatsiy/#ixzz6uBP5jI12.
6. Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И. Комплексная терапия хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(19):18–25. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/kompleksnaya_terapiya_khronicheskogo_bolevogo_sindroma_u_patsientov_s_osteoartritom_kolennykh_sustavov.html.
7. Насонов Е.Л. (ред.). *Ревматология: российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. Режим доступа: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/09/NF0015039.pdf>.
8. Toyoda E., Maehara M., Watanabe M., Sato M. Candidates for Intra-Articular Administration Therapeutics and Therapies of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3594. <https://doi.org/10.3390/ijms22073594>.
9. Белоусова О.В., Белоусов Е.А., Королькова А.И. Исследование ассортимента косметических средств, содержащих гиалуроновую кислоту, в аптечных организациях г. Белгорода. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2017;(12):98–111. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29810915>.
10. Bowman S., Awad M.E., Hamrick M.W., Hunter M., Fulzele S. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med*. 2018;7(1):6. <https://doi.org/10.1186/s40169-017-0180-3>.
11. Загорюлько Ю.Ю., Загорюлько Е.Ю. Особенности растворов гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения и современные тенденции в их разработке (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(2):45–54. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-45-54>.
12. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита: все ли нам ясно? *Современная ревматология*. 2018;12(3):40–52. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-3-40-52>.
13. Altman R.D., Manjoo A., Fierlinger A., Niazi F., Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:321. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0775-z>.
14. Вежольский К. Распределение давления в суставном зазоре человека при наличии упругого хряща и зависящего от времени магнитного поля. *Российский журнал биомеханики*. 2003;7(1):26–49. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11730668>.
15. Кавалерский Г.М., Кавалерский М.Г., Дугина Ю.Л., Рукин Я.А. Сравнительная характеристика реологических свойств внутрисуставных протезов на основе гиалуроновой кислоты. *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2018;(1):18–22. <https://doi.org/10.17238/issn2226-2016.2018.1.18-22>.
16. Haward S.J. Synovial fluid response to extensional flow: effects of dilution and intermolecular interactions. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e92867. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092867>.
17. Сигаева Н.Н., Колесов С.В., Назаров П.В., Вильданова Р.Р. Химическая модификация гиалуроновой кислоты и ее применение в медицине. *Вестник Башкирского университета*. 2012;17(5):1220–1241. Режим доступа: http://bulletin-bsu.com/arch/files/2012/3/04_Sigaeva.pdf.
18. Gupta R.C., Lall R., Srivastava A., Sinha A. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front Vet Sci*. 2019;6:192. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00192>.
19. Shendi D., Marzi J., Linthicum W., Rickards A.J., Dolivo D.M., Keller S. et al. Hyaluronic acid as a macromolecular crowding agent for production of cell-derived matrices. *Acta Biomater*. 2019;100:292–305. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.09.042>.
20. Smith M.M., Cake M.A., Ghosh P., Schiavinato A., Read R.A., Little C.B. Significant synovial pathology in a meniscectomy model of osteoarthritis: modification by intra-articular hyaluronan therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1172–1178. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken219>.
21. Madkhali A., Chernos M., Grecov D., Kwok E. Osteoarthritic synovial fluid rheology and correlations with protein concentration. *Biorheology*. 2016;53(3-4):111–122. <https://doi.org/10.3233/BIR-15078>.
22. Madkhali A., Chernos M., Fakhraei S., Grecov D., Kwok E. Osteoarthritic synovial fluid and correlations with protein concentration. *Biorheology*. 2016;53(3-4):123–136. <https://doi.org/10.3233/BIR-15086>.
23. Kumavat R., Kumar V., Malhotra R., Pandit H., Jones E., Ponchel F., Biswas S. Biomarkers of Joint Damage in Osteoarthritis: Current Status and Future Directions. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:5574582. <https://doi.org/10.1155/2021/5574582>.
24. Temple-Wong M.M., Ren S., Quach P., Hansen B.C., Chen A.C., Hasegawa A. et al. Hyaluronan concentration and size distribution in human knee synovial fluid: variations with age and cartilage degeneration. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:18. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0922-4>.
25. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>.
26. Maheu E., Bannuru R.R., Herrero-Beaumont G., Allali F., Bard H., Migliore A. Why we should definitely include intra-articular hyaluronan acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(4):563–572. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.06.002>.
27. Bannuru R.R., Vaysbrot E.E., Sullivan M.C., McAlindon T.E. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(5):593–599. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.10.002>.
28. He WW, Kuang MJ, Zhao J, Sun L, Lu B, Wang Y et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2017;39:95–103. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.01.087>.
29. Orchard J.W. Is there a place for intra-articular corticosteroid injections in the treatment of knee osteoarthritis? *BMI*. 2020;368:i6923. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6923>.
30. Kijowski R. Risks and Benefits of Intra-articular Corticosteroid Injection for Treatment of Osteoarthritis: What Radiologists and Patients Need to Know. *Radiology*. 2019;293(3):664–665. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019192034>.
31. Kompel A.J., Roemer F.W., Murakami A.M., Diaz L.E., Crema M.D., Guermazi A. Intra-articular Corticosteroid Injections in the Hip and Knee: Perhaps Not as Safe as We Thought? *Radiology*. 2019;293(3):656–663. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019190341>.
32. Medical Advisory Secretariat. Intra-articular viscosupplementation with hyaluronan g-f 20 to treat osteoarthritis of the knee: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2005;5(10):1–66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3382385/>
33. Altman R., Hackel J., Niazi F., Shaw P., Nicholls M. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(2):168–175. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.01.009>.
34. Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом.

- Современная ревматология. 2019;13(2):96–104. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-96-104>.
35. Altman R.D., Bedi A., Karlsson J., Sancheti P., Schemitsch E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *Am J Sports Med.* 2016;44(8):2158–2165. <https://doi.org/10.1177/0363546515609599>.
 36. Аникин С.Г., Кашеварова Н.Г., Короткова Т.А., Шарاپова Е.П., Алексеева Л.И. Оценка эффективности, переносимости и безопасности внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты у больных с остеоартритом коленных суставов. *Современная ревматология.* 2017;11(3):58–63. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-3-58-63>.
 37. Васькова Н.В., Евстигнеева Л.П., Ивашова И.Г., Кузнецова Н.М., Ган Е.Ю., Лесняк О.М. Применение препаратов гиалуроновой кислоты при гонартрозе в реальной клинической практике. *Остеопороз и остеопатии.* 2015;18(1):18–22. <https://doi.org/10.14341/osteo2015118-22>.
 38. Shewale A.R., Barnes C.L., Fischbach L.A., Ounpraseuth S.T., Painter J.T., Martin B.C. Comparison of Low-, Moderate-, and High-Molecular-Weight Hyaluronic Acid Injections in Delaying Time to Knee Surgery. *J Arthroplasty.* 2017;32(10):2952–2957.e21. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.04.041>.
 39. Петухов А.И., Корнилов Н.Н., Куляба Т.А. Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты для лечения гонартроза с позиций доказательной медицины. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(2):239–248. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-239-248>.
 40. Nicholls M., Manjoo A., Shaw P., Niazi F., Rosen J. A Comparison Between Rheological Properties of Intra-articular Hyaluronic Acid Preparations and Reported Human Synovial Fluid. *Adv Ther.* 2018;35(4):523–530. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0688-y>.
 41. Zheng Y., Yang J., Liang J., Xu X., Cui W., Deng L., Zhang H. Bioinspired Hyaluronic Acid/Phosphorylcholine Polymer with Enhanced Lubrication and Anti-Inflammation. *Biomacromolecules.* 2019;20(11):4135–4142. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.9b00964>.
 42. Fidalgo J., Deglesne P.A., Arroyo R., Sepúlveda L., Ranvea E., Deprez P. Detection of a new reaction by-product in BDDE cross-linked autoclaved hyaluronic acid hydrogels by LC-MS analysis. *Med Devices (Auckl).* 2018;11:367–376. <https://doi.org/10.2147/MDER.S166999>.
 43. Ji G.Y., Oh C.H., Moon B.G., Yi S., Han I.B., Heo D.H. et al. Efficacy and Safety of Sodium Hyaluronate with 1,4-Butanediol Diglycidyl Ether Compared to Sodium Carboxymethylcellulose in Preventing Adhesion Formation after Lumbar Discectomy. *Korean J Spine.* 2015;12(2):41–47. <https://doi.org/10.14245/kjs.2015.12.2.41>.
 44. Jeong C.H., Kim D.H., Yune J.H., Kwon H.C., Shin D.M., Sohn H. et al. In vitro toxicity assessment of crosslinking agents used in hyaluronic acid dermal filler. *Toxicol In Vitro.* 2021;70:105034. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.105034>.

References

1. Alekseeva 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. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
2. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337–350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
3. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res.* 2020;72(2):149–162. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>.
4. Salgado C., Jordan O., Allémann E. Osteoarthritis In Vitro Models: Applications and Implications in Development of Intra-Articular Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics.* 2021;13(1):60. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010060>.
5. Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review.* 2019;11(2):48–52. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_osteoartrita_s_uchetom_obnovlennyh_meghdunarodnyh_rekomendacij/#ixzz6uBP5jll2.
6. Filatova Ye.S., Turovskaya Ye.F., Alekseeva L.I. Complex therapy of chronic pain syndrome in patients with knee osteoarthritis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2018;19(1):18–25. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/kompleksnaya_terapiya_khronicheskogo_bolevo-go_sindroma_u_patsientov_s_osteoartritom_kolennykh_sustavov.html.
7. Nasonov E.L. (ed.). *Rheumatology: Russian clinical guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p. (In Russ.) Available at: <https://medknigase-rvis.ru/wp-content/uploads/2019/09/NF0015039.pdf>.
8. Toyoda E., Maehara M., Watanabe M., Sato M. Candidates for Intra-Articular Administration Therapeutics and Therapies of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3594. <https://doi.org/10.3390/ijms22073594>.
9. Belousova O.V., Belousov E.A., Korolkova A.I. Research of the range of cosmetics containing hyaluronic acid in pharmacy organizations of Belgorod. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Meditsina. Farmatsiya = Scientific Bulletin of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2017;12(2):98–111. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29810915>.
10. Bowman S., Awad M.E., Hamrick M.W., Hunter M., Fulzele S. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med.* 2018;7(1):6. <https://doi.org/10.1186/s40169-017-0180-3>.
11. Zagorulko Y.Y., Zagorulko E.Y. Features of hyaluronic acid solutions for intra-articular Introduction and Recent Trends in Their Development (Review). *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development & Registration.* 2020;9(2):45–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-45-54>.
12. Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Amirdzhanova V.N., Filatova E.S. Hyaluronic acid preparations in the treatment of osteoarthritis: is it clear to us? *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(3):40–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-3-40-52>.
13. Altman R.D., Manjoo A., Fierlinger A., Niazi F., Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:321. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0775-z>.
14. Wierzhcholski K. Pressure distribution in human joint gap for elastic cartilage and time depended magnetic field. *Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki = Russian Journal of Biomechanics.* 2003;7(1):26–49. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11730668>.
15. Kavalersky G.M., Kavalersky M.G., Dugina Yu.L., Rukin Ya.A. Comparative characteristics of rheological properties of intra-articular prostheses based on hyaluronic acid. *Kafedra travmatologii i ortopedii = Department of Traumatology and Orthopedics.* 2018;1(1):18–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/issn2226-2016.2018.1.18-22>.
16. Haward S.J. Synovial fluid response to extensional flow: effects of dilution and intermolecular interactions. *PLoS ONE.* 2014;9(3):e92867. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092867>.
17. Sigaeva N.N., Kolesov S.V., Nazarov P.V., Vildanova R.R. Chemical modification of hyaluronic acid and its application in medicine. *Vestnik Bashkirskogo universiteta = Bulletin of the Bashkir University.* 2012;17(3):1220–1241. (In Russ.) Available at: http://bulletin-bsu.com/arch/files/2012/3/04_Sigaeva.pdf.
18. Gupta R.C., Lall R., Srivastava A., Sinha A. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front Vet Sci.* 2019;6:192. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00192>.
19. Shendi D., Marzi J., Linthicum W., Rickards A.J., Dolivo D.M., Keller S. et al. Hyaluronic acid as a macromolecular crowding agent for production of cell-derived matrices. *Acta Biomater.* 2019;100:292–305. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.09.042>.
20. Smith M.M., Cake M.A., Ghosh P., Schiavinato A., Read R.A., Little C.B. Significant synovial pathology in a meniscectomy model of osteoarthritis: modification by intra-articular hyaluronan therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(8):1172–1178. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken219>.
21. Madkhali A., Chernos M., Grecov D., Kwok E. Osteoarthritic synovial fluid rheology and correlations with protein concentration. *Biorheology.* 2016;53(3-4):111–122. <https://doi.org/10.3233/BIR-15078>.
22. Madkhali A., Chernos M., Fakhræi S., Grecov D., Kwok E. Osteoarthritic synovial fluid and correlations with protein concentration. *Biorheology.* 2016;53(3-4):123–136. <https://doi.org/10.3233/BIR-15086>.
23. Kumavat R., Kumar V., Malhotra R., Pandit H., Jones E., Ponchel F., Biswas S. Biomarkers of Joint Damage in Osteoarthritis: Current Status and Future Directions. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:5574582. <https://doi.org/10.1155/2021/5574582>.
24. Temple-Wong M.M., Ren S., Quach P., Hansen B.C., Chen A.C., Hasegawa A. et al. Hyaluronan concentration and size distribution in human knee synovial fluid: variations with age and cartilage degeneration. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:18. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0922-4>.
25. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578–1589. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>.
26. Maheu E., Bannuru R.R., Herrero-Beaumont G., Allali F., Bard H., Migliore A. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(4):563–572. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.06.002>.

27. Bannuru R.R., Vaysbrot E.E., Sullivan M.C., McAlindon T.E. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semi Arthritis Rheum.* 2014;43(5):593–599. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.10.002>.
28. He W.W., Kuang M.J., Zhao J., Sun L., Lu B., Wang Y. et al. Efficacy and safety of intra-articular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2017;39:95–103. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.01.087>.
29. Orchard J.W. Is there a place for intra-articular corticosteroid injections in the treatment of knee osteoarthritis? *BMJ.* 2020;368:l6923. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6923>.
30. Kijowski R. Risks and Benefits of Intra-articular Corticosteroid Injection for Treatment of Osteoarthritis: What Radiologists and Patients Need to Know. *Radiology.* 2019;293(3):664–665. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019192034>.
31. Kompel A.J., Roemer F.W., Murakami A.M., Diaz L.E., Crema M.D., Guermazi A. Intra-articular Corticosteroid Injections in the Hip and Knee: Perhaps Not as Safe as We Thought? *Radiology.* 2019;293(3):656–663. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019190341>.
32. Medical Advisory Secretariat. Intra-articular viscosupplementation with hylan g-f 20 to treat osteoarthritis of the knee: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2005;5(10):1–66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3382385/>
33. Altman R., Hackel J., Niazi F., Shaw P., Nicholls M. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(2):168–175. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.01.009>.
34. Strebkova E.A., Alekseeva L.I. Efficiency of intra-articular hyaluronic acid therapy in patients with osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(2):96–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-96-104>.
35. Altman R.D., Bedi A., Karlsson J., Sancheti P., Schemitsch E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *Am J Sports Med.* 2016;44(8):2158–2165. <https://doi.org/10.1177/0363546515609599>.
36. Anikin S.G., Kashevarova N.G., Korotkova T.A., Sharapova E.P., Alekseeva L.I. Evaluation of the efficacy, tolerability, and safety of intra-articular hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(3):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-3-58-63>.
37. Vaskova N.V., Evstigneeva L.P., Ivashova I.G., Kuznecova N.M., Gan E.Y., Lesnyak O.M. The use of hyaluronic acid in gonarthrosis in real clinical practice. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases.* 2015;18(1):18–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo2015118-22>.
38. Shewale A.R., Barnes C.L., Fischbach L.A., Ounpraseuth S.T., Painter J.T., Martin B.C. Comparison of Low-, Moderate-, and High-Molecular-Weight Hyaluronic Acid Injections in Delaying Time to Knee Surgery. *J Arthroplasty.* 2017;32(10):2952–2957.e21 <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.04.041>.
39. Petukhov A.I., Kornilov N.N., Kulyaba T.A. 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.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-239-248>.
40. Nicholls M., Manjoo A., Shaw P., Niazi F., Rosen J. A Comparison Between Rheological Properties of Intra-articular Hyaluronic Acid Preparations and Reported Human Synovial Fluid. *Adv Ther.* 2018;35(4):523–530. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0688-y>.
41. Zheng Y., Yang J., Liang J., Xu X., Cui W., Deng L., Zhang H. Bioinspired Hyaluronic Acid/Phosphorylcholine Polymer with Enhanced Lubrication and Anti-Inflammation. *Biomacromolecules.* 2019;20(11):4135–4142. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.9b00964>.
42. Fidalgo J., Deglesne P.A., Arroyo R., Sepúlveda L., Ranneva E., Deprez P. Detection of a new reaction by-product in BDDE cross-linked autoclaved hyaluronic acid hydrogels by LC-MS analysis. *Med Devices (Auckl).* 2018;11:367–376. <https://doi.org/10.2147/MDER.S166999>.
43. Ji G.Y., Oh C.H., Moon B.G., Yi S., Han I.B., Heo D.H. et al. Efficacy and Safety of Sodium Hyaluronate with 1,4-Butanediol Diglycidyl Ether Compared to Sodium Carboxymethylcellulose in Preventing Adhesion Formation after Lumbar Discectomy. *Korean J Spine.* 2015;12(2):41–47. <https://doi.org/10.14245/kjs.2015.12.2.41>.
44. Jeong C.H., Kim D.H., Yune J.H., Kwon H.C., Shin D.M., Sohn H. et al. In vitro toxicity assessment of crosslinking agents used in hyaluronic acid dermal filler. *Toxicol In Vitro.* 2021;70:105034. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.105034>.

Информация об авторах:

Красивина Ирина Геннадьевна, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с профпатологией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ikrasivina@yandex.ru

Долгова Лидия Николаевна, д.м.н., заместитель главного врача, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21; ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; L.Dolgova@dkb.yar.ru

Долгов Николай Владимирович, терапевт, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль; 150031, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 21; dolgov64942@yandex.ru

Information about the authors

Irina G. Krasivina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with Occupational Pathology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; ikrasivina@yandex.ru

Lidiya N. Dolgova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, Clinical Hospital “RZD-Medicine” of the city of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia; Assistant of the Department of Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; L.Dolgova@dkb.yar.ru

Nikolay V. Dolgov, Therapist, Clinical Hospital “RZD-Medicine” of the city of Yaroslavl; 21, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl, 150031, Russia; dolgov64942@yandex.ru