

удк 616.728.3-003.84:615.27

ПРЕПАРАТЫ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Н. В. Васькова¹, О. М. Лесняк²¹ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург Россия

HYALURONIC ACID IN TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS

N. V. Vaskova¹, O. M. Lesnyak²¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Н. В. Васькова, О. М. Лесняк, 2014 г.

Остеоартроз представляет важную медико-социальную проблему. Частота остеоартроза в российской популяции составляет 13% среди взрослого населения. Коленные и тазобедренные суставы поражаются наиболее часто — в 68% случаев. Терапия остеоартроза включает немедикаментозные и медикаментозные методы с учетом индивидуальных особенностей пациента. В последние годы широкое применение при остеоартрозе коленных суставов нашли препараты гиалуроновой кислоты. Внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты эффективнее плацебо, не уступают традиционным методам лечения и могут быть использованы в качестве симптоматической терапии при гонартрозе. Лечение препаратами гиалуроновой кислоты приводит к уменьшению боли и улучшению функции, показано пациентам с остеоартрозом коленных суставов I–III рентгенологических стадий, в возрасте до 65 лет, с болевым синдромом, не купирующимся на фоне терапии немедикаментозными средствами и простыми анальгетиками, и имеющим противопоказания к применению нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Препараты гиалуроновой кислоты разной молекулярной массы имеют сопоставимую эффективность. Переносимость терапии удовлетворительная, повторные курсы не увеличивают риск побочных явлений.

Ключевые слова: остеоартроз, коленный сустав, гиалуроновая кислота.

Osteoarthritis is an important medical and social problem. Osteoarthritis affects 13% of the adult population in Russia. Knee and hip joints are affected most frequently. Osteoarthritis therapy includes nonpharmacologic and pharmacologic methods. Hyaluronic acid is widely used in the treatment of osteoarthritis in recent years. Intra-articular injections of hyaluronic acid more effective than placebo, are not inferior to traditional treatments and can be used as a symptomatic treatment of OA. Local therapy with hyaluronic acid well tolerated, reduces pain and improves function. Intra-articular injections of hyaluronic acid used in patients with knee OA stages I–III, less than 65 years of age, in patients who do not respond adequately to conventional therapy or with contraindications to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Hyaluronic acid preparations of different molecular weight are of comparable effectiveness. Repeated courses do not increase the risk of side effects.

Keywords: osteoarthritis, knee, hyaluronic acid.

Остеоартроз, по определению экспертов ВОЗ (1995), — гетерогенная группа заболеваний суставов различной этиологии, приводящих к изменениям дегенеративного характера в первую очередь в суставном хряще, а также к повреждению субхондральной кости, синовиальной оболочки, суставной капсулы, связок и периартикулярных мышц. Остеоартроз представляет большую медико-социальную проблему в связи с ростом заболеваемости, хроническим характером течения, высоким процентом инвалидизации пациентов. Результаты национальной программы «Социальная значимость и экономические последствия ревма-

тических заболеваний» продемонстрировали высокую распространенность остеоартроза в России: 13 300 на 100 000 взрослого населения. Из них пациенты с поражением коленных и/или тазобедренных суставов составляют 68% [1]. По данным официальной статистики, болезни опорно-двигательного аппарата как причина первичного выхода на инвалидность в России занимают третье место после заболеваний сердечно-сосудистой системы и новообразований (Российский статистический ежегодник, 2012).

Основные методы лечения остеоартроза. Остеоартроз, имея медленно-прогрессирующее те-

чение, сопровождается болью и функциональными нарушениями, особенно при поражении суставов нижних конечностей. Основной целью лечения является модификация именно этих показателей. Современный подход к терапии остеоартроза предполагает использование комплекса немедикаментозных (обучающие программы, физические упражнения, программы по снижению веса, физиотерапевтические методы, ортопедические приспособления) и медикаментозных методов с учетом индивидуальных особенностей пациента [2–4]. Медикаментозная терапия включает анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), внутрисуставное и периартикулярное введение глюкокортикостероидов (ГКС), симптоматические препараты медленного действия (глюкозамин сульфат, хондроитин сульфат, неомыляемые соединения авокадо-сои, диациerein, препараты гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения). Несмотря на то что в настоящее время нет строгих доказательств структурно-модифицирующего эффекта препаратов медленного действия, в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и метаанализах доказана их эффективность в отношении уменьшения боли при остеоартрозе коленных суставов при небольшом количестве неблагоприятных реакций. Международные профессиональные ассоциации ревматологов и ортопедов также указывают на наличие определенного симптоматического эффекта препаратов этой группы (ACR, 2000; ACR, 2012; OARSI, 2008; OARSI, 2010; EULAR, 2003).

Что касается глюкокортикостероидов, их внутрисуставное и периартикулярное введение имеет выраженный противовоспалительный и обезболивающий эффекты при остеоартрозе коленных суставов, однако продолжительность их действия кратковременна (в среднем 6 недель) [5]. Показаниями для внутрисуставного введения ГКС при остеоартрозе являются реактивный синовит и поражение околоуставных мягких тканей (теносиновиты, энтезиты, бурситы). Локальная терапия ГКС противопоказана при наличии местной и системной инфекции, выраженном околоуставном остеопорозе, чрессуставном переломе и асептическом некрозе составляющих сустав эпифизов костей.

В последние годы широкое применение при остеоартрозе нашли препараты гиалуроновой кислоты, одним из преимуществ которых является минимальный риск системных побочных эффектов. Эксперты Американской коллегии ревматологов (ACR) рекомендуют использовать внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты для уменьшения боли и улучшения функции коленных суставов у пациентов, не отвечающих на нефармакологические методы лечения и простые анальгетики (ацетаминофен), а также при непере-

носимости или наличии противопоказаний к терапии НПВС (ACR, 2012).

Существуют препараты гиалуроновой кислоты линейной формы и производные с перекрестно-сшитыми молекулами (гиланы). Последние имеют высокую вязкость за счет высокой молекулярной массы (6000–7000 кДа), период полувыведения 1,5–9 дней. К ним относится синвиск (Hylan G-F 20). Наиболее широко представлены производные гиалуроновой кислоты с линейной структурой молекулы (молекулярная масса 500–5000 кДа, период полувыведения 17 часов). К ним относятся препараты, полученные из петушиных гребешков («Гиалган»), путем длительной бактериальной ферментации («Остенил», «Ферматрон», «Синокрот», «Синокрот-форте», «Гоу-он», «Суплазин», «Гиалюкс», «Русвиск» и др.) и произведенные по технологии NASHA (Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid) — стабилизированная гиалуроновая кислота неживотного происхождения («Дьюралан»). Препараты гиалуроновой кислоты с линейной структурой различаются молекулярным весом, концентрацией и количеством введений на курс лечения (от 1 до 5).

Курсовая стоимость лечения препаратами гиалуроновой кислоты достаточно высока, в связи с чем необходимы реальные доказательства их эффективности, а также оптимизация подбора кандидатов для данной терапии.

Физиологические эффекты гиалуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота представляет собой цепь дисахаридов, состоящих из глюконовой кислоты и N-ацетилглюкозамина. Средняя молекулярная масса молекулы гиалуроновой кислоты, содержащейся в синовиальной жидкости у человека, составляет 3140 кДа [6]. Нити гиалуроновой кислоты соединены посредством связующих белковых молекул с комплексами протеогликанов (агреканов), состоящих из хондроитин сульфата, глюкозамин сульфата и кератан сульфата. Комплексы гиалуроновой кислоты и агреканов представляют основной вид макромолекул хрящевого матрикса, заключенных в коллагеновую сеть. Они имеют отрицательный заряд и притягивают положительно заряженные молекулы и ионы, повышают осмолярность хряща, обеспечивая его эластичные свойства, упругость, устойчивость к компрессии. Гиалуроновая кислота также является главным компонентом синовиальной жидкости, отвечающим за ее вязкость, действует как смазка при скользящих движениях и как амортизатор при осевых нагрузках [7, 8].

При остеоартрозе происходит разрушение протеогликанов, а также снижение их синтеза хондроцитами, уменьшение размеров и концентрации молекул гиалуроновой кислоты, что приводит к разрушению коллагеновой сети и в целом к дегенерации хрящевого матрикса [9]. Идея использования гиалуроновой кислоты в качестве вязкоэластичного эндопротеза принадлежит Балаш (Balasz)

и его коллегам. В 1974 г. они обосновали ее значение для улучшения функции сустава, а в 1985 г. опубликовали дальнейшие исследования по лечению остеоартроза [10]. В 1986 г. был введен термин «гиалуроновая кислота» или «гиалуронат». Так как время пребывания введенной в сустав гиалуроновой кислоты невелико (в среднем период полувыведения составляет 17 часов), в дальнейшем было высказано предположение, что гиалуроновая кислота, возможно, имеет и другие физиологические механизмы действия, обеспечивающие более длительную ее эффективность [7, 11]. Исследования *in vitro*, испытания на животных и на экспериментальных моделях продемонстрировали противовоспалительный и анальгетический эффекты экзогенного гиалуроната. Молекулы гиалуроновой кислоты снижают концентрацию провоспалительных медиаторов (матриксных металлопротеиназ, интерлейкинов, фактора некроза опухоли- α , простагландинов, оксида азота), влияют на функциональную активность иммунных клеток (лимфоцитов и макрофагов) [7, 12, 13]. Гиалуронат оказывает анальгетический эффект за счет прямого влияния на ноцицепторы и опосредованно, подавляя синтез брадикинина и других медиаторов боли [14, 15]. Кроме того, экзогенно введенный гиалуронат повышает синтез протеогликанов и эндогенной гиалуроновой кислоты, взаимодействуя с рецепторами CD44 на поверхности хондроцитов и синовиоцитов [16, 17]. Некоторые эффекты гиалуроновой кислоты находятся в зависимости от ее молекулярной массы. Препараты с высокой молекулярной массой в большей степени стимулируют образование собственной гиалуроновой кислоты, связываясь с большим количеством рецепторов CD44 [16], и оказывают более выраженный противовоспалительный эффект за счет адсорбции на своих крупных молекулах ряда медиаторов воспаления, включая цитокины [8].

Клиническая эффективность препаратов гиалуроновой кислоты. Несмотря на то что большинство исследований *in vitro* и испытаний на животных продемонстрировали положительное влияние гиалуроновой кислоты на патологический процесс при остеоартрозе, наиболее достоверную и полную информацию об эффективности терапии с использованием препаратов этой группы предоставляют систематические обзоры и метаанализы, обобщающие результаты РКИ. Ранние метаанализы продемонстрировали противоречивые данные. В одном из них, опубликованном в 2004 г. [18], проанализированы 20 РКИ с участием 1647 пациентов. Авторы отметили значительное улучшение показателей боли и функции при лечении препаратами гиалуроновой кислоты по сравнению с плацебо. Похожие данные были получены в Кокрановском систематическом обзоре в 2006 г. [5]. По результатам анализа через 3 месяца терапии в группе гиалуроновой кислоты отмечено снижение боли на 28–54% и улучшение функ-

ции на 9–32% по сравнению с исходными данными, продемонстрированы статистически значимые различия с группой плацебо. Напротив, Н. L. Grace (2003), J. Arrich (2005) и A. W. Rutjes (2012) отметили незначительный эффект, сравнимый с плацебо [19–21].

В один из последних метаанализов было включено 89 РКИ с 1966 по 2012 г. (12 667 пациентов) [21]. 18 крупномасштабных ослепленных РКИ (5094 пациента) продемонстрировали отсутствие клинической эффективности {размер эффекта $-0,11$ [95% ДИ от $-0,18$ до $-0,04$]}, а 71 РКИ (9617 пациентов) показали, что терапия с использованием препаратов гиалуроновой кислоты умеренно статистически значимо уменьшает боль, связанную с остеоартрозом {размер эффекта $-0,37$ [95% ДИ от $-0,46$ до $-0,28$]}. Таким образом, симптоматический эффект у данной группы препаратов есть.

Несмотря на противоречивость данных об эффективности терапии препаратами гиалуроновой кислоты, большинство исследователей отмечают, что они выигрывают в сравнении с ГКС в продолжительности действия, хотя имеют более отсроченное начало наступления эффекта, а в сравнении с НПВС — в меньшей частоте системных нежелательных явлений [22–24].

Продолжительность клинического эффекта внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты в отношении уменьшения боли и улучшения функции варьирует, по мнению разных авторов, от 5 до 13 недель [5, 25], а по некоторым данным — до 24 недель и более [26, 27]. При повторных курсах инъекций гиалуроновой кислоты продолжительность клинического эффекта может сохраняться до 1 года [28].

Многими авторами осуществлялись попытки сравнить эффективность различных по молекулярному весу продуктов гиалуроновой кислоты. Большинство ранних метаанализов, где проводилось не прямое сравнение различных продуктов гиалуроната, показало большую эффективность гиалуронатов по сравнению с низкомолекулярными препаратами [18, 19]. Однако опубликованный в 2007 г. S. Reichenbach и соавт. метаанализ 13 прямых сравнительных РКИ с участием 2085 пациентов продемонстрировал лишь малое преимущество гиалуроната — размер эффекта составил $0,27$ [95% ДИ от $0,55$ до $0,01$] [29].

Недавно проведенное нами в Уральском государственном медицинском университете двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование показало эффективность препаратов гиалуроновой кислоты разной молекулярной массы. 50 амбулаторных пациентов в возрасте 45–75 лет с остеоартрозом коленного сустава II–III стадии по Келлгрэну и Лоуренсу и болевым синдромом при движении более 40 мм по шкале ВАШ (визуальная аналоговая шкала) были рандомизированы в 2 группы. 25 пациентов основной группы (русвикс, мол. масса 3500 кДа) и 25 пациентов контроль-

ной группы (остенил, мол. масса 1200–1400 кДа) получили курс из 3 внутрисуставных инъекций. Через 1, 6, 10 и 22 недели после последней инъекции определялись динамика индекса WOMAC (WOMAC OSTEOARTHRITIS INDEX), боли по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ), эффективность терапии, оцениваемая пациентом, а также индекс эффективности терапии OMERACT–OARSI. Обе группы больных исходно были сопоставимы по демографическим и клиническим показателям. Через 1 неделю после окончания терапии в обеих группах наблюдалось достоверное снижение суммарного индекса WOMAC: в группе русвиска он снизился на 63% и в группе остенила на 60%. Положительная динамика сохранялась через 6, 10 и 22 недели. Статистической значимости различий между группами не было. Интенсивность боли при движении через неделю после окончания терапии в группе русвиска уменьшилась на 67%: с 52 до 17 мм ($p = 0,005$), в группе остенила — на 55%: с 56 до 25 мм ($p = 0,005$). Максимальный анальгетический эффект наблюдался на 10-й неделе и сохранялся до 22-й недели. Пациенты, получившие русвиск, продемонстрировали снижение интенсивности боли в покое начиная с 1-й недели, длившееся до конца периода наблюдения, тогда как в группе лечения остенилом достоверное улучшение наблюдалось только с 6-й по 10-ю неделю после курса терапии, а на 1-й и 22-й неделях изменения не были статистически значимыми ($p = 0,15$ и $0,06$ соответственно). При оценке эффективности терапии пациентом через 1 неделю в группе русвиска ответ «значительное улучшение» и «улучшение» дал 21 больной (84%), что выше, хотя не статистически значимо, чем в группе остенила, — 14 больных (56%). Через 6, 10, и 22 недели различий между группами не наблюдалось. Анализ по критерию OMERACT–OARSI продемонстрировал высокий процент ответа на терапию в обеих группах: 84% в группе русвиска и 64% в группе остенила через 1 неделю, 80 и 68% — через 10 недель, 76 и 72% — через 22 недели соответственно.

Полученные нами данные подтверждают положительное влияние локальной терапии препаратами «Русвиск» и «Остенил» на симптомы остеоартроза коленного сустава. Некоторые преимущества отмечены у препарата с большим молекулярным весом в отношении времени наступления и продолжительности снижения интенсивности боли в покое, а также при общей оценке терапии пациентом.

Безопасность и переносимость препаратов гиалуроновой кислоты. Переносимость терапии препаратами гиалуроновой кислоты в целом признана удовлетворительной. По данным разных авторов, частота нежелательных явлений составляет от 2 до 8% случаев. К наиболее частым нежелательным реакциям относятся боль в месте инъекции, покраснение или отек в области сустава,

ограничение подвижности сустава, в исключительных случаях — псевдосептический артрит [30, 31]. Перекрестно-сшитые препараты могут ассоциироваться с немного большим количеством побочных эффектов и более серьезными по тяжести осложнениями [23]. Исследователи отмечают отсутствие роста числа побочных эффектов с увеличением количества циклов терапии высокими и низкомолекулярными препаратами [28, 32].

В нашем исследовании в группе русвиска 64%, а в группе остенила 72% пациентов имели одну или более нежелательные реакции, большую часть которых составляла кратковременная боль в месте инъекции (до 24 часов) — в 50% случаев в каждой группе. Остальные пациенты отмечали ощущение распирания в суставе, боль, длящуюся до 6 суток. Небольшое количество синовиальной жидкости (до 5 мл) при повторных инъекциях получено у 5 больных (20%) в группе русвиска и у 2 больных (8%) в группе остенила.

Таким образом, на основании накопленных данных можно сделать вывод, что внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты эффективнее плацебо влияют на показатели боли и функции при остеоартрозе коленных суставов. По своей эффективности они не уступают традиционным методам лечения и могут быть использованы в качестве симптоматической терапии при гонартрозе.

При выборе препарата для локальной терапии остеоартроза нужно помнить, что внутрисуставные инъекции могут назначаться в комбинации с системными методами лечения или в качестве монотерапии при отсутствии эффекта от немедикаментозной и медикаментозной терапии, а также при наличии противопоказаний к применению простых анальгетиков и НПВС.

Лечение препаратами гиалуроновой кислоты в первую очередь показано пациентам в возрасте до 65 лет с остеоартрозом коленных суставов I–III рентгенологических стадий с болью в колене. Повторные циклы лечения могут проводиться по требованию в зависимости от длительности эффекта с интервалом 6–12 месяцев. Введение препаратов гиалуроновой кислоты осуществляется ревматологами, хирургами, травматологами, врачами общей практики, прошедшими специальное обучение технике артроцентеза.

Не рекомендуется применять препараты гиалуроновой кислоты при наличии признаков синовита, кожной инфекции вблизи от места инъекции, пациентам, принимающим антикоагулянты, а также беременным и кормящим женщинам и детям до 18 лет. Переносимость терапии удовлетворительная, повторные курсы не увеличивают риск побочных явлений. Препараты гиалуроновой кислоты разной молекулярной массы имеют сопоставимую эффективность и могут назначаться в рекомендованном производителем режиме.

Литература

1. Галушко Е. А., Большакова Т. Ю., Виноградова И. Б., Иванова О. Н., Лесняк О. М. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования // Научно-практическая ревматология. — 2009. — № 1. — С. 1–17.
2. Ringdahl E., Pandit S. Treatment of Knee Osteoarthritis // *Am. Fam. Physician.* — 2011. — Vol. 83. — № 11. — P. 1287–1292.
3. Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment // *Am. Fam. Physician.* — 2012. — Vol. 85. — № 1. — P. 49–56.
4. Diehl P., Gerdesmeyer L., Schauwecker J., Kreuz P. C., Gollwitzer H., Tischer T. Conservative therapy of osteoarthritis // *Orthopade.* — 2013. — Vol. 42. — № 2. — P. 125–139.
5. Bellamy N., Campbell J., Robinson V., Gee T., Bourne R., Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — Vol. 19. — № 2. — <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625635>. — Последнее посещение сайта 20.10.2014.
6. Saari H. Oxygen derived free radicals and synovial fluid hyaluronate // *Ann. Rheum. Dis.* — 1991. — Vol. 50. — P. 389–396.
7. Lary W. Moreland. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action // *Arthritis Res. Ther.* — 2003. — Vol. 5. — № 2. — P. 54–67.
8. Moskowitz R. W., Kelly M. A., Lewallen D. G. Understanding osteoarthritis of the knee-causes and effects // *Am. J. Orthop. (Belle Mead NJ).* — 2004. — Vol. 33. — № 2. — P. 5–9.
9. Tehranzadeh J., Booya F., Root J. Cartilage metabolism in osteoarthritis and the influence of viscosupplementation and steroid: a review // *Acta Radiol.* — 2005. — Vol. 46. — № 3. — P. 288–296.
10. Balazs E. A. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results // *Surg. Technol. Int.* — 2004. — Vol. 12. — P. 278–289.
11. Watterson J. R., Esdaile J. M. Viscosupplementation: therapeutic mechanisms and clinical potential in osteoarthritis of the knee // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* — 2000. — Vol. 8. — № 5. — P. 277–284.
12. Shimizu M., Higuchi H., Takagishi K. Clinical and biochemical characteristics after intra-articular injection for the treatment of osteoarthritis of the knee: prospective randomized study of sodium hyaluronate and corticosteroid // *J. Orthop. Sci.* — 2010. — Vol. 15. — № 1. — P. 51–56.
13. Peng H., Zhou J. L., Liu S. Q. Hyaluronic acid inhibits nitric oxide-induced apoptosis and dedifferentiation of articular chondrocytes in vitro // *Inflamm. Res.* — 2010. — Vol. 59. — № 7. — P. 519–530.
14. Gomis A., Pawlak M., Balazs E. A. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents // *Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 50. — № 1. — P. 314–326.
15. Boettger M. K., Kümmel D., Harrison A. Evaluation of long-term antinociceptive properties of stabilized hyaluronic acid preparation (NASHA) in an animal model of repetitive joint pain // *Arthritis Res. Ther.* — 2011. — Vol. 13. — № 4. — <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3239347>. — Последнее посещение сайта 21.10.2014.
16. Bagga H., Burkhardt D., Sambrook P., March L. Long term effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee // *J. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 33. — № 5. — P. 946–950.
17. Zhang F. J., Gao S. G., Cheng L. The effect of hyaluronic acid on osteopontin and CD44 mRNA of fibroblast-like synoviocytes in patients with osteoarthritis of the knee // *Rheumatol. Int.* — 2013. — Vol. 33. — № 1. — P. 79–83.
18. Wang C. T., Lin J., Chang C. J., Lin Y. T., Hou S. M. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Bone Joint. Surg. Am.* — 2004. — Vol. 86. — № 3. — P. 538–545.
19. Lo G. H., LaValley M., McAlindon T., Felson D. T. Intra-articular Hyaluronic Acid in Treatment of Knee Osteoarthritis. A Meta-analysis // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290. — № 23. — P. 3115–3121.
20. Arrich J., Piribauer F., Mad P., Schmid D., Klaushofer K., Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis // *CMAJ.* — 2005. — Vol. 172. — № 8. — P. 1039–1043.
21. Rutjes A. W., Jüni P., Da Costa B. R., Trelle S., Nuesch E., Reichenbach S. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis // *Annals of Internal Medicine.* — 2012. — Vol. 157. — № 3. — P. 180–191.
22. Bannuru R. R., Natov N. S., Obadan I. E., Price L. L., Schmid C. H., McAlindon T. E. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 61. — № 12. — P. 1704–1711.

23. *Gigantea A., Callegari L.* The role of intraarticular hyaluronan (Sinovial) in the treatment of osteoarthritis // *Rheumatology International*. — 2010. — Vol. 31. — № 4. — P. 427–444.
24. *Pérez-Serna A. G., Negrete-Corona J., Chávez-Hinojosa E., López-Mariscal C.* Effectiveness of sodium hyaluronate in patients with gonarthrosis: randomized comparative study // *Acta Ortop. Mex.* — 2011. — Vol. 25. — № 4. — P. 208–215.
25. *Strand V., Baraf H. S., Lavin P. T., Lim S., Hosokawa H.* A multicenter, randomized controlled trial comparing a single intra-articular injection of Gel-200, a new cross-linked formulation of hyaluronic acid, to phosphate buffered saline for treatment of osteoarthritis of the knee // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2012. — Vol. 20. — № 5. — P. 350–356.
26. *Huang T. L., Chang C. C., Lee C. H., Chen S. C., Lai C. H., Tsai C. L.* Intra-articular injections of sodium hyaluronate (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. a randomized, controlled, double-blind, multicenter trial in the Asian population // *BMC Musculoskelet Disord*. — 2011. — Vol. 12. — P. 221.
27. *Palmieri B., Rottigni V., Iannitti T.* Preliminary study of highly cross-linked hyaluronic acid-based combination therapy for management of knee osteoarthritis-related pain // *Drug Des. Devel. Ther.* — 2013. — Vol. 7. — P. 7–12.
28. *Navarro-Sarabia F., Coronel P., Collantes E.* A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011. — Vol. 70. — № 11. — P. 1957–1962.
29. *Reichenbach S., Blank S., Rutjes A. W.* Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Rheum.* — 2007. — Vol. 57. — № 8. — P. 1410–1418.
30. *Theiler R., Bruhlmann P.* Overall tolerability and analgesic activity of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of the knee osteoarthritis // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2005. — Vol. 21. — № 11. — P. 1727–1733.
31. *Kemper F., Gebhardt U., Meng T., Murray C.* Tolerability and short-term effectiveness of hylan G-F 20 in 4253 patients with osteoarthritis of the knee in clinical practice // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2005. — Vol. 21. — № 8. — P. 1261–1269.
32. *Webber T. A., Webber A. E., Matzkin E.* Rate of adverse reactions to more than 1 series of viscosupplementation // *Orthopedics*. — 2012. — Vol. 35. — № 4. — P. 514–519.

Информация об авторах:

Васькова Надежда Владимировна — аспирант ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Лесняк Ольга Михайловна — д. м. н., профессор кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Адрес для контактов: vicom@ru66.ru