

УДК 616.72-007.248

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov229980>

Опыт применения гиалуроната натрия (препарата Ревиск) у пациентов с остеоартритом коленных суставов в клинической практике

М.С. Шостак, Я.А. Лейнеман, Е.А. Трофимов, В.И. Мазуров

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Остеоартрит — заболевание, высоко ассоциированное с широким спектром коморбидных патологий, что приводит к существенным ограничениям возможности его лечения, в частности, постоянному применению нестероидных противовоспалительных препаратов. Актуальна разработка алгоритмов эффективного лечения остеоартрита, направленных на снижение потребности в противовоспалительной терапии.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность препаратов гиалуроновой кислоты для лечения остеоартрита у пациентов с коморбидной патологией.

Материалы и методы. Обследованы 30 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет со II–III стадиями остеоартрита по классификации Kellgren – Lawrence, получавших гиалуроновую кислоту. Курс лечения включал в себя стандартные внутрисуставные инъекции в коленные суставы препарата Ревиск (стерильного геля гиалуроната натрия, полученного путем микробной ферментации) 1 раз в неделю, курсом по 3 инъекции. В ходе исследования была разрешена терапия нестероидными противовоспалительными препаратами в стабильных стандартных дозировках. Оценивали эффективность лечения по изменениям индекса WOMAC, боли по визуально-аналоговой шкале в покое и при ходьбе, данных гониометрии, времени ходьбы по прямой на 30 м и по лестнице.

Результаты. Отмечен положительный эффект по всем показателям, а именно достоверное улучшение клинических показателей болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале, функциональным тестам и шкалам анкеты WOMAC. Положительная динамика при лечении начиналась с 7-го дня терапии.

Заключение. Препарат Ревиск можно использовать для лечения остеоартрита II–III стадии с умеренно выраженным нарушением функции коленных суставов.

Ключевые слова: остеоартрит; Ревиск; визуально-аналоговая шкала; индекс WOMAC; качество жизни.

Как цитировать:

Шостак М.С., Лейнеман Я.А., Трофимов Е.А., Мазуров В.И. Опыт применения гиалуроната натрия (препарата Ревиск) у пациентов с остеоартритом коленных суставов в клинической практике // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2023. Т. 15. № 1. С. 107–115. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov229980>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov229980>

Treatment of patients with knee osteoarthritis with hyaluronate sodium (Revisk) in clinical practice

Mikhail S. Shostak, Iana A. Leineman, Evgeniy A. Trofimov, Vadim I. Mazurov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Osteoarthritis is a disease highly associated with a wide range of comorbidities, which leads to significant limitations of the therapeutic possibilities, in particular, the long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Thus, develop algorithms for effective treatment of osteoarthritis aimed at reducing the need for anti-inflammatory therapy is of great importance.

AIM: To evaluate the efficacy and safety of hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis in patients with comorbid pathology.

MATERIALS AND METHODS: 30 patients aged 40 to 65 years with II–III stages of knee osteoarthritis who received treatment with the hyaluronate sodium were examined according to the Kellgren–Lawrence scale. The course of treatment included standard intra-articular injections of Revisk (sterile sodium hyaluronate gel obtained by microbial fermentation) into the knee joints once a week, in a course of 3 injections. During the study non-steroidal anti-inflammatory drugs therapy was allowed at stable standard dosages. The effectiveness of treatment was assessed by changes in the WOMAC index, the Visual Analog scale pain scores for pain on movement, at rest, goniometry data, 30-meters walking test and stair climb test.

RESULTS: A positive effect of treatment on all the parameters has been noted: significant improvement in clinical indicators of pain according to the visual analog scale, functional tests, and the WOMAC index scores. The positive dynamics of the estimated parameters during treatment started from the 7th day of therapy.

CONCLUSIONS: The hyaluronate sodium (Revisk) can be used for treating patients with II–III stages of knee osteoarthritis with moderate dysfunction of joints.

Keywords: osteoarthritis; Revisk; visual analog scale; WOMAC index; quality of life.

To cite this article:

Shostak MS, Leineman IA, Trofimov EA, Mazurov VI. Treatment of patients with knee osteoarthritis with hyaluronate sodium (Revisk) in clinical practice. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2023;15(1):107–115. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov229980>

ОБОСНОВАНИЕ

Остеоартрит (ОА, в Международной классификации болезней 10-го пересмотра коды M15–M19 «Артрозы») — заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом, деградацией экстрацеллюлярного матрикса вследствие макро- и микроповреждений хряща и субхондральной кости, аномального адаптивного восстановления и иммунного ответа.

Изменения метаболизма тканей сустава на молекулярном уровне приводит к анатомическим и физиологическим нарушениям: деградации хряща, ремоделированию кости, образованию остеофитов, индукции субклинического воспаления и утрате нормальной функции сустава [1].

ОА является органным поражением, в процесс развития которого вовлекаются хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, связки, капсула, мышцы [2]. Это одно из самых распространенных заболеваний костно-мышечной системы в мире. У лиц в возрасте 55 лет и старше этот недуг наблюдают в 10 % случаев, и у четверти этих пациентов он протекает с частыми обострениями и выраженной клинической симптоматикой [3]. В России 39,5 % жителей жалуются на боли в суставах, а припухание суставов отмечают 26 %. В нозологической структуре таких заболеваний первое место по частоте принадлежит остеоартриту коленных и/или тазобедренных суставов. Распространенность ОА (в пересчете на всех граждан России 18 лет и старше) составляет 13 %, по данным скринирующего анкетирования, это 76 162 взрослых жителя из 12 регионов [4].

Основными проявлениями ОА являются боль механического, стартового характера, непродолжительная скованность до 30 мин и нарушение функции сустава. Клиническая картина может сопровождаться крепитацией при активных движениях, умеренным выпотом и костными разрастаниями.

ОА ассоциируется с увеличением риска смерти [7], что объясняется низкоинтенсивным хроническим (low-grade) воспалением, лежащим в основе его патогенеза, длительным болевым синдромом и высокой коморбидностью. В связи с этим ОА требует тщательного наблюдения и раннего назначения терапии [5]. Наличие коморбидных состояний у пациентов с ОА, среди которых самыми частыми являются сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь, оказывает значительное влияние на прогрессирование ОА, а также осложняет выбор схемы терапии для купирования болевого синдрома [6].

Из-за огромной распространенности ОА терапия, реабилитация и социальная поддержка таких пациентов превратились в одну из наиболее важных и актуальных проблем современной медицины. Несмотря на это, до сих пор нет общепризнанного лечения этого заболевания. Основными целями терапии ОА являются: уменьшение боли, сохранение или улучшение функции суставов,

предотвращение нарастания функциональной недостаточности, улучшение качества жизни пациентов, предупреждение и сокращение нежелательных явлений от фармакотерапии.

В настоящий момент в национальных и международных клинических рекомендациях таких организаций, как Международное общество по изучению остеоартрита [8], Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (ESCEO) [9, 10], Европейская антиревматическая лига [11] и Американский колледж ревматологии (ACR) [12] зачастую реализованы разные подходы к консервативному и хирургическому лечению ОА.

Согласно этим нормативным документам консервативное лечение должно включать модификацию физической активности, коррекцию массы тела, использование ортезов, кинезиотейпирование, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), препараты замедленного действия (SYSADOA).

Внутрисуставное введение глюкокортикоидов в случае гонартроза ESCEO считает условно рекомендуемым, а ACR — настоятельно рекомендует.

Расхождение в рекомендациях ACR и ESCEO касается внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты. ESCEO указывает, что применение инъекционных форм гиалуроновой кислоты может стать хорошей альтернативой НПВП при ОА коленного сустава, особенно у пожилых пациентов. Эксперты ACR считают, что эффекты инъекций гиалуроновой кислоты идентичны с интраартикулярными инъекциями физиологического раствора (эффе́ктом пла́чебо) [12].

Существуют патогенетические основы для внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты (ГНК) пациентам с ОА коленного сустава.

ГНК синтезируется различными клетками человеческого организма и входит в состав экстрацеллюлярного матрикса, выполняя функцию естественного амортизатора и лубриканта, компенсируя механический стресс и обеспечивая скольжение [13]. ГНК составляет основу синовиальной жидкости и суставного хряща, обеспечивает их взаимосвязь, упругость и устойчивость к нагрузкам [14]. Изменение структуры ГНК связано с ее недостаточным синтезом из-за снижения количества и метаболической активности хондроцитов, а также с быстрым разрушением на фоне хронического катаболического воспаления, что определяется активацией агрессивных ферментов, таких как матричные металлопротеиназы и гиалуронидазы.

ГНК является важным регулятором анаболических и иммунных процессов из-за связи с рецепторами хондроцитов, фибробластов и макрофагальных клеток. Она взаимодействует с рядом клеточных рецепторов, таких как гиаладгерин, CD44 (рецептор на поверхности хондроцитов и синовиальных фибробластов), toll-подобные рецепторы клеток воспалительного ответа 2 и 4, а также

молекулы адгезии, расположенные на поверхности клеток синовиоцитов [15]. В итоге ГНК предотвращает активацию рецептора интерлейкина-1 β , что опосредованно сокращает образование ядерного фактора каппа-би и продукцию фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов-17 и -6, индуцируемой формы окиси азота, а также экспрессию циклооксигеназы 2 и уменьшает активацию протеолитических ферментов ADAMTS4/5 и матричной металлопротеиназы-1, -2, -3, -8, -9 и -13 [16, 17].

Следствием этих событий становится стимуляция синтеза структурных элементов белково-полисахаридного комплекса экстрацеллюлярного матрикса, замедление хемотаксиса иммунокомпетентных клеток и снижение продукции провоспалительных субстанций, ускорение созревания хондроцитов и подавление дифференциации остеокластов [18]. Применяемые препараты ГНК различаются наличием в их молекулах поперечных связей, концентрацией, вязкостью, объемом вводимого препарата, режимом дозирования, комбинациями с другими активными веществами [19].

Механизм действия ГНК во многом зависит от молекулярной массы. Так, эффект низко- и среднемолекулярных препаратов ГНК опосредуется их взаимодействием с CD44-рецепторами, стимуляцией выработки эндогенной высокомолекулярной ГНК и, как следствие, — улучшением механических свойств синовиальной жидкости [20]. С увеличением молекулярной массы препаратов ГНК снижается их способность к взаимодействию с CD44-рецепторами, улучшается «скольжение» суставных поверхностей, а также уменьшается концентрация провоспалительных медиаторов и улучшается синтез протеогликанов [21].

Концепция «поддержки вязкости» (viscosupplementation) стала первым объяснением эффекта препаратов ГНК при ОА. Попадая в сустав, ГНК подвергается биodeградации, темпы которой зависят от размера молекулы и наличия химических «сшивок» между цепочками полимера. Период «полужизни» низкомолекулярной ГНК исчисляется несколькими днями (максимум 4 нед. для полностью синтетических Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid), но эффект ГНК не прекращается после этого срока, напротив, он нарастает и сохраняется длительно — до 6–12 мес. [22]. По данным метаанализа N. Bellamy и соавт., после курсового лечения ГНК уменьшение боли составило 28–54 %, а улучшение функции суставов — 9–32 %. То есть симптоматический эффект курсовой терапии ГНК сопоставим с длительным применением стандартных доз НПВП [23]. Серия инъекций ГНК обеспечивает снижение боли в среднем на 40–50 % по сравнению с исходным уровнем [24]. В 10 метаанализах сравнили действие ГНК и плацебо: в 5 из них было подтверждено позитивное влияние данного вида терапии на боль, в 4 — на функцию. Было также показано, что эффективность сохранялась до 26 нед. после курса терапии. Выявленный феномен подтверждает целесообразность использования этого средства в реальной практике [25].

Возможные положительные эффекты связаны с воздействием не только на хондроцит, но и на синовиальную оболочку, что подтверждено в исследовании I. Pasquali Ronchetti и соавт., которые сравнивали эффект от 5 еженедельных внутрисуставных инъекций ГНК и 3 инъекций метилпреднизолона у 99 больных ОА. Через 6 мес. после завершения курса лечения была проведена артроскопическая биопсия синовиальной оболочки, показавшая уменьшение локального воспаления в обеих группах, а в группе ГНК еще наблюдали значимое снижение дезорганизации синовиоцитов и подавление неоангиогенеза [26].

Цель исследования — оценить эффективность, переносимость и безопасность внутрисуставного введения ГНК (препарата Ревиск) у пациентов с первичным ОА коленных суставов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Неинтервенционное наблюдательное исследование 30 пациентов (26 женщин и 4 мужчин) в возрасте 45–75 лет с диагностированным ОА коленных суставов II или III стадии проведено на базе ревматологического отделения клиники им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова в 2022 г.

Критерии включения: подтвержденный согласно критериям Американской коллегии ревматологов [27] диагноз «первичный тибioфemorальный ОА» у мужчин и женщин в возрасте 45–70 лет, выраженность боли при ходьбе не менее 40 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), II или III рентгенологическая стадия ОА по классификации Kellgren – Lawrence, потребность в приеме НПВП длительно — не менее 30 дней за предшествующие 3 мес. и подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: диагноз «вторичный ОА», терапия другими симптоматическими средствами и препаратами с медленным развитием эффекта за последние 6 мес., внутрисуставное введение иных препаратов за 6 нед. до включения в исследование, а также хондрокальциноз, асептический некроз мыщелков бедренных и большеберцовых костей, оперативное вмешательство на коленном суставе, в анамнезе указания на повышенную чувствительность к ГНК и тяжелые сопутствующие заболевания, включая системные ревматические заболевания.

Было разрешено использование НПВП, принимаемых на момент включения в исследование в стабильных дозировках. Не допускали другие внутрисуставные инъекции, включая глюкокортикоиды и иные препараты ГНК, а также физиотерапевтические процедуры.

Методы обследования включали физикальный осмотр, измерение индекса массы тела, заполнение опросника ВАШ боли, определение суммарного индекса WOMAC (в миллиметрах) и функционального индекса Лекена, тест с оценкой пациентом выраженности боли в покое и движении по ВАШ от 0 до 100 мм, время ходьбы по лестнице

на 10 ступеней (в секундах), время ходьбы по прямой на расстояние 30 м (в секундах), а также исследование общеклинического анализа крови, уровня С-реактивного белка, рентгенографию или магнитно-резонансную томографию.

В качестве показателей эффективности использована динамика индекса WOMAC и отдельных его параметров: суммарный показатель боли (при ходьбе по ровной поверхности, при спуске/подъеме по лестнице), скованности и функциональной недостаточности. Пациенты оценили потребность в НПВП на протяжении исследования и общий эффект по его завершении.

Изучены такие показатели безопасности, как частота и характер нежелательных лекарственных реакций и их связь с исследуемой терапией.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы SPSS 16.0. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения.

Клинические характеристики больных

В исследование включены 26 (86,6 %) женщин, 4 (13,4 %) мужчины. Возраст составил $55,6 \pm 5,2$ года. Длительность заболевания колебалась от 5 мес. до 14 лет ($7,8 \pm 2,1$), средняя длительность обострения с необходимостью приема НПВП составила $3,6 \pm 1,65$ нед.

Наиболее многочисленной была группа больных с установленной III рентгенологической стадией ОА (по классификации Kellgren – Lawrence) — 20 (66,6 %) человек, у 10 (33,4 %) была II рентгенологическая стадия. У всех пациентов отмечено поражение обоих коленных суставов.

Средний индекс массы тела составил $29,4 \pm 4,1$ кг/м², ожирение I степени выявлено у 12 (40 %), избыточная масса тела — у 11 (36,6 %), у 5 (16,6 %) человек наблюдали нормальную массу тела, у 2 (6,6 %) — ожирение II степени.

До начала курса лечения пациенты жаловались на боли механического характера (стартовую, при ходьбе и статической нагрузке), ограничение объема активных и пассивных движений в коленных суставах. Больные принимали НПВП в стандартных дозировках без существенного эффекта.

Курс лечения состоял из 3 инъекций ГнК (Ревиск) по 2 мл раствора с интервалом в неделю в оба коленных сустава. Сопутствующая терапия НПВП сохранялась в дозах эквивалентных на момент включения в исследование. Инъекции выполняли врачи, имеющие специальную подготовку, в помещении, оборудованном для внутрисуставного введения препарата с соблюдением всех правил асептики. Во время процедуры пациенты не испытывали боли в месте введения препарата и распираания в коленных суставах.

По окончании процедуры пациентам рекомендовали ограничение физических нагрузок в течение суток.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нежелательных реакций во время терапии не выявлено. Все 30 больных полностью завершили исследование, комплаентность составила 100 %.

Через 3 мес. после начала терапии препаратом Ревиск отмечено улучшение суставного синдрома у всех включенных больных, что показано по результатам динамики индекса ВАШ боли в покое и при движении, а также индекса WOMAC в целом, боли, скованности и функциональной недостаточности.

Индекс ВАШ боли при движении до начала терапии снизился с $39,6 \pm 7,6$ мм до $28,6 \pm 5,2$ мм, индекс ВАШ боли в покое снизился с $13,4,8 \pm 5,7$ мм до $4 \pm 3,2$ мм, у 8 пациентов боль в покое купировалась полностью, что привело к отмене приема НПВП.

Индекс WOMAC до начала терапии составил $42,3 \pm 7,8$, а через 3 мес. терапии — $25,8 \pm 6,6$, улучшения составили $16,4 \pm 3,2$ баллов.

По окончании лечения у всех пациентов отмечены значительное облегчение движений в суставе, отсутствие синовита, утренней скованности и болезненности в крупных суставах, подвергнутых лечению. Динамика клинических показателей представлена в таблице.

На фоне терапии Ревиском выявлено статистически значимое уменьшение боли в суставах. Положительная динамика начиналась спустя неделю после первой инъекции и достигала клинической значимости к 90-му дню курсового лечения: снижения боли при движении на 11 мм и боли в покое — на 9,4 мм.

Таблица. Динамика клинических показателей

Table. Dynamics of clinical parameters

Показатель	День 0	День 21	День 90	t-критерий	Статистическая значимость
Индекс визуально-аналоговой шкалы боли при движении, мм	$39,6 \pm 7,6$	$34,8 \pm 6,9$	$28,6 \pm 5,2$	14	$p < 0,01$
Индекс визуально-аналоговой шкалы боли в покое, мм	$13,4,8 \pm 5,7$	$7,1 \pm 3,5$	$4 \pm 3,2$	17,9	$p < 0,01$
Индекс WOMAC, баллы	$42,3 \pm 7,8$	$33,5 \pm 3,5$	$25,8 \pm 6,6$	27,9	$p < 0,01$
Время ходьбы по прямой 30 м, с	$63,8 \pm 7,6$	$61,5 \pm 7,9$	$57,7 \pm 7,9$	17,9	$p < 0,01$
Время ходьбы по лестнице, с	$23,9 \pm 2,1$	—	$21,8 \pm 2,21$	15	$p < 0,01$

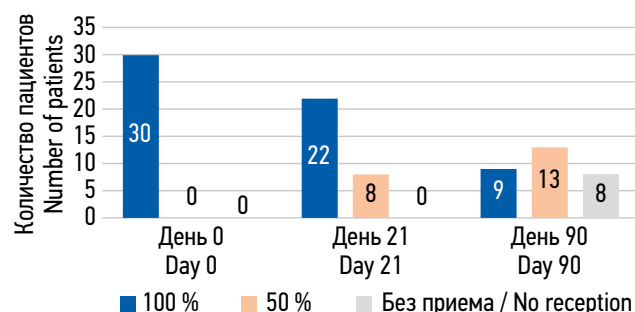


Рис. 1. Динамика приема нестероидных противовоспалительных препаратов

Fig. 1. Dynamics of non-steroidal anti-inflammatory drugs intake

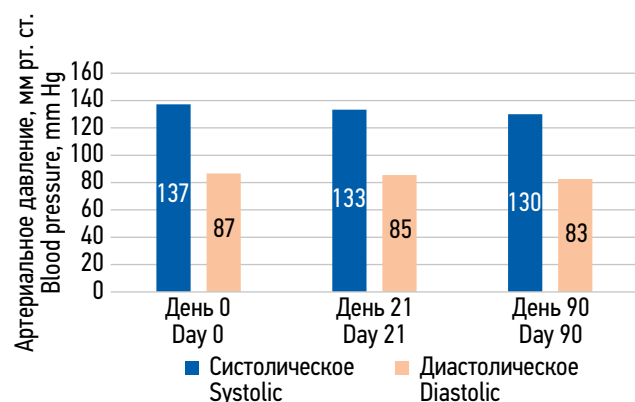


Рис. 2. Динамика систолического и диастолического артериального давления по результатам разовых измерений на визитах

Fig. 2. Dynamics of systolic and diastolic blood pressure based according to the results of single measurements at appointments

Полностью прекратили прием НПВП 8 пациентов (26 %), уменьшили дозу препарата в два раза или стали принимать НПВП не чаще одного раза в три дня — 43 %. Сохранялась потребность в приеме НПВС у 31 % лиц (рис. 1).

В ходе лечения у 3 пациентов отмечали артралгии после инъекции, самостоятельно купированные в течение 2 сут после первой инъекции. Последующие инъекции усиления болевого синдрома не вызывали.

На фоне лечения у больных не наблюдали повышения артериального давления, а у пациентов, отменивших НПВП, отмечали снижение систолического артериального давления на 7 ± 3 мм рт. ст., а диастолического артериального давления на 4 ± 1 мм рт. ст. (по результатам разовых измерений артериального давления во время контрольных визитов) (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования внутрисуставного введения ГНК Ревиск пациентам с ОА II и III стадий не выявлено значимых системных или локальных осложнений, наличие артралгии у 3 пациентов было клинически не значимым. В целом переносимость препарата была хорошей, удалось

достигнуть статистически значимого снижения показателей ВАШ боли при движении и в покое, и индекса WOMAC. У пациентов улучшились функциональные возможности по результатам ходьбы по прямой поверхности и лестнице. Кроме этого 8 пациентов прекратили прием НПВП, что хорошо характеризует симптоматический эффект препарата Ревиск.

В свою очередь уменьшение приема НПВП приводило к снижению рисков осложнений и коморбидных состояний, в частности, у пациентов, отменивших прием НПВП, отмечалось уменьшение уровня систолического и диастолического артериального давления.

Развитие клинического эффекта начиналось с 21-го дня и продолжалось после прекращения введения препарата с максимальными изменениями на 90-й день от начала терапии.

Применение препарата Ревиск у пациентов с ОА является патогенетически обоснованным, безопасным, кроме того, его симптоматический эффект дает ряд преимуществ при терапии ко- и мультиморбидных пациентов.

Таким образом, внутрисуставное введение препарата Ревиск уменьшает боль в суставах и скованность, улучшает функцию суставов, снижает суточную потребность в НПВП, обладает высокой безопасностью, а эффект от терапии развивается в течение 3 мес.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом: В.И. Мазуров, М.С. Шостак — концепция и дизайн исследования, написание текста; М.С. Шостак, Я.А. Лейнemann, Е.А. Трофимов — проведение исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста, обзор литературы.

Благодарности. Авторы выражают свою признательность компании ООО «ЭлСиМед» (Россия) за предоставленный препарат для лечения пациентов «Ревиск» (Revisk), в реестре медицинских изделий Росздравнадзора № РЗН2017/6636 от 26.12.2017.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. The study had no external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions. All the authors confirm the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria (all the authors

have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

The greatest contribution is distributed as follows: *V.I. Mazurov, M.S. Shostak* — study design; *M.S. Shostak, I.A. Leineman*,

E.A. Trofimov — conducting experiments, data analysis, writing the text, literature review.

Acknowledgements. The authors thank “EISiMed” LLC Russia for the provided drug for the patients “Revisk”, in the register of large products of Roszdravnadzor No. P3H2017/6636 dated 26.12.2017.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ли́ла А.М., Алексе́ева Л.И., Тельше́в К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита // Современная ревматология. 2019. Т. 13, № 2. С. 4–8. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8
2. Алексе́ева Л.И., Таскина Е.А., Каше́варова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение // Современная ревматология. 2019. Т. 13, № 2. С. 9–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
3. Peat G., McCarney R., Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care // *Ann. Rheum. Dis.* 2001. Vol. 60, No. 2. P. 91–97. DOI: 10.1136/ard.60.2.91
4. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46, № 1. С. 32–39. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39
5. Ли́ла А.М., Алексе́ева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций // РМЖ. Медицинское обозрение. 2019. Т. 3, № 11–2. С. 48–52.
6. Alvarez C., Cleveland R.J., Schwartz T.A. et al. Comorbid conditions and the transition among states of hip osteoarthritis and symptoms in a community-based study: a multi-state time-to-event model approach // *Arthritis Res. Ther.* 2020. Vol. 22, No. 1. P. 12. DOI: 10.1186/s13075-020-2101-x
7. Leyland K.M., Gates L.S., Sanchez-Santos M.T. et al. Knee osteoarthritis and time-to all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data // *Aging Clin. Exp. Res.* 2021. Vol. 33, No. 3. P. 529–545. DOI: 10.1007/s40520-020-01762-2
8. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2019. Vol. 27, No. 11. P. 1578–1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011
9. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш. 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. Т. 54, № 6. С. 641–653. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-641-653
10. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. 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. Vol. 49, No. 3. P. 337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
11. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78, No. 1. P. 16–24. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213826
12. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2020. Vol. 72, No. 2. P. 149–162. DOI: 10.1002/acr.24131
13. Vincent P. Intra-articular hyaluronic acid in knee osteoarthritis: clinical data for a product family (ARTHRUM), with comparative meta-analyses // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2021. Vol. 95. P. 100637. DOI: 10.1016/j.curtheres.2021.100637
14. Maheu E., Bannuru R.R., Herrero-Beaumont G. et al. 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. Vol. 48, No. 4. P. 563–572. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.06.002
15. Goueffick Y., Guilluy C., Guerin P. et al. Hyaluronan induces vascular smooth muscle cell migration through RHAMM-mediated PI3K-dependent Rac activation // *Cardiovasc Res.* 2006. Vol. 72. P. 339–348. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.07.017
16. Lee C.H., Chiang C.F., Kuo F.C. et al. High-Molecular-Weight Hyaluronic Acid Inhibits IL-1 β -Induced Synovial Inflammation and Macrophage Polarization through the GRP78-NF- κ B Signaling Pathway // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, No. 21. P. 11917. DOI: 10.3390/ijms222111917
17. Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. P. 175–184. DOI: 10.1172/JCI29881
18. Pelletier J.P., Raynaud J.P., Abram F. et al. Exploring determinants predicting response to intra-articular hyaluronic acid treatment in symptomatic knee osteoarthritis: 9-year follow-up data from the Osteoarthritis Initiative // *Arthritis Res. Ther.* 2018. Vol. 20, No. 1. P. 40. DOI: 10.1186/s13075-018-1538
19. 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. Т. 12, № 3. С. 40–52. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-40-52
20. Петухов А.И., Корнилов Н.Н., Куляба Т.А. Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты для лечения гонартроза с позиций доказательной медицины // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56, № 2. С. 239–248. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-239-248
21. Гиалуронан в артрологии. Комплексы гиалуроновой кислоты с низкомолекулярными биорегуляторами — новая страница в лечении суставных патологий / под ред. В.Н. Хабарова. Москва: Адвансед солюшнз, 2014. 208 с.
22. Campo G.M., Avenoso A., Nastasi G. et al. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression // *Biochim. Biophys. Acta.* 2011. Vol. 1812, No. 9. P. 1170–1181. DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.06.006
23. Bellamy N., Campbell J., Robinson V. et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. No. 2. P. CD00532. DOI: 10.1002/14651858
24. Altman R.D., Manjoo A., Fierlinger A. et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a sys-

tematic review // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2015. Vol. 16. P. 321. DOI: 10.1186/s12891-015-0775-z

25. Colen S., van den Bekerom M.P., Mulier M., Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products // *BioDrugs.* 2012. Vol. 26, No. 4. P. 257–268. DOI: 10.2165/11632580-000000000-00000

26. Campbell K.A., Erickson B.J., Saltzman B.M. 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. Vol. 31, No. 10. P. 2036–2045.e14. DOI: 10.1016/j.arthro.2015.03.030

27. Pasquali Ronchetti I., Guerra D., Taparelli F. et al. Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) in osteoarthritis // *Rheumatology (Oxford).* 2001. Vol. 40, No. 2. P. 158–169. DOI: 10.1093/rheumatology/40.2.158

28. Ревматология. Клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. 2-е изд. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2010.

REFERENCES

1. Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(2):4–8. (In Russ.) DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8

2. Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(2):9–21. (In Russ.) DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21

3. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(2):91–97. DOI: 10.1136/ard.60.2.91

4. Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1):32–39. (In Russ.) DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39

5. Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *Russian Medical Inquiry.* 2019;3(11–2):48–52. (In Russ.)

6. Alvarez C, Cleveland RJ, Schwartz TA, et al. Comorbid conditions and the transition among states of hip osteoarthritis and symptoms in a community-based study: a multi-state time-to-event model approach. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):12. DOI: 10.1186/s13075-020-2101-x

7. Leyland KM, Gates LS, Sanchez-Santos MT, et al. Knee osteoarthritis and time-to all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(3):529–545. DOI: 10.1007/s40520-020-01762-2

8. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARS guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578–1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011

9. 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 consensus statement of leading Russian and ESCEO osteoarthritis experts. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(6):641–652. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2016-641-653

10. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, 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. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008

11. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):16–24. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213826

12. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(2):149–162. DOI: 10.1002/acr.24131

13. Vincent P. Intra-articular hyaluronic acid in knee osteoarthritis: clinical data for a product family (ARTHRUM), with comparative meta-analyses. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2021;95:100637. DOI: 10.1016/j.curtheres.2021.100637

14. Maheu E, Bannuru RR, Herrero-Beaumont G, et al. 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. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.06.002

15. Goueffic Y, Guilluy C, Guerin P, et al. Hyaluronan induces vascular smooth muscle cell migration through RHAMM-mediated PI3K-dependent Rac activation. *Cardiovasc Res.* 2006;72:339–348. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.07.017

16. Lee CH, Chiang CF, Kuo FC, et al. High-Molecular-Weight Hyaluronic Acid Inhibits IL-1 β -Induced Synovial Inflammation and Macrophage Polarization through the GRP78-NF- κ B Signaling Pathway. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11917. DOI: 10.3390/ijms222111917

17. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007;117:175–184. DOI: 10.1172/JCI29881

18. Pelletier JP, Raynauld JP, Abram F, et al. Exploring determinants predicting response to intra-articular hyaluronic acid treatment in symptomatic knee osteoarthritis: 9-year follow-up data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):40. DOI: 10.1186/s13075-018-1538

19. Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirdzhanova VN, Filatova ES. Hyaluronic acid preparations in the treatment of osteoarthritis: is it clear to us? *Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(3):40–52. (In Russ.) DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-40-52

20. Petukhov AI, Kornilov NN, Kulyaba TA. Injectable hyaluronic acid drugs for the treatment of knee osteoarthritis in the context of evidence-based medicine. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(2):239–248. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2018-239-248

21. Gialuronan v artrologii. Kompleksy gialuronovoi kisloty s nizko-molekulyarnymi bioregulyatorami — novaya stranitsa v lechenii sustavnykh patologii. Ed. by V.N. Khabarov. Moscow: Advansed solyushnz; 2014. 208 p. (In Russ.)

22. Campo GM, Avenoso A, Nastasi G, et al. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812(9):1170–1181. DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.06.006

23. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD00532. DOI: 10.1002/14651858
24. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:321. DOI: 10.1186/s12891-015-0775-z
25. Colen S, van den Bekerom MP, Mulier M, Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *BioDrugs*. 2012;26(4):257–268. DOI: 10.2165/11632580-000000000-00000
26. 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):2036–2045.e14. DOI: 10.1016/j.arthro.2015.03.030
27. Pasquali Ronchetti I, Guerra D, Taparelli F, et al. Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(2):158–169. DOI: 10.1093/rheumatology/40.2.158
28. *Ревматология. Клинические рекомендации*. Ed. by E.L. Nasonov. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

*** Михаил Степанович Шостак**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная д. 41;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5449-7372>;
eLibrary SPIN: 3438-1747;
email: shastik2004@mail.ru

Яна Андреевна Лейнеман, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2538-8112>;
eLibrary SPIN: 4832-4133;
email: leika15@yandex.ru

Евгений Александрович Трофимов, д-р мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3236-4485>;
Scopus Author ID: 57082588900;
eLibrary SPIN: 4358-1663;
email: evgeniy.trofimov@szgmu.ru

Вадим Иванович Мазуров, д-р мед. наук, профессор,
академик РАН, засл. деят. науки РФ;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>;
Scopus Author ID: 16936315400; ResearcherID: J-9643-2014;
eLibrary SPIN: 6823-5482; e-mail: rectorat@szgmu.ru

AUTHORS INFO

*** Mikhail S. Shostak**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5449-7372>;
eLibrary SPIN: 3438-1747;
email: shastik2004@mail.ru

Iana A. Leineman, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2538-8112>;
eLibrary SPIN: 4832-4133;
email: leika15@yandex.ru

Evgeniy A. Trofimov, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3236-4485>;
Scopus Author ID: 57082588900;
eLibrary SPIN: 4358-1663;
email: evgeniy.trofimov@szgmu.ru

Vadim I. Mazurov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Academician of the RAS, Honoured Science Worker;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>;
Scopus Author ID: 16936315400; ResearcherID: J-9643-2014;
eLibrary SPIN: 6823-5482; e-mail: rectorat@szgmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author