

© М.А. Страхов, А.В. Скороглядов, 2013

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СРЕДСТВ, ЗАМЕЩАЮЩИХ СИНОВИАЛЬНУЮ ЖИДКОСТЬ, НА ОСНОВЕ СВЯЗАННОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМАМИ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

М.А. Страхов, А.В. Скороглядов

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, Москва, РФ

---

*В настоящее время считается, что гиалуроновая кислота (ГК) оказывает противовоспалительное, дезинфицирующее и ранозаживляющее действие; принимает участие в регенерации эпителия, предотвращает образование грануляций, спаек, рубцов, снижает отечность, уменьшает кожный зуд, нормализует кровообращение, способствует рубцеванию трофических язв, в синовиальной жидкости обеспечивает смазочный эффект и поглощение ударных импульсов. Проведенный анализ литературы по роли и свойствам ГК, использованию средств, замещающих синовиальную жидкость, на ее основе свидетельствует о важной роли этого вида терапии в купировании суставного и околосуставного болевого синдрома, высокой эффективности в комплексном лечении остеоартрита. Полученные в последнее время данные позволили лучше понять механизмы метаболизма ГК и определить преимущества использования препаратов ГК в зависимости от особенностей производства, молекулярной массы и других фармакологических и фармакодинамических свойств.*

**Ключевые слова:** гиалуроновая кислота, синовиальная жидкость, остеоартрит коленного сустава, внутрисуставные инъекции, синвиск.

### *Modern Tendencies of Synovial Fluid Substituting Drugs Based on Bound Hyaluronic Acid Use in Treatment of Patients with Loco-Motor System Pathology and Injuries*

M.A. Strakhov, A.V. Skoroglyadov

*Analysis of literature on hyaluronic acid role and properties as well as on the use of synovial fluid substituting drugs based on bound hyaluronic acid (HA) shows the significance of this type of therapy for the arrest of articular and periarticular pain syndrome, and high efficacy in complex treatment of osteoarthritis. Recent data enabled to understand better the mechanisms of HA metabolism and to determine the advantages HA drugs use depending on the production technology, molecular weight and other pharmacodynamics properties.*

**Key words:** hyaluronic acid, synovial fluid, knee joint osteoarthritis, intra-articular injections, synvisk.

---

Болевой синдром суставной локализации является одним из самых частых проявлений остеоартрита (ОА), в том числе у пациентов молодого возраста, испытывающих повышенные физические нагрузки и занимающихся профессиональным спортом. Хронические травмы, воспалительный процесс с болевым синдромом часто являются причиной нарушения работоспособности и снижения качества жизни пациентов [1, 2].

При лечении болевого синдрома при ОА используют как оперативные, так и консервативные методы. Хирургические методы включают в себя полное и неполное эндопротезирование сустава, корригирующие остеотомии, атроскопию и лаваж сустава. Консервативные методы представлены пероральной терапией, внутрисуставными инъекциями лекарственных средств, физио- и бальнеотерапией.

Наиболее часто у пациентов с ОА используют нестероидные противовоспалительные препараты

(НПВП), блокирующие передачу болевого импульса за счет действия на синтез простагландинов или интерлейкинов [3]. Также широкое применение нашли хондропротективные препараты, парацетамол, в редких случаях опиоиды. Для внутрисуставного введения традиционно используют кортикостероиды и препараты гиалуроновой кислоты (ГК). Первые, помимо обезболивающего и выраженного противовоспалительного эффекта, способны обуславливать прогрессирование дегенеративно-дистрофического процесса в суставе, поэтому все более востребованными становятся препараты ГК, которые, помимо противовоспалительного и обезболивающего действия, обладают структурно-модифицирующим эффектом и позволяют отодвигать сроки эндопротезирования.

Гиалуроновая кислота определяет вязко-эластические свойства синовиальной жидкости, которая выполняет функции смазочного и «амортиза-

тора». При этом поддержание оптимальных концентраций ГК в синовиальной жидкости предотвращает потерю протеогликанов суставным матриксом, а также инвазию активированных макрофагов в полость сустава. **Установлено, что при острых и хронических воспалительных процессах в суставе размер молекул ГК уменьшается.** Так, согласно данным [4, 5], в синовиальной жидкости больных гоноартрозом концентрация ГК, гликозаминогликанов и кератансульфата ниже, чем у здоровых людей. Кроме того, в экспериментах на животных было продемонстрировано, что провоспалительные цитокины, в частности ИЛ-1 и ФНО $\alpha$ , стимулируют экспрессию гиалуронатсинтетазы, приводящей к фрагментации ГК и прогрессированию деструктивных изменений хряща.

Молекула ГК — это линейный гетерополисахарид, состоящий из регулярно чередующихся остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина. Гиалуроновая кислота может существовать в тканях в самых различных трехмерных вариантах — вытянутые цепи, расслабленные спирали, конденсированные стержневидные структуры, спирали типа «ожерелье перламутра», «скрепки». Эти цепочки связываются еще и в фибриллы, сети или стопки. Стабилизация таких цепей идет за счет термодинамических сил, растворителей и различных солей. Макромолекула ГК в растворе с большим разведением ведет себя как независимое тело, а в растворах с высокой концентрацией образует сетчатую структуру. Учитывая большую длину молекулы, в растворах она существует в свернутом состоянии, в виде клубков, и за счет своих химических свойств и ячеистой структуры удерживает воду.

Гиалуроновая кислота синтезируется гиалуронатсинтетазой, связанной с цитоплазматической мембраной клетки, и по мере увеличения цепи выводится через мембрану за пределы клетки в межклеточный матрикс. Гиалуронатсинтаза представлена тремя формами, синтезирующими ГК различной молекулярной массы — от 100 000 до 10 000 000 Да. В результате в межклеточном матриксе формируется гелевая среда, удерживающая воду внутри клубков молекул ГК, что определяет физическое свойство этого компонента матрикса как сопротивление сжатию, тогда как другой компонент матрикса — коллагеновые волокна, наоборот, препятствуют расширению. **При увеличении молекулярной массы ГК в синовиальной жидкости и в гиалиновом хряще продолжительность катаболизма ГК увеличивается** [6].

При производстве средств, замещающих синовиальную жидкость, используют две основные технологии. Первая — путем получения ГК из животных тканей, имеющих большие концентрации полисахарида. С этой целью используют гребни половозрелых петухов и кур и пуповину. Второй путь получения ГК — бактериальная ферментация. Некоторые штаммы *Streptococcus* и *Pasteurella* при культивировании образуют оболочку, состоящую из ГК [1].

Доля бактериальных препаратов на рынке выше, так как при переработке 1 л бактериального сырья выход ГК составляет 5–6 г, а при переработке 1 кг

животного сырья выход колеблется от 0,5 до 6 г.

Поперечные шивки молекул ГК обеспечиваются двумя механизмами: физическим, за счет электростатического взаимодействия, и химическим, за счет образования ковалентных связей. Так как химическая стабилизация более устойчива к перепадам температуры, она является предпочтительной [6].

Существует несколько методов стабилизации ГК [6]: с использованием карбодиамидов, альдегидов (этот метод сшивания обеспечивает создание объемной сетки, которая может выступать как объемный тканевой каркас), дивинилсульфона, ионов поливалентных металлов; фотосшивание ультрафиолетовым излучением [7] (используется в костно-хрящевых замещающих биоимплантатах); твердофазное сшивание (высокое давление и сдвиговое напряжение, изученное Нобелевским лауреатом Р. Bridgmen [7]).

Примеси белков в средствах, замещающих синовиальную жидкость, — основные аллергены. **Степень иммуногенности примесных белков может быть выше в ГК бактериального происхождения, несмотря на то, что их содержание (концентрация) может быть ниже.** Это напрямую связано с патогенностью для человека микроорганизмов, участвующих в процессе бактериальной ферментации [6].

Аллергеном также могут выступать примеси нуклеиновых кислот ДНК и РНК. Особенно если учесть, что для синтеза ГК все чаще используются генмодифицированные бактерии. В животной ГК могут сохраняться примеси (около 0,07%) сульфатированных мукополисахаридов, однако это естественные для человека вещества, которые также в свою очередь способствуют регрессу воспаления [6].

**Большинство микроорганизмов, синтезирующих ГК, являются патогенными для человека. В связи с этим с позиции токсикологии препараты из животных тканей более предпочтительны для медицинского использования** [6].

В настоящее время считается, что ГК оказывает противовоспалительное, дезинфицирующее и ранозаживляющее действие [1]. Кроме того, принимает участие в регенерации эпителия, предотвращает образование грануляций, спаек, рубцов, снижает отечность, уменьшает кожный зуд, нормализует кровообращение, способствует рубцеванию трофических язв, в синовиальной жидкости обеспечивает смазочный эффект и поглощение ударных импульсов [8]. Так как ГК является основным компонентом межклеточного матрикса, она замедляет или ускоряет деление клеток, отвечает за их миграцию, участвует в переключении генов; принимает участие в оплодотворении, эмбриогенезе, ангиогенезе, воспалении, регенерации, опухолевом росте, процессах клеточной и тканевой адаптации.

Введение в пораженный сустав экзогенного гиалуроната может способствовать повышению синтеза эндогенной ГК, что было установлено в опытах по культивированию синовиальных фибробластов, полученных от больных остеоартрозом коленных суставов. Вновь синтезируемая ГК в синовиальной жидкости связывается с хондроцитами посредством CD44-подобных рецепторов. При подавлении экспрессии CD44 наблюдается снижение концентрации

протеогликанов в хряще, в то время как стимуляция этого процесса вызывает увеличение пролиферативной активности хондроцитов.

Клиническая эффективность внутрисуставного введения ГК при гонартрозе продемонстрирована в многоцентровых контролируемых исследованиях. В частности, было показано, что при внутрисуставном введении ГК с молекулярной массой 6 млн Да больные гонартрозом отмечали значительное уменьшение болей в коленном суставе, при этом положительный эффект сохранялся более 6 мес. По данным [9], клиническая эффективность внутрисуставных инъекций ГК коррелировала с тяжестью структурных изменений при ОА коленных суставов: более высокая наблюдалась у больных с меньшей тяжестью поражения, низкая — у пациентов с наличием суставного выпота на момент включения в исследование.

Ряд авторов [10], оценивавших артроскопическую картину коленного сустава до и через 1 год после начала терапии препаратами ГК, отмечали более низкую степень структурных повреждений суставного хряща по сравнению с контрольной группой; в ходе лечения у пациентов отмечено повышение качества жизни и снижение потребности в НПВП. На фоне применения ГК было продемонстрировано снижение потребности во внутрисуставных инъекциях кортикостероидов в течение одного года наблюдения [11]. С учетом того что даже высокомолекулярный экзогенный гиалуронат определяется в синовиальной жидкости не более 10 сут, вероятно, существуют какие-то физиологические механизмы, обеспечивающие длительный эффект после инъекций препаратов ГК. При этом именно продолжительность достигнутого клинического эффекта предполагает более глубокое, структурное, а не только lubricantное воздействие ГК на суставной хрящ. Установлена прямая зависимость действия от молекулярной массы ГК: чем она выше, тем больше и лучше выражен клинический эффект [6].

Механизмы, обеспечивающие уменьшение боли в пораженном суставе после введения ГК, также окончательно не установлены. Согласно мнению [12], это может быть связано с воздействием ГК на чувствительные нервные окончания — антиноцицептивным эффектом, обусловленным подавлением синтеза простагландина Е<sub>2</sub> и брадикинина. Одним из возможных механизмов обезболивающего эффекта ГК является прямое или опосредованное воздействие ГК на субстанцию Р (семейство нейрокининовых пептидов), с которой связывают развитие боли [10].

Побочные явления при внутрисуставном введении препаратов ГК развиваются редко — в среднем у 1–13% пациентов и носят, как правило, локальный характер. Чаще всего отмечают возникновение боли в месте инъекции. Любые внутрисуставные инъекции могут сопровождаться воспалительным ответом, однако в литературе описаны случаи развития клинически обособленной реакции, известной под названием спонтанной острой воспалительной реакции (Spontaneous Acute Inflammatory Reaction — SAIR), на фоне внутрисуставного введения препаратов ГК пациентам с ОА. Пока, впрочем, непонятно, связаны

ли эти псевдосептические реакции напрямую с ГК [13–15].

Важным [9] является техника внутрисуставного введения препарата: при использовании переднего доступа в коленный сустав частота побочных явлений, как правило, выше, чем при введении ГК в сустав боковым доступом. Это можно объяснить тем, что в первом случае препарат иногда вводится не в полость сустава, а параартикулярно [8, 17].

Эффективность применения средств, замещающих синовиальную жидкость, показана в отношении коленного, плечевого, голеностопного, ключично-акромиального, тазобедренного, височно-нижнечелюстного суставов и мелких суставов кисти и запястья. Однако нужно отметить, что, по данным производителей препаратов ГК, имеются ограничения на использование препаратов ГК в том или ином суставе, связанные в основном с небольшим количеством клинических испытаний и соответственно с низким уровнем доказательности исследований. Большинство клинических исследований ограничивается коленным суставом, и хороший лекарственный эффект, полученный для этой локализации, по умолчанию предполагает возможность использования препарата ГК и при поражении других суставов [8, 18].

Разделение препаратов ГК по молекулярной массе (см. таблицу) позволяет более четко формулировать показания к использованию того или иного препарата. На наш взгляд, целесообразным является следующий подход.

Препараты ГК с низкой молекулярной массой довольно хорошо переносятся пациентами при внутрисуставном введении. Низкая молекулярная масса обуславливает быстрое расщепление молекул ГК в суставе и тканях. Данные литературы и собственный опыт авторов [19] дают основания намеренно использовать низкомолекулярные препараты ГК (500–750 кДа) животного происхождения для внесуставных инъекций. Речь идет о таких локализациях, где имеется синовиальная ткань и ГК природно вырабатывается для осуществления метаболических процессов, в частности о синовиальных влагиалищах и синовиальных оболочках сухожилий при хроническом воспалении в этой зоне (тендиниты, теносиновиты, бурситы) [2, 11, 17].

Препараты ГК со средней молекулярной массой представляют самую большую группу. Все они являются продуктами бактериальной ферментации и в большинстве случаев неплохо переносятся пациентами, но так же, как и препараты с низкой молекулярной массой требуют от 3 до 5 инъекций на курс. Отличительной чертой некоторых препаратов из этой группы является возможность их использования для введения в полость сустава сразу после артроскопического вмешательства для скорейшего восстановления внутрисуставного метаболизма.

Препараты ГК с активными сопутствующими добавками составляют отдельную группу, так как наряду с описанными свойствами получают новые качества. Так, маннитол обуславливает дегидратирующий эффект, что может быть полезно у пациентов с внутрисуставным воспалением.

## Основные препараты ГК в зависимости от молекулярной массы, структуры молекул и сопутствующих добавок

| Название препарата                                              | Молекулярная масса                 |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <i>Низкая молекулярная масса</i>                                |                                    |
| Hyalgan Fidia (Гиалган Фидия)                                   | 500 000–730 000                    |
| Suplasyn (Суплазин)/Suplasyn 1-shot (Суплазин 1- Шот)           | 500 000–1 000 000                  |
| <i>Средняя молекулярная масса</i>                               |                                    |
| Jointex (Джойнтекс)/Jointex Starter (Джойнтекс Стартер)         | 800 000–1 200 000                  |
| Intragel (Интрагель)                                            | 800 000–1 200 000                  |
| Fermathron (Ферматрон)/Fermathron Plus (Ферматрон Плюс)         | 1 000 000                          |
| Ortholure (Ортолур)                                             | 1 200 000                          |
| Viscoseal (Вискосил)                                            | 1 200 000                          |
| GO-ON (Гоу-Он)                                                  | 1 400 000                          |
| Ostenil (Остенил)/Ostenil mini (Остенил мини)                   | 1 400 000–1 700 000                |
| Synocrom (Синокром)/Synocrom mini (Синокром мини)               | 1 600 000                          |
| ViscoPlus (ВискоПлюс)                                           | 2 000 000                          |
| Synocrom forte (Синокром Форте)                                 | 2 100 000                          |
| Hyrulan Plus (Гируан Плюс), Hialux (Гиалюкс)                    | 3 000 000                          |
| Гиастат                                                         | 3 000 000                          |
| РусВиск                                                         | 3 500 000                          |
| <i>Высокая молекулярная масса</i>                               |                                    |
| Synvisc (Hylan G-F 20) (Синвиск (Hylan G-F 20))                 | 6 000 000–7 000 000 (cross-linked) |
| <i>Препараты с наличием перекрестных молекул (cross-linked)</i> |                                    |
| Durolane (Дьюралан)/Durolane SJ (Дьюралан Эс Джей)              | 1 000 000 (cross-linked)           |
| Synvisc (Hylan G-F 20)                                          | 6 000 000–7 000 000 (cross-linked) |
| Fermathron S (Ферматрон С)                                      | Нет данных (cross-linked)          |
| <i>Препараты с активными сопутствующими добавками</i>           |                                    |
| Ostenil Plus (Остенил Плюс)                                     | 1 400 000–1 700 000 (маннитол)     |
| Hyalual Artro (Гиалуаль Артро)                                  | 3 000 000 (сукцинат натрия)        |

**Примечание.** В таблицу включены препараты, имеющие или имевшие регистрацию и разрешение к применению в России как лекарственные средства или как препараты медицинского назначения на момент написания статьи. Молекулярная масса указана на основании данных, опубликованных производителем или в научной печати.

**Препараты с высокой молекулярной массой демонстрируют наиболее длительный обезболивающий эффект** [11, 20]; одним из объяснений этого является увеличение периода выведения препарата из сустава [21].

Особую группу составляют препараты ГК с наличием перекрестных молекул (cross-linked). Наличие значительного количества межмолекулярных поперечных связей позволяет добиться более выраженного обезболивающего эффекта за счет улучшения амортизационных свойств синовиальной жидкости. Инновационные технологии, используемые при производстве этой группы препаратов, обеспечили появление уникальных свойств. Большое количество поперечных связей и структура молекул позволяют осуществлять одну инъекцию в сустав. Период полураспада может приближаться к 4-м неделям, что создает предпосылки для длительного катаболизма. Переход от 3–5 инъекций к однократному введению — значимое клиническое преимущество.

Сочетание высокой молекулярной массы и поперечных связей между молекулами ГК определяет выраженную клиническую эффективность. Особенности этой группы препаратов рассмотрим на при-

мере средства, замещающего синовиальную жидкость, Hylan G-F 20 (Синвиск).

**Hylan G-F 20 является продуктом животного происхождения и состоит из двух фракций. Их молекулярная масса составляет 6 млн Да, что очень близко к здоровой синовиальной жидкости. Это позволяет в большей степени восстановить вязко эластичные свойства синовиальной жидкости, улучшить функциональное состояние сустава.** Клинический эффект препарата продемонстрирован в многочисленных клинических исследованиях: обезболивающий эффект от применения hylan G-F 20 был более длительным по сравнению со стандартной терапией НПВП [21] — сохранялся у 28% пациентов против 6% пациентов, которые принимали только НПВП и по сравнению с внутрисуставным введением кортикостероидов [22] — 56% пациентов против 37% пациентов; это действие сохранялось достоверно дольше, а также позволяло отсрочить эндопротезирование пораженного сустава на 3,8 года [23]. Изучение влияния четырех курсов hylan G-F 20 на состояние хряща в коленном суставе выявило благотворное влияние как на объем хряща, так и на количество его дефектов [24]. Ретроспективный анализ приме-

нения данного препарата у пациентов с ОА тазобедренного сустава показал, что 92% пациентов избежали операции к первому году терапии, 79,5% пациентов не были прооперированы ко второму году лечения, 30,8% пациентов — к пятому [25]. Использование hylan G-F 20 для лечения ОА позволило пациентам снизить потребность в других лекарственных средствах [26–29]. **Дизайн исследований, проводимых с hylan G-F 20, подчеркивает высокую степень их достоверности** [24, 30]. Клиническая эффективность препарата подтверждена динамикой лабораторных показателей как *in vitro*, так и *in vivo*. *In vitro* на модели остеоартрита у кроликов было показано не только хондропротективное действие hylan G-F 20, но и уменьшение формирования остеофитов. Также было установлено, что hylan G-F 20 может стимулировать восстановление хряща за счет увеличения Col II и ингибирует IL-1 $\beta$ -опосредованную деградацию матрицы хряща за счет уменьшения активности металлопротеиназы [31]. Хондропротективный эффект hylan G-F 20 подтвержден и динамикой сывороточных уровней Coll2-1 и Coll2-1 NO<sub>2</sub>, являющихся биомаркерами ОА. Трехкратное внутрисуставное введение синвиска по 2 мл приводило к статистически значимому снижению их уровней, при этом их динамика была более выражена у пациентов с III–IV стадией ОА по Келлгрэну, а сывороточный уровень Coll2-1 был прогностическим фактором выраженного ответа на лечение [32].

**Доступность препарата в двух инъекционных формах предоставляет свободу выбора как врачу, так и пациенту.** Возможно как многократное (до 3 раз) введение препарата в сустав (классический синвиск) — по 2 мл с промежутком в одну неделю, так и однократное — 6 мл в одну инъекцию (новая форма синвиск-I) [33]. Однократное введение позволяет уменьшить количество визитов к врачу и снизить риск побочных эффектов внутрисуставного вмешательства.

Проведенный анализ литературы по роли и свойствам ГК, использованию средств, замещающих синовиальную жидкость, на ее основе, свидетельствует о высокой значимости этого сегмента терапии в купировании суставного и околосуставного болевого синдрома, высокой эффективности в комплексном лечении ОА. **Препараты с высокой молекулярной массой демонстрируют наиболее длительный обезболивающий эффект до 8–12 мес и более выраженное улучшение функциональной активности.** Полученные в последнее время данные и наблюдения позволили лучше понять механизмы метаболизма ГК и определить особенности использования препаратов ГК в зависимости от особенностей производства, молекулярной массы и других фармакологических и фармакодинамических свойств.

#### ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Онущенко И. А., Петрова Н. Н., Васильев В. В. и др. Качество жизни больных остеоартрозом. В кн: Материалы Юбилейной конференции, посвященной 15-летию НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН. Волгоград; 2000; 105–6 [Onushchenko I.A., Petrova N.N., Vasil'ev V.V. et al. Life quality of osteoporitic patients. In: Proc. of Jubilee Conf. devoted to 15<sup>th</sup> anniversary of SRI of clinical and experimental

rheumatology RAMSc. Volgograd; 2000: 105–6 (in Russian)].

2. Цапина Т.Н., Эрδες Ш. Ф., Слизкова К.Ш. Качество жизни больных остеоартрозом. Научно-практическая ревматология. 2004; 2: 4 [Tsapina T.N., Erdes Sh.F., Slizkova K.Sh. Quality of life of pts with osteoarthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2004; 2: 4 (in Russian)].
3. Лула А.М. Оптимизация лечения остеоартроза: препараты гиалуроновой кислоты. Consilium Medicum. 2008; 10 (7): 124–7 [Lila A.M. Optimization of osteoarthritis treatment: hyaluronic acid drugs. Consilium medicum. 2008; 10 (7): 124–7 (in Russian)].
4. Gigante A., Callegari L. The Role of intra-articular hyaluronan in the treatment of osteoarthritis. Rheumatol. Int. 2011; 31 (4): 427–44.
5. Belcher C., Yaqub R., Fawthrop F., Bayliss M., Doherty M. Synovial fluid chondroitin and keratan sulphate epitopes, glycosaminoglycans, and hyaluronan in arthritic and normal knees. Ann. Rheum. Dis. 1997; 56 (5): 299–307.
6. Хабаров В.Н., Бойков П.Я., Селянин М.А. Гиалуроновая кислота. М.: Практическая медицина. 2012 [Khabarov V.N., Boikov P.Ya., Selyanin M.A. Hyaluronic acid. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2012 (in Russian)].
7. Photocurable glycosaminoglycan derivatives, crosslinked glycosaminoglycans and method of production thereof. Patent US 5462976 A.
8. Бельский А.Г. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартроза: Учебное пособие. М.; 2005 [Belen'kiy A.G. Hyaluronic acid drugs in treatment of osteoarthritis: Textbook. Moscow; 2005 (in Russian)].
9. Lussier A., Cividino A.A., McFarlane C.A., Olszynski W.P., Potashner W.J., De Múdicis R. Viscosupplementation with Hylan for the treatment of osteoarthritis findings from clinical practice in Canada. J. Rheumatol. 1996; 23 (9): 1579–85.
10. Listrat V., Ayral X., Patarnello F., Bonvarlet J.P., Simonnet J., Amor B., Dougados M. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage. 1997; 5 (3): 153–60.
11. Dougados M., Nguyen M., Listrat V., Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo controlled trial. Osteoarthritis Cartilage. 1993; 1 (2): 97–103.
12. Aihara S., Murakami N., Ishii R., Kariya K., Azuma Y., Hamada K., Umemoto J., Maeda S. Effects of sodium hyaluronate on the nociceptive response of rats with experimentally induced arthritis. Nihon Yakurigaku Zasshi. 1992; 100: 359–65.
13. Pullman-Moore S., Moore P., Sieck M. et al. Are there distinctive inflammatory flares of synovitis after hylan GF intraarticular injections? Arthr. Rheum. 1999; 42 (Suppl. 9): S295.
14. Putt M.P., Wade J.P., Chalmers A., Connell D.G., Rangno K.K. Acute local reactions after intraarticular hylan for osteoarthritis of the knee. J. Rheum. 1995; 22: 1311–14.
15. Bernardeu C., Bucki B., Liote F. Acute arthritis after intraarticular hyaluronate injection: onset of effusion without crystal. Ann. Rheum. Dis. 2001; 60: 518–20.
16. Moore A.R., Willoughby D.A. Hyaluronan as a drug delivery system for diclofenac: a hypothesis for mode of action. Int. J. Tissue React. 1995; 17 (4): 153–6.
17. Доклад Dr Massimo Toffolo, <http://www.massimotoffolo.it>
18. Лула А.М. Остеоартроз коленных суставов: лечение с позиций доказательной медицины. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2006; 35 (1): 38–

- 44 [Lila A.M. Knee joint osteoarthritis: treatment from attitude of testimonial medicine. *Novye Sankt-Petersburgskie vrachebnye vedomosti*. 2006; 35 (1): 38–44 (in Russian)].
19. Supartz Prescribing Information. Memphis, TN: Smith & Nephew, Inc; 2007.
20. [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf8/P080020c.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080020c.pdf). Accessed April 6, 2011.
21. Adams M.E., Atkinson M.H., Lussier A.J., Schulz J.I., Siminovitch K.A., Wade J.P. et al. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc®) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage*. 1995; 3 (4): 213–26.
22. Caborn D., Rush J., Lanzer W., Parenti D., Murray C. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J. Rheum*. 2004; 31: 333–43.
23. Wadell D.D., Brocker D.C. Total knee replacement delayed with hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis. *J. Managed Care Pharmacy*. 2001; 13 (2): 113–21.
24. Wang Y., Hall S., Hanna F., Wluka A.E., Grant G., Marks P., Feletar M., Cicuttini F.M. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2011; 12: 195.
25. Migliore A., Bizzi E., Massafra U., Bella A., Piscitelli P., Lagana B., Tormenta S. The impact of treatment with hylan G-F 20 on progression to total hip arthroplasty in patients with symptomatic hip OA: a retrospective study. *Curr. Med. Res. Opin*. 2012; 28 (5): 755–60.
26. Raman R., Dutta A., Day N., Sharma H.K., Shaw C.J., Johnson G.V. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee — a prospective randomized clinical trial. *Knee*. 2008; 15 (4): 318–24.
27. Raynauld J.P., Torrance G.W., Band P.A., Goldsmith C.H., Tugwell P., Walker V., Schultz M., Bellamy N. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002; 10 (7): 506–17.
28. Bellamy N., Campbell J., Robinson V., Gee T., Bourne R., Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2006; 2: CD005321.
29. Waddell D.D., Bricker D.C. Hylan G-F 20 tolerability with repeat treatment in a large orthopedic practice: a retrospective review. *J. Surg. Orthop. Adv*. 2006; 15 (1): 53–9.
30. Munteanu S.E., Zammit G.V., Menz H.B., Landorf K.B., Handley C.J., Elzarka A., Deluca J. Effectiveness of intra-articular hyaluronan (Synvisc, hylan G-F 20) for the treatment of first metatarsophalangeal joint osteoarthritis: a randomised placebo-controlled trial. *Ann. Rheum. Dis*. 2011; 70 (10): 1838–41.
31. Li P., Raitcheva D., Hawes M., Moran N., Yu X., Wang F., Matthews G.L. Hylan G-F 20 maintains cartilage integrity and decreases osteophyte formation in osteoarthritis through both anabolic and anti-catabolic mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012; 20: 1336–46.
32. Henrotin Y., Chevalier X., Deberg M., Balblanc J.C., Richette P., Mulleman D. et al. Early decrease of serum biomarkers of type II collagen degradation (coll2-1) and joint inflammation (Coll2-1 NO<sub>2</sub>) by hyaluronic acid intra-articular injections in patients with knee osteoarthritis: a research study part of the biovisco study. *J. Orthop. Res*. 2013; 31 (6): 901–7.
33. Chevalier X., Jerosch J., Goupille P., van Dijk N., Luyten F.P., Scott D.L., Bailleul F., Pavelka K. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomized, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann. Rheum. Dis*. 2010; 69: 113–9.

**Сведения об авторах:** Страхов М.А. — канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, зав. отделением спортивной травмы ФГБУЗ КБ № 86; Скороглядов А.В. — профессор, доктор мед. наук, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии РНИМУ.  
**Для контактов:** Страхов Максим Алексеевич. 123098, Москва, ул. Гамалеи, д.15. Тел.: +7 (916) 614-73-78. E-mail: kt8@inbox.ru