

Клиническая эффективность и безопасность инновационного протеза синовиальной жидкости при лечении гонартроза

Л.Е. Сивордова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>, seeword@mail.ru

Ю.В. Полякова, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, jpolyakova@yandex.ru

Е.В. Папичев, <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, e_papichev@mail.ru

Ю.Р. Ахвердян, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, doctor_2001@mail.ru

Б.В. Заводовский, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, pebma@mail.ru

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2

Резюме

Введение. Научные дискуссии о способах повышения эффективности и безопасности терапии остеоартрита не прекращаются. В статье рассматриваются наиболее дискуссионные вопросы и представлены результаты исследования применения гиалуроната натрия отечественного производства при гонартрозе.

Цель. Сравнить клиническую эффективность, переносимость и безопасность применения протеза синовиальной жидкости отечественного производства и препаратов группы SYSADOA у больных гонартрозом.

Дизайн исследования. Проспективное, сравнительное, рандомизированное, одноцентровое. Длительность исследования составила 12 мес.

Материалы и методы. В исследование включено 180 больных гонартрозом, рандомизированных методом таблицы случайных чисел на три группы. Группа исследования: 50 пациентов, получавших раствор гиалуроната натрия Рипарт® внутрисуставно. Группа сравнения: 30 пациентов, получавших SYSADOA внутрисуставно. Группа контроля: 100 пациентов, получавших SYSADOA внутримышечно.

Результаты. Наиболее быстрое и выраженное снижение индекса ВАШ получено на фоне терапии гиалуронатом натрия: на 1-й нед. на 31%, к концу 2-й нед. на 48%, с максимумом снижения к 3-му мес. на 49,1% ($p < 0,001$). Через 12 мес. наблюдался меньший уровень индекса ВАШ: на 32% ниже, чем до начала терапии ($t = 47,23$; $p < 0,001$). Сопоставимые результаты наблюдались в этой группе по динамике индекса AUSCAN/WOMAC. Эффективность терапии в группах сравнения и контроля была ниже ($p < 0,05$). Кроме того, применение гиалуроната натрия обеспечивало достоверное снижение потребности в приеме НПВП: 20 пациентов полностью прекратили прием НПВП (40%), 25 (50%) стали реже принимать НПВП или уменьшили дозу препаратов в два раза, через 12 мес. продолжали прием НПВП лишь 20% больных этой группы ($p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, Рипарт® продемонстрировал высокую эффективность в снижении болевого синдрома, способствовал достоверному уменьшению потребности в приеме НПВП у больных гонартрозом и обладает хорошим профилем безопасности.

Ключевые слова: остеоартрит, болевой синдром, внутрисуставное введение, гиалуронат натрия

Для цитирования: Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В. Клиническая эффективность и безопасность инновационного протеза синовиальной жидкости при лечении гонартроза. *Медицинский совет.* 2022;16(21):127–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-127-136>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Clinical efficiency and safety of innovative synovial fluid prosthesis in the treatment of gonarthrosis

Larissa E. Sivordova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>, seeword@mail.ru

Yuliya V. Polyakova, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, jpolyakova@yandex.ru

Eugene V. Papichev, <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, e_papichev@mail.ru

Yury R. Akhverdyan, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, doctor_2001@mail.ru

Boris V. Zavodovskiy, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, pebma@mail.ru

Zborovskiy Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia

Abstract

Introduction. Scientific discussions about ways to improve the effectiveness and safety of osteoarthritis (OA) therapy do not stop. The article discusses the most controversial issues of the problem and presents the results of a study on the use of sodium hyaluronate in gonarthrosis.

Aim. To compare the clinical efficacy, tolerability and safety of the use of synovial fluid substitute of domestic manufacture and symptomatic slow-acting drugs (SYSADOA) in patients with gonarthrosis.

Study design. Prospective, comparative, randomized, single center study. The duration of the study was 12 months.

Materials and methods. The study included 180 patients with gonarthrosis, randomized into three groups. Study group: 50 patients treated with Ripart® sodium hyaluronate solution intra-articularly. Comparison group: 30 patients treated with SYSADOA, intra-articular. Control group: 100 patients treated with SYSADOA intramuscularly.

Results. The most rapid and pronounced decrease in the VAS index was obtained during sodium hyaluronate therapy: by 31% at the 1st week, by 48% by the end of the 2nd week, with a maximum decrease by 49.1% by the 3rd month ($p < 0.001$). After 12 months, a lower level of the VAS index was observed: 32% lower than before the start of therapy ($t = 47.23$; $p < 0.001$). Comparable results were observed in this group in terms of the dynamics of the AUSCAN/WOMAC index. The effectiveness of therapy in the comparison and control groups was lower ($p < 0.05$). In addition, the use of sodium hyaluronate provided a significant reduction in the need for taking NSAIDs: 20 patients completely stopped taking NSAIDs (40%), 25 (50%) – they began to take NSAIDs less often or reduced the dose of drugs by 2 times, after 12 months they continued taking NSAIDs only 20% of patients in this group ($p < 0.05$).

Conclusions. Thus, Ripart® demonstrated high efficiency in reducing pain, contributed to a significant reduction in the need for NSAIDs in patients with gonarthrosis, and has a good safety profile.

Keywords: osteoarthritis, gonarthrosis, pain syndrome, intra-articular injection, synovial fluid prosthesis, sodium hyaluronate

For citation: Sivordova L.E., Polyakova J.V., Papichev E.V., Akhverdyan Y.R., Zavodovsky B.V. Clinical efficiency and safety of innovative synovial fluid prosthesis in the treatment of gonarthrosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(21):127–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-127-136>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – самая распространенная форма патологии суставов во всем мире. При этом данные официальной статистики практически в два раза ниже показателей, выявляемых при эпидемиологических исследованиях. Распространенность ОА ежегодно увеличивается, но показатели сильно зависят от уровня обеспечения населения специализированной ревматологической помощью и доступностью инструментального обследования пациентов [1]. Как показал анализ данных из сборника Росстата и большой клинический опыт участников исследования, эпидемиологическая ситуация также может влиять на статистические данные. Так, в 2020 г. в РФ зарегистрировано болезней костно-мышечной системы (КМС) на 2,163 тыс. случаев меньше, чем в 2019 г., в т. ч. с впервые установленным диагнозом меньше на 788 тыс. Одновременно число случаев временной нетрудоспособности (ВН) по причинам нетрудоспособности и число дней ВН по причинам нетрудоспособности по классу болезней КМС в 2020 г. даже увеличилось по сравнению с 2019 г. и предыдущими годами на 4 266 случаев и 415 895 дней соответственно. Заболевания КМС занимают третье место в структуре заболеваемости россиян¹. Такая высокая распространенность заболеваемости обусловлена целым рядом сложного сочетания различных факторов: старением населения в целом, процессами урбанизации и значительным изменением образа жизни современного человека. В связи с особенностями эпидемиологической обстановки 2020–2021 гг. мы отметили значимое изменение обращаемости населения за плановой медицинской помощью, связанное с введенными эпидограничениями. В первые 6 мес. 2020 г. пациенты с хронической патологией костно-

мышечной системы обращались за амбулаторной помощью только в случае выраженного обострения заболевания, примерно с сентября-октября 2020 г. резко возросло обращение пациентов по поводу обострений ОА на фоне ограничений двигательной активности и пропуска привычных плановых курсов лечения [2].

За последние десятилетия клиническая медицина достигла фантастических высот. Создано огромное количество препаратов с возможностью влияния практически на все функции организма. Слияние дисциплин позволило создать биофармакологию, фармакоэпидемиологию, активно развивается фармакогенетика. Высочайшего уровня развития достигли хирургические методики. Однако лечение дегенеративных заболеваний суставов по-прежнему остается сложной задачей. ОА является более важным фактором ограничения уровня физической активности, чем болезни сердца, гипертензия, нарушение зрения и диабет. Несмотря на огромное отрицательное влияние на социальную активность пожилого человека, ОА не входит в перечень социально значимых заболеваний, длительный период времени заболевания КМС не уделялось должного внимания².

В начале XX в. была объявлена декада костей и суставов (2000–2010 гг.) для улучшения качества жизни в плане сохранения здоровья для лиц с суставно-скелетными нарушениями во всем мире [3]. Постоянно обновляются рекомендации по лечению ОА мировыми научными сообществами. В настоящее время приняты рекомендации по фармакологическому и нефармакологическому влиянию на ОА Американским колледжем ревматологии (American College of Rheumatology, ACR, 2019 г. [4]), Европейским альянсом ассоциаций ревматологов (The European Alliance of Associations for

¹ *Здравоохранение в России. 2021.* Стат. сб. М.: Росстат; 2021. 171 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>.

² Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. №715 (ред. от 31.01.2020) «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». Консультант Плюс. Режим доступа: <http://www.consultant.ru>.

Rheumatology, EULAR): рекомендации по медикаментозной терапии ОА коленного и тазобедренного сустава не обновлялись с 2003–2005 гг., по немедикаментозной терапии и обезболиванию – с 2013 г. [5], по артрозу кисти – с 2018 г. Наибольшее внимание уделяется немедикаментозным воздействиям – в 2021 г. опубликована последняя редакция: Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCO, 2019 г.), Международным обществом по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI, 2019 г.), Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2020 г.³), Американской академией хирургов-ортопедов (American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS, 2021 г.) [6–11].

Во всех рекомендациях акцентировано внимание на важность обучения пациентов, немедикаментозных вмешательств и адекватного обезбоживания. В разделах, посвященных медикаментозной терапии, сохраняется много сложных, нерешенных вопросов. А.М. Лиля и соавт. считают, что на сегодняшний день существующие рекомендации зачастую не учитывают отдельные важные факторы (например, наличие сопутствующих заболеваний, генерализацию процесса), содержат противоречивые данные. Возможно, объяснение этому кроется в гетерогенности ОА, и изучение в дальнейшем определенных фенотипов заболевания (метаболического, остеогенного, воспалительного и др.) будет способствовать проведению персонализированной терапии [12].

Отставание ряда клинических рекомендаций от реального состояния оказания помощи пациентам во всем мире можно проследить по множеству публикаций, оценивающих лечение ОА в клинической практике. Пациенты в современном обществе хотят получать не только обезболивающую терапию и смиренно ожидать потери функции сустава для проведения эндопротезирования. Хирургическое сообщество наиболее реально оценивает последствия широкомасштабного эндопротезирования и стремится максимально отсрочить проведение замены сустава органосохраняющими манипуляциями. Группа исследователей изучила соблюдение рекомендаций AAOS среди хирургов-ортопедов. При ОА 2-й и 3-й стадии внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты было наиболее часто выбираемым вмешательством, не рекомендованным AAOS [13]. В рекомендациях EULAR от 2021 г. по проведению внутрисуставных инъекций имеется ссылка на то, что хирурги-ортопеды и специалисты по реабилитации преимущественно используют для внутрисуставных инъекций у пациентов с ОА коленного сустава препараты гиалуроновой кислоты, в то время как ревматологи пре-

имущественно используют глюкокортикоиды (ГК) [14]. Такой выбор препаратов вполне объясним тем, что ревматологи чаще наблюдают пациентов с упорными синовиитами, а хирурги-ортопеды – пациентов с преобладанием нарушения функции. Также введение ГК перед оперативным лечением и после эндопротезирования повышает риск перипротезной инфекции [14], что не способствует использованию данных препаратов врачами ортопедического профиля. ESCO в 2014 г. включило в свои клинические рекомендации препараты гиалуроновой кислоты при неэффективности ранее проводимой терапии хондроитин сульфатом, глюкозамин и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) [15]. Уже в 2014 г. авторы рекомендаций указали на достаточно высокую безопасность внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты: псевдосептические реакции редки и характерны преимущественно для препаратов, имеющих сшивки или высокую молекулярную массу. В частности, говорится о более длительном эффекте гиалуроновой кислоты по сравнению с ГК, рекомендуемыми практически всеми сообществами при наличии показаний. Гиалуроновая кислота однозначно рассматривается как хорошая альтернатива НПВП у пожилых пациентов и у пациентов с противопоказаниями к назначению НПВП. Особенно важно в условиях роста распространенности ОА молодых и все более частого раннего эндопротезирования суставов то, что своевременное введение гиалуроновой кислоты позволяет отсрочить полную замену сустава [15–17]. Наряду с этим, исследователи отмечают лучшую реабилитацию пациентов после артроскопических операций в случае введения препаратов гиалуроновой кислоты в ранний послеоперационный период [18].

Рипарт® (ООО «Ингал», Россия) – инновационный протез синовиальной жидкости, изготовленный методом биоферментации без использования животного сырья по уникальной технологии швейцарской компании Varrenatech AG в соответствии со стандартом GMP. Рипарт® представляет собой вязко-упругий 1,0%-ный раствор гиалуроната натрия, преднаполненный шприц объемом 2 или 3 мл, предназначенный для инъекции в полость суставов для замещения или восполнения недостатка естественной синовиальной жидкости. Рипарт® полностью очищен от гиалуронидаз (ферментов, расщепляющих гиалуроновую кислоту) и поэтому сохраняет свои полезные свойства длительное время. Молекулярная масса Рипарта составляет около 3 000 000 Да, что максимально приближает его по этому параметру к синовиальной жидкости здорового человека. Курс лечения включает от 3 до 5 инъекций.

Рипарт® Форте представляет собой вязко-упругий 1,5%-ный раствор гиалуроната натрия, преднаполненный шприц объемом 3 мл, предназначенный для инъекции в полость суставов для замещения или восполнения недостатка естественной синовиальной жидкости. Курс лечения включает 2–3 инъекции.

Рипарт® Лонг представляет собой вязко-упругий 2,0%-ный раствор гиалуроната натрия, преднаполненный

³ Osteoarthritis: care and management. Clinical guideline [CG177]. Published: 12 February 2014. Last updated: 11 December 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG177/chapter/1-Recommendations#holistic-approach-to-osteoarthritis-assessment-and-management-2>.

шприц объемом 2 или 3 мл, предназначенный для инъекции в полость суставов для замещения или восполнения недостатка естественной синовиальной жидкости. Курс лечения включает 1–2 инъекции⁴.

Процедура не требует восстановительного или реабилитационного периода. Рекомендуется не перегружать сустав в течение первых двух суток после проведения процедуры. Следует избегать длительных физических нагрузок. В дальнейшем можно вернуться к прежнему уровню физической активности.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

При подготовке публикации был проведен поиск результатов исследований в базах данных PubMed и Cochrane с момента создания баз до сентября 2022 г. и метаанализов, наблюдательных исследований, практических рекомендаций и обзоров.

Цель исследования: сравнить клиническую эффективность, переносимость и безопасность применения протеза синовиальной жидкости отечественного производства и препаратов группы SYSADOA у больных ОА коленного сустава.

Дизайн исследования: проспективное сравнительное рандомизированное одноцентровое исследование на базе ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» длительностью 12 мес.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и было одобрено локальным этическим комитетом.

Критерии включения:

- мужчины и женщины старше 18 лет;
- установленный остеоартрит коленных суставов (гонартроз) по критериям ACR, 1986, 2019 гг., I–III стадии по Келлгрону – Лоренсу;
- уровень боли выше 40 баллов по ВАШ;
- прием НПВП в режиме или «по требованию»;
- способность и желание пациента участвовать в исследовании;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- возраст менее 18 лет;
- вторичный гонартроз: инфекционный артрит, системные воспалительные заболевания суставов, подагра, псевдоподагра, болезнь Педжета, внутрисуставные переломы, охроноз, акромегалия, гемохроматоз, болезнь Вильсона, первичный хондроматоз; асептический некроз мыщелков бедренной и большой берцовой костей;
- оперативные вмешательства на коленном суставе;
- IV рентгенологическая стадия ОА;
- уровень боли менее 40 баллов по ВАШ;
- применение ГК менее 6 мес. до начала исследования или во время исследования;

- клинически значимые заболевания в фазе декомпенсации или обострения;
- беременность/лактация;
- гиперчувствительность к компонентам препаратов;
- неспособность и/или нежелание пациента участвовать в исследовании.

ПРОГРАММА ИССЛЕДОВАНИЯ

- Первый этап (визит 0): отбор пациентов: подтверждение диагноза, исключение больных, не отвечающих критериям включения и/или имеющих критерии исключения. Оценка уровня боли по ВАШ, клинико-функционального индекса WOMAC, лабораторных показателей функции печени и почек, динамика АД.
- Второй этап (визит 1): рандомизация пациентов на группы. Начало терапии.
- Третий этап (визит 2): 1-я конечная точка, оценка динамики болевого синдрома и потребности в НПВП через неделю от начала терапии по сравнению с исходными данными.
- Визит 3: оценка состояния пациента через 2 нед. от начала терапии.
- Визит 4: оценка состояния пациента через 3 мес. от начала терапии.
- Визит 5: оценка состояния пациента через 6 мес. от начала терапии.
- Визит 6: оценка состояния пациента через 12 мес. от начала терапии.

На всех визитах определялись: уровень боли по ВАШ, клинико-функциональный индекс WOMAC, контроль лабораторных показателей функции печени и почек, динамика АД.

Оценка эффективности терапии на каждом этапе проводилась как исследователями, так и пациентом; на визите регистрировался уровень боли по ВАШ в покое и при движении, заполнялись опросники WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность), учитывалась потребность в дополнительном обезболивании и дозы принимаемых НПВП; необходимость эндопротезирования. В финале исследования эффективность терапии оценивали по критериям OMERACT-OARS [19]. С целью контроля безопасности терапии на каждом визите учитывали наличие и степень тяжести нежелательных явлений.

На первом этапе было обследовано 277 амбулаторных пациентов ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» с ОА. Из них 200 больных отвечали критериям включения: I–III стадия гонартроза по Келлгрону – Лоренсу, с болевым синдромом выше 40 баллов ВАШ с недостаточной эффективностью стабильной дозы НПВП в режиме «по требованию» и пероральных SYSADOA. Всем этим пациентам было предложено участие в исследовании. Письменное добровольное согласие на участие в исследовании дали 180 больных из 200, отвечаемость выборки составила 90%. Из них 131 женщина (72,78%) и 49 мужчин (27,22%) в возрасте от 30 до 87 лет (Me 58,5 [46,1; 73,3]), с индексом массы тела 34,7 [25,3; 39,1] кг/м², индексом ВАШ при движении 61,7 ± 17,6 (M ± m), индексом

⁴ Рипарт. Инструкция по применению. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_98729.htm.

ВАШ в покое $40,9 \pm 23,7$, длительностью заболевания от 2 до 27 лет (5,2 [3,1; 10,6]).

Для достижения целей исследования пациенты были рандомизированы на три группы исследования методом таблицы случайных чисел, группу сравнения и группу контроля. Всем пациентам была назначена терапия согласно протоколу исследования. Кроме того, все пациенты могли принимать НПВП в режиме «по требованию».

Группа исследования: 50 больных гонартрозом, получавших внутрисуставные (в/с) инъекции протеза синовиальной жидкости гиалуронат натрия, изготовленного методом биоферментации без использования животного сырья, полностью очищенного от гиалуронидаз, отечественного производства (ООО «Ингал»). Из них 30 пациентов – Рипарт®, 1%-ный раствор гиалуроната натрия молекулярной массой 3 000 000 Да, 3 мл, курс лечения 5 инъекций; 10 пациентов – Рипарт Форте®, 1,5%-ный раствор гиалуроната натрия 3 мл, курс терапии 3 инъекции; 10 пациентов – Рипарт Лонг®, 2,0%-ный раствор гиалуроната натрия 3 мл, курс лечения 1 инъекция.

Группа сравнения: 30 пациентов – препараты группы симптоматических, медленно действующих препаратов против остеоартрита (SYSADOA) – биоактивный концентрат мелкой морской рыбы, в/с по 2 мл, курс лечения 5 инъекций.

Группа контроля: 100 пациентов – препараты группы SYSADOA, внутримышечно (в/м) по 1 мл, курс лечения 20 инъекций.

Клиническая характеристика групп пациентов, включенных в исследование, представлена в *таблице*.

Отличия между группами по полу, возрасту, индексу массы тела, длительности и рентгенологической стадии заболевания, исходному уровню боли по ВАШ и суммарному индексу AUSCAN/WOMAC были статистически незначимыми ($p \geq 0,05$), т. е. группы были сопоставимы по этим показателям.

Полностью выполнили все условия протокола исследования и завершили наблюдательную программу 172 пациента (95,56%). Выбыли из исследования по разным причинам 8 больных (4,44%): 3 пациента (1,66%) были исключены по причине нарушения протокола (введение бетаметазона во время исследования), 3 больных (1,66%) не явились на очередное введение препарата, у 1 человека (0,55%) развилась аллергическая реакция по типу крапивницы, купированная назначением антигистаминных средств.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета «STATISTICA 10.0 для Windows». В ходе исследования для выбора метода статистического анализа проводилась оценка нормальности распределения показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

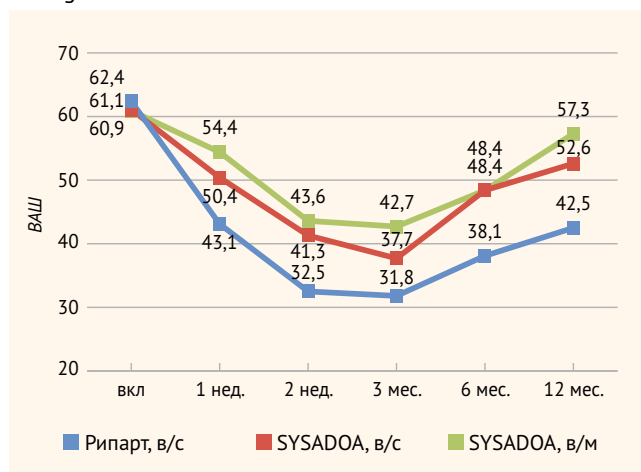
По результатам исследования показано, что благодаря курсу терапии эффективное снижение болевого синдрома как в покое, так и при движении было достигнуто у большинства пациентов всех групп. Однако группы статистически значимо отличались по скорости достижения клинически значимого эффекта обезболивания, выраженности снижения боли и длительности сохранения эффекта. На *рис. 1* представлена динамика выраженности

● **Таблица.** Исходная клиническая характеристика пациентов до лечения

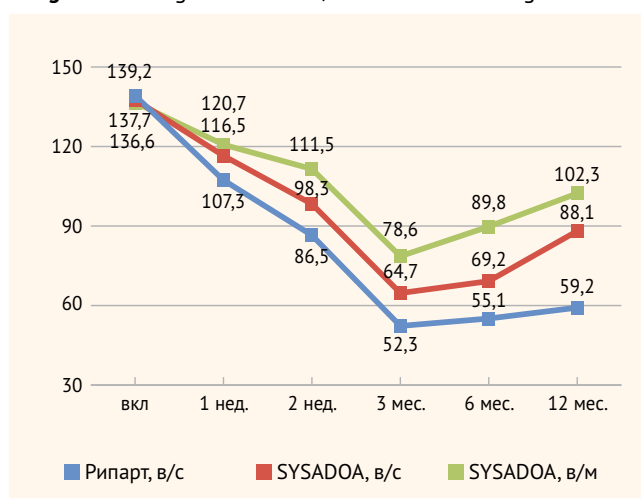
● **Table.** Baseline clinical characteristics of patients before treatment

Показатель	Группа исследования, гиалуронат в/с, n = 50	Группа сравнения, SYSADOA в/с, n = 30	Группа контроля, SYSADOA в/м, n = 100
Пол (муж./жен.), n (%)	14 (28%) / 36 (72%)	8 (26,7%) / 22 (73,3%)	27 (27%) / 73 (73%)
Возраст, лет	58,7 [41,2; 76,4]	56,1 [47,3; 72,3]	57,1 [45,2; 73,9]
ИМТ, кг/м ²	34,1 [25,1; 39,9]	34,9 [25,7; 39,2]	33,7 [24,9; 37,9]
Длительность заболевания, лет	5,3 [2,9; 11,9]	5,2 [3,7; 9,9]	5,1 [3,6; 12,1]
ВАШ в покое, мм	41,2 ± 21,9	40,7 ± 15,2	39,2 ± 19,1
ВАШ при движении, мм	62,4 ± 19,2	61,1 ± 20,3	60,9 ± 15,4
AUSCAN/WOMAC total, баллы	139,2 ± 29,7	137,7 ± 25,3	136,6 ± 30,1
Наличие сопутствующей патологии			
Сердечно-сосудистые заболевания	29 (58%)	16 (53%)	51 (51%)
Сахарный диабет 2-го типа	8 (16%)	4 (13,3%)	13 (13%)
Хроническая болезнь почек	11 (22%)	6 (20%)	21 (21%)
Заболевания органов ЖКТ	21 (42%)	13 (43,3%)	44 (44%)
ХОБЛ	6 (12%)	4 (13,3%)	10 (10%)
Ожирение	28 (56%)	17 (56%)	52 (52%)

● **Рисунок 1.** Динамика выраженности болевого синдрома при движении на фоне лечения
 ● **Figure 1.** Changes in pain syndrome severity on movement during treatment



● **Рисунок 2.** Динамика индекса AUSCAN/WOMAC total на фоне лечения
 ● **Figure 2.** Changes in AUSCAN/WOMAC total during treatment



болевого синдрома по ВАШ у больных гонартрозом при движении на фоне лечения исследуемыми препаратами.

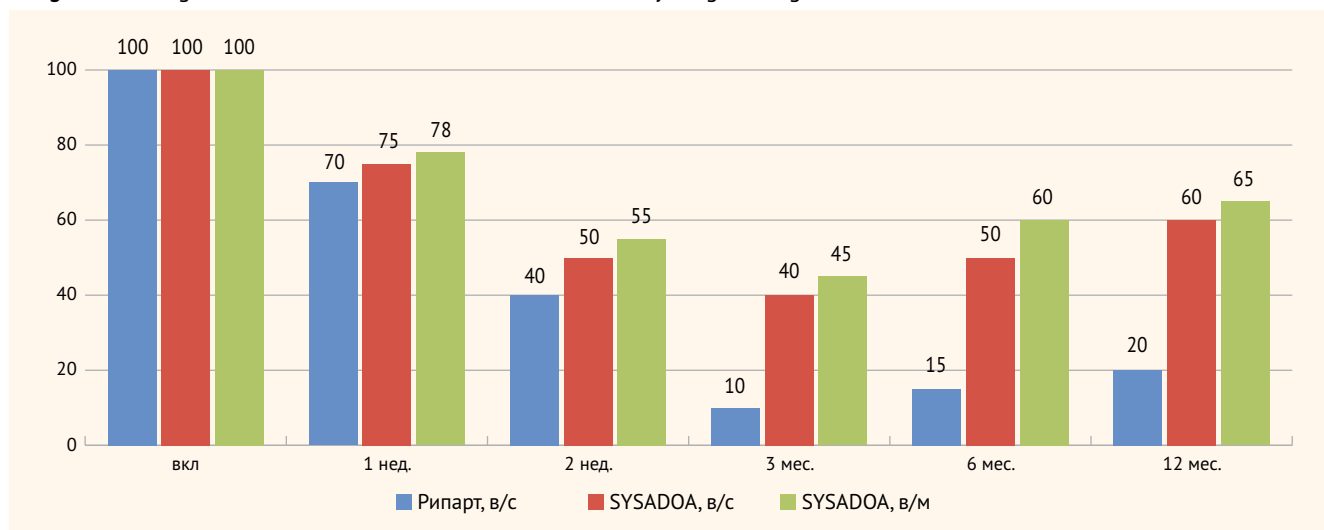
В ходе исследования также проводилась регулярная оценка динамики индекса AUSCAN/WOMAC у больных гонартрозом на фоне лечения. Результаты этих наблюдений представлены на рис. 2.

Из рис. 1, 2 видно, что по скорости достижения первичной конечной точки – клинически значимого уменьшения боли – лучшие показатели продемонстрировала группа исследования, получавшая внутрисуставные инъекции гиалуроната натрия. В этой группе уже на 1-й нед. терапии отмечалось снижение индекса ВАШ при движении на 31%, к концу 2-й нед. на 48%, с максимумом снижения к 3-му мес. на 49,1% ($t = 53,17$; $p < 0,001$). Необходимо отметить, что в этой группе эффективность обезболивания сохранялась в ходе всего исследования. Несмотря на усиление болевого синдрома к концу исследования, даже на визите через 12 мес., большая часть пациентов отмечала достоверно меньший уровень индекса по ВАШ: на -19,9 мм, что на 32% ниже, чем до начала терапии ($t = 47,23$; $p < 0,001$). Сопоставимые результаты наблюдались и по динамике индекса AUSCAN/WOMAC total (рис. 2). В группах сравнения и контроля показатели скорости и степени снижения болевого синдрома по ВАШ, индексу AUSCAN/WOMAC, а также длительности сохранения эффекта терапии были достоверными ($p \leq 0,05$). Но эффективность терапии в группах, получавших SYSADOA (как в/с, так и в/м), была статистически значимо ниже, чем в группе гиалуроната натрия ($p \geq 0,05$).

Кроме того, в ходе исследования на каждом визите проводился контроль потребности пациентов в дополнительном обезболивании с помощью приема НПВП. Результаты этого контроля представлены на рис. 3.

До начала терапии все включенные в исследование пациенты нуждались в приеме НПВП, по этому показателю отличия групп были статистически незначимыми ($p \geq 0,05$). При анализе диаграмм видно, что внутрисуставное введение гиалуроната натрия обеспечивало

● **Рисунок 3.** Динамика потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах на фоне лечения
 ● **Figure 3.** Changes in need for non-steroidal anti-inflammatory drugs during treatment



достоверное снижение потребности в приеме НПВП с минимумом пациентов, нуждающихся в дополнительной обезболивании к 3-му мес. – 5 человек (10%) ($p < 0,001$). Следует подчеркнуть, что 20 пациентов этой группы полностью прекратили прием НПВП (40%) и еще 25 человек (50%) стали реже принимать НПВП или уменьшили дозу препаратов в два раза. К моменту окончания исследования через 12 мес. терапии продолжали прием НПВП лишь 20 больных этой группы, в то время как в группах пациентов, получавших SYSADOA, не менее 60% (группа сравнения – в/с введение) и 65% (группа контроля – в/м введение) вынуждены были прибегать к приему НПВП.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

Во всех группах отмечался хороший профиль переносимости лекарственной терапии. Лишь один пациент (1%) из группы в/м введения SYSADOA был исключен из исследования по причине развития нежелательных явлений: наблюдалась аллергическая реакция по типу крапивницы, которая была своевременно купирована применением антигистаминных средств.

Кроме того, в первые две недели исследования на фоне приема НПВП в режиме «по требованию» наблюдалось превышение верхней границы нормы АлАТ, АсАТ, ГГТ и/или уровня общего билирубина крови. В 1-й группе у 3 больных (6%), во 2-й группе у 2 (6,67%), в 3-й группе у 7 пациентов (7%) отличия недостоверны ($p \geq 0,05$). Выявленное повышение показателей было клинически незначимым (не более двух границ нормы) и не потребовало исключения из исследования или прекращения терапии гиалуронатом натрия или SYSADOA. По мере снижения потребности больных в приеме НПВП эти показатели нормализовались. На фоне приема НПВП также были зарегистрированы жалобы со стороны ЖКТ (диспепсия, тошнота, дискомфорт в эпигастрии) у 4 (8%)/3 (10%)/9 (9%) пациентов групп исследования, сравнения и контроля соответственно. Нормализация режима питания и уменьшение доз или частоты применения НПВП у этих пациентов приводили к значительному улучшению самочувствия либо полному купированию жалоб без изменения схемы основной терапии. Со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне приема НПВП в течение 1-го мес. исследования у 2 (4%)/2 (6,7%)/6 (6%) пациентов исследуемых групп наблюдались эпизоды повышения артериального давления, которые были купированы приемом антигипертензивных препаратов. Превышения верхней границы референсных значений уровня мочевины и креатинина крови не наблюдалось. На 3-м мес. терапии нежелательных эффектов терапии не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как указывалось выше, в разделах клинических рекомендаций различных мировых сообществ, посвященных медикаментозной терапии ОА, сохраняется

много сложных, нерешенных вопросов, связанных в т. ч. с иногда противоположными результатами проведенных исследований по эффективности SYSADOA и препаратов гиалуроновой кислоты. При изучении литературных данных обращают на себя внимание работы по сравнению краткосрочных и долговременных эффектов от однократного введения препаратов гиалуроновой кислоты, физиологического раствора или ГК. Отсутствие разницы результатов V. Brander объясняет результатами анализа *post hoc*, который показал, что, несмотря на требования протокола, у многих пациентов были психологические (31%) или потенциальные невропатические боли (27,5%). [20]. Наш собственный опыт работы также доказывает, что при сборе анамнеза многие специалисты не оценивают характер болевого синдрома, а пациенты даже при целевом опросе о характере боли часто затрудняются в его оценке. Множественные назначения различных НПВП, локальные введения ГК при невропатическом характере боли либо не дают эффекта, либо оказывают кратковременное действие, сопоставимое с эффектом плацебо [21, 22]. Учитывая рекомендации назначения вискосуплементарной терапии при неэффективности ранее проведенных методов нефармакологического и фармакологического лечения, в исследуемые группы, как правило, попадают пациенты со 2–3-й ст. поражения суставов. M. Nicholls et al. проанализировали 20 РКИ с изучением эффективности гиалуроновой кислоты по сравнению с физиологическим раствором. После разделения пациентов на группы с ранним, умеренным и поздним ОА они выявили, что инъекции гиалуроновой кислоты приводили к значительному облегчению боли по сравнению с физиологическим раствором для пациентов с ранним и умеренным ОА коленного сустава по сравнению с когортами, включающими пациентов с поздней стадией ОА без увеличения риска, связанного с лечением ОА до 6 мес. У пациентов с поздней стадией заболевания были более низкие уровни облегчения боли, что приводит к ухудшению результатов исследования, если их включать в группу лечения [23]. Интересна работа K. Lapane 2017 г. по анализу дополнительных характеристик пациентов, получавших внутрисуставную инъекционную терапию ГК или гиалуроновой кислотой. Результат их работы подтверждает тенденции, характерные и для нашей страны: выбор терапии связан с более высоким социально-экономическим положением и показателями большей тяжести заболевания у пациентов с ОА коленного сустава [24]. Отсутствие указаний в протоколах исследований наличия или отсутствия значимой варусной и вальгусной деформации, а также наше многолетнее наблюдение пациентов с ОА, в т. ч. обращающихся после безуспешных попыток лечения внутрисуставными введениями SYSADOA и гиалуроновой кислотой без учета нарушения оси конечности на фоне ОА, может свидетельствовать о недостаточном внимании практических врачей к данной проблеме. Наличие анатомического нарушения оси сустава однозначно требует иных подходов к лечению данной

группы пациентов и дискредитирует эффективность проводимой консервативной терапии.

Одной из важных особенностей исследований, проводимых при изучении внутрисуставной виско-supплементарной терапии, на наш взгляд, является оценка результатов после первого курса терапии. Так, X. Chevalier отмечает улучшение показателей боли по шкале WOMAC A (-0,15, SE 0,076, $p = 0,047$) и нескольких показателей вторичного результата (WOMAC A1, PGA и COGA) при однократном введении гиалуроновой кислоты по сравнению с плацебо на 26 нед. (статистически значимое, но незначительное) [25]. Однако, если обратить внимание на сложный путь SYSADOA в клиническую практику, мы видим, что ожидания и интерпретация результатов лечения не соответствовали действительности по причине неверного толкования механизма действия препаратов данной группы. На сегодняшний день общепринятой концепцией эффектов SYSADOA считается пролонгированный анальгетический эффект после первого курса терапии и начало структурно-модифицирующего действия только после повторных курсов применения не менее двух лет подряд [26, 27].

С учетом вышеизложенных проблем и длительной истории применения остаются противоречивые мнения о наилучших клинических показаниях и наиболее подходящих пациентах для лечения внутрисуставной гиалуроновой кислотой, оптимальном режиме дозирования и способах повторного лечения. Многопрофильный комитет европейских экспертов по ОА (EUROVISCO) собрался для формулирования рекомендаций, направленных на оказание помощи врачам в принятии решений и оптимальном достижении виско-supплементарной терапии. Рабочая группа подчеркнула, что виско-supплементация эффективна при ОА коленного сустава легкой/средней степени тяжести, но не является альтернативой хирургическому вмешательству при прогрессирующем ОА. Необходимо продолжать изучение наилучших режимов дозирования и подтвердить их контролируемыми исследованиями. Среди ключевых рекомендаций эксперты рекомендовали ежегодно повторно лечить пациентов с высоким риском прогрессирования ОА, даже если у них нет симптомов. Рабочая группа подчеркнула, что точный анализ рентгенологических признаков и симптомов и тщательное клиническое обследование могут повысить шансы на успех виско-supплементарной терапии, а также правильная техника инъекций и использование рекомендаций по визуализации. Важно отметить, что вводимая в/с гиалуроновая к-та хорошо переносится и может быть использована для лечения не только коленного, но и других суставов и предложена всем пациентам с симптомами, даже если они адекватно реагируют на анальгетики или НПВП, но предпочитают лечение в/с инъекциями. Необходимо принять тот факт, что виско-supплементация может быть полезна на поздних стадиях ОА коленного сустава, а при введении на ранних стадиях ОА может оказывать хондропротекторный эффект. Учитывая значительную разнородность применяемых препаратов гиалуроновой кислоты, рекомендовано результаты клиниче-

ских испытаний конкретного препарата не экстраполировать на другие [28].

В Германии рекомендации по лечению ОА коленного сустава предусматривают, что пациентам с противопоказаниями к приему НПВП и/или анальгетиков следует избегать приема пероральных препаратов и выбирать гиалуроновую кислоту или хондроитин сульфат. Рабочая группа подчеркнула, что желание пациента остается ключевым элементом в принятии терапевтических решений. Например, при очень тяжелом ОА, требующем хирургического вмешательства, может быть выполнена виско-supплементация, если пациент просит об отсрочке эндопротезирования, при условии, что он был полностью информирован о соотношении риска и пользы [29, 30].

ВЫВОДЫ

Таким образом, до сих пор нет единого мнения о клиническом портрете пациента для лечения в/с гиалуроновой кислотой, оптимальном режиме дозирования и последующей терапии. Несмотря на имеющиеся разногласия между специалистами, препараты гиалуроновой кислоты включены в рекомендации ESCO как последний шаг перед эндопротезированием коленного сустава. Последние клинические рекомендации МЗ РФ 2021 г. рекомендуют в/с введение протеза синовиальной жидкости на основе гиалуроната натрия для уменьшения боли и улучшения функции сустава при наличии инициативы со стороны пациента. EUROVISCO последовательно принимала решения по проблемам использования внутрисуставной гиалуроновой кислоты при ОА. В 2015 г. рабочая группа подчеркнула, что виско-supплементация эффективна при ОА коленного сустава легкой/средней степени тяжести, в 2018 г. были опубликованы алгоритмы принятия решения о повторном лечении с помощью в/с гиалуроновой кислоты с рекомендацией ежегодно повторно лечить пациентов с высоким риском прогрессирования ОА, даже если у них нет симптомов. В 2020 г. EUROVISCO опубликовала два набора рекомендаций по разработке клинических исследований модифицирующего действия виско-supплементации и оптимизации результатов данной терапии.

Инновационный протез синовиальной жидкости Рипарт®, изготовленный методом биоферментации без использования животного сырья, полностью очищенный от гиалуронидаз, максимально приближенный по молекулярной массе к синовиальной жидкости здорового человека, в ходе исследования продемонстрировал высокую эффективность в снижении болевого синдрома и достоверное уменьшение потребности в приеме НПВП у больных гонартрозом. Внутрисуставное введение этого препарата не вызывало нежелательных реакций, не требовало отмены терапии и досрочного исключения пациентов из исследования.



Поступила / Received 05.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2022
Принята в печать / Accepted 30.09.2022

Список литературы / References

- Портянникова О.О., Цвингер С.М., Говорин А.В., Романова Е.Н. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции. *Современная ревматология*. 2019;13(2):105–111. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-105-111>.
Portyannikova O.O., Tsvinger S.M., Govorin A.V., Romanova E.N. Analysis of the prevalence and risk factors of osteoarthritis in a population. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):105–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-105-111>.
- Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В. Новая коронавирусная инфекция – прямое и косвенное влияние на пациентов с болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;(6). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31342>.
Poljakova Ju.V., Papichev E.V., Akhverdyan Ju.R., Sivordova L.E., Zavadovskij B.V. New coronavirus infection – direct and indirect impact on patients with diseases of the musculoskeletal system and connective tissue. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;(6). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31342>.
- Вялков А.И., Гусев Е.И., Зборовский А.Б., Насонова В.А. Основные задачи международной декады (The Bone and Joint Decade 2000–2010) в совершенствовании борьбы с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в России. *Научно-практическая ревматология*. 2001;(2):4–8. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-zadachi-mezhdunarodnoy-dekady-the-bone-and-joint-decade-2000-2010-v-sovershenstvovanii-borby-s-naibolee-rasprostranennymi>.
Vjalkov A.I., Gusev E.I., Zborovskij A.B., Nasonova V.A. The main objectives of the international decade (The Bone and Joint Decade 2000–2010) in improving the fight against the most common diseases of the musculoskeletal system in Russia. *Rheumatology Science and Practice*. 2001;(2):4–8. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-zadachi-mezhdunarodnoy-dekady-the-bone-and-joint-decade-2000-2010-v-sovershenstvovanii-borby-s-naibolee-rasprostranennymi>.
- Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149–162. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>.
- Fernandes L., Hagen K.B., Bijlsma J.W.J., Andreassen O., Christensen P., Conaghan P.G. et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1125–1135. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202745>.
- Geenen R., Overman C.L., Christensen R., Åsenlöf P., Capela S., Huisinga K.L. et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):797–807. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212662>.
- Kloppenborg M., Kroon F.P., Blanco F.J., Doherty M., Dziedzic K.S., Greibrokk E. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213826>.
- Gwinnett J.M., Wiecek M., Balanescu A., Bischoff-Ferrari H.A., Boonen A., Cavalli G. et al. 2021 EULAR recommendations regarding lifestyle behaviours and work participation to prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-222020>.
- Bruyère O., Honvo G., Veronesi N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
- Brophy R.H., Fillingham Y.A. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2022;30(9):e721–e729. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-21-01233>.
- Тихилов Р.М., Корнилов Н.Н., Куляба Т.А., Петухов А.И., Сараев А.В., Божкова С.В. и др. *Гонартроз: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1.
Tikhilov R.M., Kornilov N.N., Kulyaba T.A., Petukhov A.I., Saraev A.V., Bozhkova S.V. et al. *Gonarthrosis: clinical guidelines*. 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1.
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(11):48–52. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_osteoartrita_s_uchetom_obnovlennyh_mezhdunarodnyh_rekomendatsiy.
Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis, taking into account updated international recommendations. *RMJ. Medical Review*. 2019;(11):48–52. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_osteoartrita_s_uchetom_obnovlennyh_mezhdunarodnyh_rekomendatsiy.
- podhody_k_terapii_osteoartrita_s_uchetom_obnovlennyh_mezhdunarodnyh_rekomendatsiy.
- Carlson V.R., Ong A.C., Orozco F.R., Hernandez V.H., Lutz R.W., Post Z.D. Compliance With the AAOS Guidelines for Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Survey of the American Association of Hip and Knee Surgeons. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018;26(3):103–107. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-17-00164>.
- Uson J., Rodriguez-García S.C., Castellanos-Moreira R., O'Neill T.W., Doherty M., Boesen M. et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1299–1305. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220266>.
- Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P., Branco J., Brandi L.M., Guillemin F. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.014>.
- Delbarre A., Amor B., Bardoulat I., Tetafort A., Pelletier-Fléury N., Orgel J.P.R.O. Do intra-articular hyaluronic acid injections delay total knee replacement in patients with osteoarthritis – A Cox model analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(11):e0187227. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187227>.
- Abbott T., Altman R.D., Dimef R., Fredericson M., Vad V., Vitanzo P.J. et al. Do hyaluronic acid injections delay total knee replacement surgery? *Arthritis Rheum*. 2013;65:910–911. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187227>.
- Shen D., Chen M., Chen K., Wang T., Lu L., Yang X. Efficacy of hyaluronic acid after knee arthroscopy: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2018;50(10):860–865. <https://doi.org/10.2340/16501977-2366>.
- Pham T., van der Heijde D., Altman R.D., Anderson J.J., Bellamy N., Hochberg M. et al. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12(5):389–399. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2004.02.001>.
- Brander V., Skrepnik N., Petrella R.J., Jiang G.L., Accomando B., Vardanyan A. Evaluating the use of intra-articular injections as a treatment for painful hip osteoarthritis: a randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study comparing a single 6-mL injection of hylan G-F 20 with saline. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(1):59–70. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.08.018>.
- Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р., Папичев Е.В. Оценка безопасности, переносимости и эффективности первого отечественного генерика ацеклофенака у пациентов с недифференцированным артритом. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):61–68. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000589>.
Zavadovsky B.V., Sivordova L.E., Polyakova Yu.V., Akhverdyan Yu.R., Papichev E.V. Assessment of the safety, tolerability and effectiveness of the first domestic generic aceclofenac in patients with undifferentiated arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(5):61–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000589>.
- Заводовский Б.В., Папичев Е.В., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р. Сравнительная эффективность и безопасность длительного и кратковременного приема ацеклофенака у пациентов с недифференцированным артритом. *Травматология и ортопедия России*. 2020;6(2):120–127. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2020-26-2-120-127>.
Zavadovskiy B.V., Papichev E.V., Sivordova L.E., Polyakova Yu.V., Akhverdyan Yu.R. The comparative efficacy and safety of long and short-term continuous use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of knee osteoarthritis. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2020;6(2):120–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2020-26-2-120-127>.
- Nicholls M., Shaw P., Niaz F., Bhandari M., Bedi A. The Impact of Excluding Patients with End-Stage Knee Disease in Intra-Articular Hyaluronic Acid Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2019;36(1):147–161. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0847-1>.
- Lapane K.L., Liu S.H., Dubé C.E., Driban J.B., McAlindon T.E., Eaton C.B. Factors Associated with the Use of Hyaluronic Acid and Corticosteroid Injections among Patients with Radiographically Confirmed Knee Osteoarthritis: A Retrospective Data Analysis. *Clin Ther*. 2017;39(2):347–358. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.006>.
- Chevalier X., Jerosch J., Goupille P., van Dijk N., Luyten F.P., Scott D.L. et al. Single, intra-articular treatment with 6 mL hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):113–119. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.094623>.
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(2):48–52. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/archive/revmatologiya-11-2-2019>.
Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A. Modern approaches to osteoarthritis therapy based on updated international recommendations. *RMJ. Medical*

- Review. 2019;(2):48–52. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/archive/revmatologiya-11-2-2019>.
27. Gregori D., Giacomelli G., Minto C., Barbetta B., Gualtieri F., Azzolina D. et al. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(24):2564–2579. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.1931>.
 28. Conrozier T., Raman R., Chevalier X., Henrotin Y., Monfort J., Diracoglu D. et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis. The contribution of EUROVISCO group. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211018605. <https://doi.org/10.1177/1759720X211018605>.
 29. Steinmeyer J., Bock F., Stöve J., Jerosch J., Flechtenmacher J. Pharmacological treatment of knee osteoarthritis: special considerations of the new German guideline. *Orthop Rev (Pavia)*. 2018;10(4):7782. <https://doi.org/10.4081/or.2018.7782>.
 30. Conrozier T., Eymard F., Afif N., Balblanc J.C., Legré-Boyer V., Chevalier X.; Happyvisc Study Group. Safety and efficacy of intra-articular injections of a combination of hyaluronic acid and mannitol (HAnOX-M) in patients with symptomatic knee osteoarthritis: Results of a double-blind, controlled, multi-center, randomized trial. *Knee*. 2016;23(5):842–848. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2016.05.015>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Сивордова Л.Е.
 Концепция и дизайн исследования – Сивордова Л.Е.
 Написание текста – Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В.
 Сбор и обработка материала – Полякова Ю.В.
 Обзор литературы – Ахвердян Ю.Р.
 Перевод на английский язык – Папичев Е.В.
 Анализ материала – Полякова Ю.В.
 Статистическая обработка – Папичев Е.В.
 Редактирование – Заводовский Б.В.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Заводовский Б.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Larissa E. Sivordova
 Study concept and design – Larissa E. Sivordova
 Text development – Larissa E. Sivordova, Yuliya V. Polyakova
 Collection and processing of material – Yuliya V. Polyakova
 Literature review – Yury R. Akhverdyan
 Translation into English – Eugene V. Papichev
 Material analysis – Yuliya V. Polyakova
 Statistical processing – Eugene V. Papichev
 Editing – Boris V. Zavadovsky
 Approval of the final version of the article – Boris V. Zavadovsky

Информация об авторах:

Сивордова Лариса Евгеньевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2; Scopus ID: 367822; Resercher ID: E-4103-2016; seeword@mail.ru

Полякова Юлия Васильевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2; Scopus ID: 57193421928; Resercher ID: J-6669-2017; jpolyakova@yandex.ru

Папичев Евгений Васильевич, научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2; Resercher ID: E-4103-2016; e_papichev@mail.ru

Ахвердян Юрий Рубенович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2; doctor_2001@mail.ru

Заводовский Борис Валерьевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2; pebma@mail.ru

Information about the authors:

Larissa E. Sivordova, Cand. Sci. (Med.), Head Researcher Laboratory Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; Scopus ID: 367822; Resercher ID: E-4103-2016; seeword@mail.ru

Yuliya V. Polyakova, Cand. Sci. (Med.), Researcher Laboratory Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; Scopus ID: 57193421928; Resercher ID: J-6669-2017; jpolyakova@yandex.ru

Eugene V. Papichev, Researcher Laboratory Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; Resercher ID: E-4103-2016; e_papichev@mail.ru

Yury R. Akhverdyan, Cand. Sci. (Med.), Researcher Laboratory Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; doctor_2001@mail.ru

Boris V. Zavadovsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Laboratory Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; pebma@mail.ru