

Препараты гиалуроновой кислоты в травматологии и ортопедии. Ортобиологические аспекты. ПРОЕКТ КОНСЕНСУСА

Межрегиональная общественная организация «Общество регенеративной травматологии и ортопедии» (ОРТО)
Общероссийская общественная организация «Ассоциация травматологов-ортопедов России» (АТОР)
Медицинская ассоциация специалистов по остеонекрозу (МАПО)

Аннотация

Предварительная версия, принята на V Конгрессе ОРТОБИОЛОГИЯ 2024 «Консенсусы в клинической практике» (19–20 апреля 2024 года). Финальная версия будет опубликована после учета замечаний рецензентов и экспертной группы. Создание согласительного документа по применению инъекционных препаратов на основе гиалуроновой кислоты для оптимизации регламентов их использования при различных патологиях опорно-двигательного аппарата. Описаны механизмы действия, биологические эффекты, клиническая эффективность и безопасность применения препаратов гиалуроновой кислоты при различных патологических состояниях. Представлены юридические основы, научные и клинические перспективы терапии препаратами гиалуроновой кислоты в клинической практике.

Hyaluronic Acid in Traumatology and Orthopedics. Orthobiological Aspects. CONSENSUS PROJECT

Society of Regenerative Traumatology and Orthopedics
Association of Orthopaedists and Traumatologists of the Russian Federation (AOTRF)
Medical Association of Osteonecrosis Specialists

Abstract

The article presents a preliminary version accepted at the V Congress Orthobiologics 2024 «Consensus in clinical practice» (19-20 Apr 2024). The final version will be published as soon as the reviewers' and expert group's comments are implemented. The consensus paper on the use of hyaluronic acid-based injectants has been created. The paper is aimed to optimize their use regulations in various musculoskeletal disorders. The mechanisms of action, biological effects, clinical efficiency and safety of use of hyaluronic acid in various pathological conditions are described. Legal fundamentals, scientific and clinical perspectives of using hyaluronic acid therapy in clinical practice are presented.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Заболеваемость патологиями опорно-двигательного аппарата продолжает расти в глобальном масштабе, вызывая значительные социально-экономические последствия и снижая качество жизни пациентов. Наиболее распространенными заболеваниями, поражающими скелетно-мышечные структуры, являются остеоартрит и тендинопатии, вызывающие значительный болевой синдром и нарушение функции. Внутрисуставное и внесуставное введение гиалуроновой кислоты (ГК) является безопасным, эффективным и минимально инвазивным терапевтическим средством для лечения этих заболеваний. ГК используется для лечения с 1970-х гг. благодаря ее уникальным физико-химическим свойствам и биологическим функциям, поскольку эта молекула устанавливает прочное взаимодействие с клетками и внеклеточным матриксом [1].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гиалуроновая кислота — высокомолекулярный полисахарид, широко распространенный во внеклеточном матриксе соединительной ткани, полимер повторяющихся дисахаридных единиц N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты. ГК вырабатывается и экстрадируется в синовиальную жидкость синовиоцитами, фибробластами,

хондроцитами и служит важным компонентом синовиальной жидкости. В чистом виде гиалуроновая кислота одинакова для всех организмов и не является видовой или тканеспецифичной [2].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСТОЧНИКИ И ОСОБЕННОСТИ ПРОИЗВОДСТВА ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

В настоящее время промышленное производство ГК основано либо на экстракции ГК из тканей животных, либо на крупномасштабной бактериальной ферментации с использованием генетически модифицированных штаммов [3].

Экстракция из тканей животных

ГК выделяется из стекловидного тела и синовиальной жидкости крупного рогатого скота, пуповины человека, петушиных гребешков. ГК, полученная из тканей животных, имеет естественную высокую молекулярную массу и в промышленных масштабах производится из петушиных гребней, где содержание ГК максимальное [4].

Слабые стороны экстракции ГК из тканей животных связаны с техническими ограничениями из-за жестких условий экстракции, измельчения, кислотной обработки и использования органических растворителей, которые приводят к неконтролируемой деградации ГК; наличием примесей нежелательных загрязняющих белков, поскольку

ку существует вероятность того, что они вызовут иммунный ответ; потенциальным риском загрязнения ГК нуклеиновыми кислотами, прионами и вирусами, что может привести к передаче инфекционных заболеваний; экономически обременительным производством, так как извлечение ГК из тканей животных является дорогостоящим и трудоемким по сравнению с другими способами получения ГК [5–7].

Бактериальная ферментация гиалуроновой кислоты

На ранней стадии производства ГК путем бактериальной ферментации использовались стрептококки групп А и С, однако эти бактерии производят ряд токсинов, поэтому промышленные производства отказываются от них в пользу альтернативных микроорганизмов. Ряд бактерий (*Bacillus*, *Agrobacterium*, *E. coli* и *Lactococcus*) были генетически модифицированы для экспрессии генов HAS и производства ГК. Под эти микроорганизмы, свободные от экзотоксинов и эндотоксинов, оптимизированы культуральные среды и условия культивирования, а конечные продукты ГК в целом признаны максимально безопасными.

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 [8–10].

Бесклеточное производство гиалуроновой кислоты (система *in vitro*)

Использование интегральных мембранных белков — генов HAS класса I и HAS класса II позволяет синтезировать ГК *in vitro*. Бесклеточное производство ГК в настоящее время возможно в лабораторных условиях, но не в коммерческих масштабах. Система бесклеточного производства (*in vitro*) рассматривается как очень перспективная, потому что она позволяет получить ГК строго заданной желательной молекулярной массы и избежать загрязнения ГК примесными белками, нуклеиновыми кислотами и токсинами [11–13].

РОЛЬ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ГОМЕОСТАЗЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА

ГК представляет собой несulfатированное соединение гликозаминогликанов с физико-химическими свойствами повторяющихся звеньев β -1,4-D-глюкуроновой кислоты и β -1,3-N-ацетилглюкозамина. ГК обладает превосходной вязкоэластичностью, высокой способностью удерживать влагу, высокой биосовместимостью и гигроскопическими свойствами. Обладая этими свойствами, ГК действует как смазка, амортизатор, стабилизатор структуры суставов и регулятор водного баланса и сопротивления потоку [14–16].

ГК является важным компонентом внеклеточного матрикса и способствует клеточной пролиферации, миграции и морфогенезу. В полости сустава молекулы ГК преимущественно синтезируются синовиоцитами типа В [17–19].

ГК синтезируется гиалуронансинтазой (HAS), три изофермента которой выделены у человека (HAS-1, HAS-2 и HAS-3). Эти три изофермента HAS продуцируют полимеры ГК разного размера и по-разному регулируются на транскрипционном, трансляционном и посттрансляционном уровнях, включая альтернативный сплайсинг, субклеточную локализацию и эпигенетические процессы. Эти три гена удлиняют ГК путем многократного добавления глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина к образующемуся полисахариду.

Три типа гиалуронидаз (HIAL1, HIAL2, HIAL3) человека расщепляют ГК на фрагменты различной молекулярной массы. HIAL гидролизуют ГК сначала в ферменты, а потом в моносахариды. Молекулярная масса ГК в хряще снижается с возрастом [20–24].

На органном уровне только 10–15% ГК катаболизируется локально в тканях в течение суток, основная часть ГК выводится лимфатической и кровеносной системами для последующего разложения в лимфатических узлах и печени [25].

ГК участвует в сложной внутриклеточной передаче сигнала. Она взаимодействует со множеством мембранных рецепторов, включая рецепторы TRPV1 и CD44, которые связаны с воспалением и ноцицепцией [26–29].

Кроме основного клеточного рецептора CD44, который считается кластером дифференцировки, ГК взаимодействует с рецептором подвижности RHAMM, молекулой межклеточной адгезии ICAM-1, рецептором эндотелия лимфатических сосудов LYVE-1, рецептором гиалуроновой кислоты для эндоцитоза HARE и Toll-подобными рецепторами TLR [30].

CD44 является основным рецептором для ГК; последующий эффект взаимодействия ГК с CD44 может приводить либо к модуляции, либо к стимуляции экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов. Свойства ГК в регуляции ноцицептивных сигналов и воспаления зависят от ее молекулярного размера, поскольку выявлены доказательства, подтверждающие, что высокомолекулярная ГК связана с противовоспалительными и модулирующими боль эффектами, тогда как низкомолекулярная ГК (менее 500 кДа) связана с провоспалительной и ноцицептивной сигнальной трансдукцией [31–33].

Физиологическая роль ГК реализуется в различных тканях и жидкостях организма. ГК участвует в различных клеточных взаимодействиях (клеточ-

ная дифференцировка, пролиферация, развитие и распознавание) и физиологических функциях (смазка, баланс гидратации, структура матрикса и биохимические взаимодействия). Обладая уникальными реологическими свойствами и будучи составной частью гликозамингликанов и суставного хряща, физиологическая значимость ГК признана не только для здоровых суставов и суставов с ОА, но и для других тканей и состояний здоровья [34–38].

ГК удерживает агрекан на плазматической мембране хондроцитов, образуя массивную сеть агрегатов с фиксированным отрицательным зарядом, что позволяет внеклеточному матриксу сохранять воду и замедлять диффузию крупных молекул, а также поддерживать нормальные межклеточные расстояния между хондроцитами поверхностной зоны хряща. В СЖ здорового коленного сустава содержится ГК со средней молекулярной массой от 2 000 до 10 000 кДа в концентрации от 2,5 до 4 мг/мл. Вязкоупругие свойства ГК позволяют ей действовать в качестве «смазки» при низких скоростях сдвига в процессе медленных движений, а также как эластичное вещество при высоких скоростях сдвига, что обеспечивает амортизацию при быстрых движениях. Описано также противовоспалительное действие ГК и ее способность влиять на синтез протеогликанов. Кроме того, ГК обеспечивает гидратацию и гомеостаз суставов [39–43].

Наиболее актуальными являются следующие механизмы действия и биологические эффекты ГК:

- поддерживает вязкоупругость;
- восстанавливает реологические свойства и метаболизм фибробластов;
- обеспечивает внеклеточную смазку;
- обладает антиоксидантным действием;
- обладает противовоспалительным действием (в основном ГК низкого и очень низкого молекулярного веса);

- снижает продукцию ММП (ММП-1, ММП-3 и ММП-13 — ГК среднего молекулярного веса, особенно 1,9 МДа);

- снижает выработку и активность IL-1 β и других провоспалительных медиаторов (в основном низкого и очень низкого молекулярного веса);

- ингибирует синтез PGE 2 и брадикинина (ГК среднего молекулярного веса);

- уменьшает синовиальную гипертрофию и увеличивает количество синовиальных фибробластоподобных клеток, уменьшая при этом количество макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток и адипоцитов;

- регулирует пролиферацию фибробластов;

- тормозит миграцию и агрегацию лейкоцитов и макрофагов;

- изменяет поведение иммунных клеток;

- усиливает синтез хондроцитов, ГК и протеогликанов;

- улучшает функцию суставов, подвижность и уменьшает скованность;

- вызывает аналгезию, взаимодействуя с рецепторами ГК на свободных нервных окончаниях или вокруг них [44].

ГК может усиливать синтез хондроцитов эндогенной ГК и протеогликанов, предотвращать дегградацию хряща и способствовать его регенерации. Более того, она может снизить выработку провоспалительных медиаторов и матриксных металлопротеиназ, а также уменьшить нервные импульсы и чувствительность нервов, связанных с болью [45].

Многие исследования показали, что ГК играет важную роль в регуляции поведения клеток, включая пролиферацию, выживание, подвижность, миграцию и дифференцировку клеток.

ГК также обладает бактериостатическим действием и антиадгезивной способностью. Toll-подобные рецепторы (TLR), однопроходные трансмембранные рецепторы играют жизненно важную роль в активации реакций иммунных клеток. Фрагменты ГК с низкой молекулярной



Эффекты применения ГК в зависимости от молекулярного веса

массой могут связываться с TLR-4 и действовать как инициаторы защиты от бактериальной инфекции. Кроме того, ICAM-1 (молекула внутриклеточной адгезии-1) является членом суперсемейства иммуноглобулинов, которое экспрессируется лимфоцитами и макрофагами. В настоящее время подтверждено антимикробное действие ГК на *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, β -гемолитический стрептококк, *Prevotella oris*, *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Кроме того, Драго и др. продемонстрировали, что ГК может препятствовать бактериальной адгезии и образованию бактериальной биопленки [46].

Концепция повышения вязкости, впервые предложенная Balazs и Denlinger, была основана на гипотезе о том, что внутрисуставное введение ГК в суставы с ОА может восстановить реологические свойства СЖ, способствовать эндогенному синтезу ГК с более высокой молекулярной массой и, возможно, более функциональной, тем самым улучшая подвижность и суставную функцию, а также уменьшая боль [47].

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

В настоящее время препараты ГК делятся на препараты с очень низкой молекулярной массой (VLMW — very low molecular weight (500–800 кДа), низкой (LMW — low molecular weight (800–1500 кДа), средней (AMW — average molecular weight (1500–3000 кДа), высокой (HMW — high molecular weight (3000–3500 кДа), сверхвысокой (UHMW — Ultra-high molecular weight (~6000 кДа) и препараты со сшитой структурой (cross-link). Терапевтическая эффективность этих продуктов зависит не только от молекулярной массы, но и в зависимости от происхождения ГК, способа производства, схемы лечения, реологических свойств, периода полураспада в суставе, а также фармакокинетики и фармакодинамики. Продолжительность клинического эффекта препаратов ГК намного длиннее, чем их период полувыведения [48].

Наличие гидроксильных и карбоксильных групп в структуре ГК делает возможным проведение химических модификаций, позволяя вводить в препараты различные функциональные группы, такие как тиолы, галогенацетаты, альдегиды, дигидразиды или карбодиимиды. Эти модификации позволяют сшивать ГК для увеличения срока службы ГК и изменения вязкоупругих свойств ее водного раствора. Процесс сшивания имеет решающее значение для определения реологических характеристик инъекционных продуктов, что делает возможным их индивидуальное применение в конкретных областях и для конкретных целей [49].

Условно все продукты ГК для внутрисуставного введения можно разделить на несколько групп:

- линейные препараты различного молекулярного веса;
- гибридные препараты, содержащие субстанцию нескольких молекулярных весов (смешанного веса);
- препараты с биологически активными добавками;
- препараты с подвижной сетью;
- кросслинк препараты (поперечные сшивки молекул ГК обеспечиваются двумя механизмами: физическим, за счет электростатического взаимодействия, и химическим, за счет образования ковалентных связей [50]);
- бионические кросслинки, проявляющие сначала свойства кросслинков, а затем линейных препаратов.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Для продления действия ГК в организме еще до появления модифицированных производных ГК (кросслинков) стали добавлять различные вещества, защищающие ГК от ферментативного расщепления, а также имеющие свои дополнительные эффекты.

- Некоторые наиболее типичные добавки к ГК:
 - *Маннитол* — стабилизирует клеточные мембраны, уменьшает проницаемость сосудов, оказывает противовоспалительное действие, предотвращает появление отеков после инъекций и значительно сокращает восстановительный процесс;
 - *Хондроитина сульфат* — защищает ГК от ферментативного расщепления и блокирует активацию TGFB1;
 - *L-пролин* — вызывает активную выработку коллагена и противовоспалительный эффект;
 - *Глицин* — способствует восстановлению тканей и защите коллагена хряща;
 - *Глюкозамин* — стимулирует вискоиндукцию и синтез собственной ГК;
 - *Триамцинолон* — снимает воспаления, синовиты, отеки, купирует боль;
 - *Полинуклеотиды* — снимают воспаления, стимулируют репарацию и регенерацию [51].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ Остеоартрит коленного сустава

Проведены многочисленные метаанализы для определения безопасности и эффективности инъекций ГК при ОА коленного сустава. Они показывают разные результаты. Наиболее сдержанный подход продемонстрировала AAOS, которая не рекомендует ГК при лечении ОА коленного сустава. Большое количество исследований считаются противоречивыми из-за различий в методологии оценки клинической эффективности и безопасности [52–56].

Внутрисуставная терапия препаратами ГК является хорошо переносимым и эффективным вариантом для пациентов с ОА коленного сустава легкой и средней степени тяжести, для которых неэффективна фармакологическая терапия первой линии (**уровень доказательности — 1А**) [57].

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (ESCEO) в 2019 г. на основании пула многочисленных рандомизированных исследований и метаанализов демонстрирует снижение необходимости или отсрочку операции по полной замене коленного сустава примерно с 2 до 3,5 лет при 5 или более внутрисуставных курсах препаратов ГК. Лечение препаратами ГК также снижает потребность в других обезболивающих, таких как НПВП, кортикостероиды и опиоиды, у пациентов с ОА коленного сустава. Препараты ГК должны назначаться как позднее средство в алгоритме лечения. Требуются дальнейшие исследования для определения фенотипов пациентов, связанных с оптимальной эффективностью внутрисуставных инъекций препаратов ГК, а долгосрочная эффективность должна быть подтверждена в дополнительных проспективных РКИ (**уровень доказательности — 1В**) [58].

Внутрисуставное введение препаратов ГК является полезным терапевтическим инструментом при лечении пациентов с остеоартритом. Литературные данные указывают на способность инъекций уменьшать боль и улучшать функцию суставов. Учитывая высокую переносимость препаратов ГК, способность контрастировать со структурными повреждениями суставов и отсрочивать необходимость хирургического протезирования, можно рассматривать данный метод лечения как безопасную, эффективную и долгосрочную терапию (**уровень доказательности — 4**) [59–62].

Остеоартрит коленного сустава является основной причиной инвалидности пожилых людей. Это локализованное болезненное состояние часто сопровождается снижением вязкоэластичности внутрисуставной синовиальной жидкости из-за снижения молекулярной массы и/или концентрации гиалуронана. Использование препаратов ГК направлено на восстановление вязкоэластичного гомеостаза сустава, пораженного артритом, чтобы уменьшить боль и восстановить функцию. Результаты исследования рекомендуют использовать возможность применения препаратов ГК после неэффективности физических упражнений и местного или системного обезболивающего лечения у пожилых людей с остеоартритом коленного сустава, особенно при наличии сопутствующих желудочно-кишечных, почечных или сердечно-со-

судистых заболеваний или лекарственного взаимодействия (**уровень доказательности — 4**) [63].

В систематическом обзоре в соответствии с рекомендациями PRISMA и сетевом метаанализе сообщается об относительной эффективности внутрисуставных инъекций при лечении остеоартрита коленного сустава. У молодых пациентов и пациентов без тяжелых дегенеративных изменений эффективность внутрисуставных инъекций как консервативного метода лечения симптоматической боли, связанной с остеоартритом коленного сустава, с сохранением функции становится предметом все большего интереса (**уровень доказательности — 1А**) [64].

Исследования показывают, что тройная инъекция небольшой дозы среднемoleкулярной ГК более эффективна для улучшения показателей WOMAC, VAS и индекса Лекена, чем однократная инъекция большой дозы. Однако группа, получившая большие однократные дозы ГК, продемонстрировала более быстрое уменьшение боли и более ранний эффект. Как однократные, так и многократные внутрисуставные инъекции ГК являются эффективным методом лечения боли и улучшения функции у пациентов с остеоартритом коленного сустава. Эффективность обычно наблюдается в течение 6 месяцев, затем, когда боль и нарушения появляются снова в течение 1 года, можно рекомендовать возобновить лечение, если пациент проявляет желание и готовность к лечению (**уровень доказательности — 3А**) [65].

Крупнейший систематический обзор 2023 г. выявил 169 исследований с участием 21 163 рандомизированных пациентов с остеоартритом коленного сустава. Анализ основных результатов был основан на 24 крупных плацебо-контролируемых исследованиях, в которые были включены 8997 рандомизированных пациентов с остеоартритом коленного сустава. Эффективность и безопасность лечения пациентов инъекциями ГК до сих пор остается предметом дискуссий. Авторы указывают на то, что эффект от лечения ГК меньше, чем сообщалось ранее. Авторы метаанализа указывают на то, что препараты ГК приводят к небольшому уменьшению боли при остеоартрите коленного сустава по сравнению с плацебо, эта разница меньше минимальной клинически значимой разницы между группами. Также указывается на то, что инъекции ГК увеличивают риск серьезных побочных эффектов по сравнению с плацебо. Данный метаанализ не подтверждает эффективность широкого использования препаратов ГК для лечения остеоартрита коленного сустава (**уровень доказательности — 1А**) [66].

Между препаратами ГК для внутрисуставного введения существует множество различий. Подчеркивается важность таких характеристик

препаратов ГК, как молекулярный вес, происхождение и структура препарата с позиций разных клинических результатов в лечении пациентов с ОА коленного сустава. В частности, среднемолекулярная ГК показала большую эффективность по сравнению с альтернативными препаратами с «очень низким молекулярным весом», в то время как препараты ГК птичьего происхождения и сшитые препараты потенциально продемонстрировали увеличение воспалительных побочных эффектов по сравнению с аналогами не птичьего происхождения и несшитыми аналогами. Учитывая различия в свойствах ГК и механизме их действия, не все препараты ГК оказывают одинаковый клинический эффект. Таким образом, эти свойства должны учитываться врачами, поставщиками медицинских услуг и заинтересованными сторонами перед выбором препарата ГК (**уровень доказательности — 2А**) [67].

Исследования по использованию внутрисуставных инъекций препаратов ГК разнообразны и противоречивы, в последнее время содержат рекомендации не использовать продукты с гиалуроновой кислотой для повышения вязкости из-за двусмысленных данных, опубликованных в литературе. Международный симпозиум по внутрисуставному лечению (ISIAT 2023) создал междисциплинарную группу технических экспертов для определения набора характеристик потенциального препарата ГК для взрослых с легкой и умеренной степенью ОА, а также пороговых значений для клинически значимого уменьшения боли, улучшения функции суставов и качества жизни, которое может быть достигнуто с помощью таких продуктов. Предлагаемые заявления сосредоточены на характеристиках, которые определяют принятие клинических решений, а не на технических характеристиках внутрисуставных препаратов ГК, которые учитываются в исследовательских целях (**уровень доказательности — 4**) [68].

Данные крупнейших метаанализов, проведенных в последние годы, свидетельствуют о противоречивом характере эффективности препаратов ГК для внутрисуставного введения у пациентов с ОА коленного сустава. По большинству исследований четко прослеживается зависимость клинических эффектов от свойств самого препарата ГК, молекулярного веса, субстанции, наличия сшивков, стабилизации и пр. Однако остаются исследования, свидетельствующие о небольшом клиническом эффекте внутрисуставного введения препаратов ГК, либо его отсутствии, а часть исследований с декларацией положительного эффекта оказываются неучтенными в метаанализах. Группы международных экспертов обращают внимание на необходимость ухода от учета

технических характеристик препаратов в сторону фиксации клинических характеристик препаратов для понимания их реальной эффективности: стадии ОА, фенотипов и др. Тем более что по всем исследованиям и метаанализам красной линией проходит общая безопасность внутрисуставных инъекций ГК и уменьшение доз других препаратов для купирования болевого синдрома. Авторы консенсуса считают целесообразным сделать вывод о том, что внутрисуставная терапия препаратами ГК стала важной частью лечения пациентов с ОА коленного сустава, но в контексте доказательной медицины должно быть продолжено изучение как отдельных препаратов, так и общего клинического эффекта и безопасности при их использовании, которое требует учета и российского, и международного научного и клинического опыта.

Остеоартрит тазобедренного сустава

Определялся терапевтический эффект и риск побочных эффектов применения ГК при ОА тазобедренного сустава. Подходящие исследования были ограничены исследованиями ГК с рандомизированным дизайном. Всего в этот метаанализ было включено шесть исследований. Полученный результат свидетельствует о том, что внутрисуставное введение ГК при ОА тазобедренного сустава может значительно уменьшить боль и улучшить функциональное восстановление по сравнению с состоянием до лечения. Однако, по-видимому, нет существенной разницы между ГК и физиологическим раствором или другими методами лечения. В настоящее время имеющиеся данные указывают на то, что внутрисуставная ГК при ОА тазобедренного сустава не увеличивает риск побочных эффектов (**уровень доказательности — 1А**) [69].

Проведена оценка эффективности и переносимости курсов внутрисуставного введения препаратов ГК при симптоматическом остеоартрите тазобедренного сустава: ретроспективное наблюдательное когортное исследование применения ГК со средней молекулярной массой по сравнению с низкой молекулярной массой ГК и в сравнении с терапией с отсутствием вискодобавок. Результаты демонстрируют эффективность обезболивания препаратами ГК по сравнению с пероральными НПВП/анальгетиками, в первую очередь за счет снижения потребления обезболивающих препаратов. Анальгетическая эффективность, функциональное восстановление и подвижность суставов увеличиваются и улучшаются в течение 12 и 24 месяцев, что позволяет предположить, что повторные введения достигают общего суммарного эффекта (**уровень доказательности — 2А**) [70].

Подтверждено, что внутрисуставное введение ГК пациентам пожилого возраста является без-

опасным и эффективным способом лечения ОА тазобедренных суставов (**уровень доказательности — 1B**) [71].

Остеоартрит плечевого сустава

Симптоматический первичный остеоартрит плечевого сустава может быть непростым для лечения. Гиалуроновая кислота стала многообещающим средством его нехирургического лечения. В систематическом обзоре с метаанализом оценена эффективность внутрисуставного введения ГК для облегчения боли у пациентов, страдающих ОА плечевого сустава. Результаты этого систематического обзора и метаанализа показали, что внутрисуставные инъекции препаратов ГК могут быть эффективными для значительного облегчения боли по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с инъекциями кортикостероидов у пациентов, страдающих ОА плечевого сустава (**уровень доказательности — 1A**) [72].

Остеоартрит голеностопного сустава

В проспективном когортном исследовании показана перспективность применения кросслинк препаратов ГК при лечении ОА голеностопного сустава. Одна инъекция была связана с клинически значимым уменьшением боли и уменьшением степени инвалидности в течение 26-недельного периода и в целом хорошо переносилась (**уровень доказательности — 2A**) [73].

На основании результатов другого проспективного когортного исследования показано, что внутрисуставные инъекции гиалуроната натрия являются полезной консервативной терапией остеоартрита голеностопного сустава (**уровень доказательности — 2A**) [74].

Остеоартрит суставов пальцев и кисти

Представлен систематический обзор литературы, включая все контролируемые исследования по изучению эффективности и безопасности любой внутрисуставной терапии при ОА запястно-пястного и межфаланговых суставов по сравнению с плацебо или другими методами лечения. Не было обнаружено убедительных доказательств эффективности кортикостероидов или ГК по сравнению с другими альтернативными методами лечения. Сообщалось только о местных нежелательных явлениях. Несмотря на положительный краткосрочный профиль безопасности, кортикостероиды или ГК не оказываются более эффективными, чем плацебо, при остеоартрите суставов кисти (**уровень доказательности — 1B**) [75].

Инъекционная терапия остеоартрита суставов основания большого пальца представлена систематическим обзором и метаанализом, которые показали неоднозначность данных эффективнос-

ти какой-либо инъекционной терапии по сравнению с неинъекционными методами лечения. Указывается на ограниченное понимание как краткосрочных, так и долгосрочных эффектов, и необходимость в большом, методологически надежном РКИ, изучающем широко используемые инъекционные методы лечения и сравнивающим их с другими терапевтическими вариантами плацебо (**уровень доказательности — 1B**) [76].

Сочетание гиалуроновой кислоты с кортикостероидами, PRP в комбинированной терапии остеоартрита коленного сустава

Проведен сетевой метаанализ 35 исследований с 3104 участниками. Исследование показало, что PRP и PRP+ГК были наиболее успешными в улучшении функции и облегчении боли через 3, 6 и 12 мес. наблюдения. ГКС, ГК, PRP и комбинированная терапия не приводили к увеличению частоты побочных эффектов, связанных с лечением, по сравнению с плацебо (**уровень доказательности — 1A**) [77].

Тендинопатии и другие патологии мягких тканей

В систематическом обзоре и метаанализе РКИ оценена эффективность препаратов ГК в лечении травм мягких тканей: 19 РКИ ($n = 1629$ пациентов) соответствовали критериям участия и были включены в этот обзор. По нозологиям в обзор вошли пациенты с тендинопатиями вращательной манжеты плеча, эпикондилитами, растяжением связок голеностопного сустава, тендинопатией ахиллова сухожилия, тендинопатией надколенника и стенозирующим лигаментитом. Из 19 РКИ 11 были плацебо-контролируемыми, а в 9 использовались активные препараты сравнения (PRP, кортизон, пролотерапия или экстракорпоральная ударно-волновая терапия). Данное исследование подтверждает эффективность ГК очень низкого, низкого и среднего молекулярного веса при лечении различных заболеваний мягких тканей. Понимание относительных эффектов ГК по сравнению с другими инъекционными методами лечения требует дополнительных крупных исследований (**уровень доказательности — 1A**) [78].

В проспективном открытом клиническом исследовании проведена оценка эффективности и безопасности перисухожильной инъекции ГК очень низкого молекулярного веса при болезненных тендинопатиях. Показана эффективность и безопасность перисухожильной инъекции такой ГК ультразвуковым контролем в отношении уменьшения боли у пациентов, страдающих латеральным эпикондилитом, тендинопатией ахиллова сухожилия и тендинопатией связки надколенника. Инъекции ГК приводят к значительному

облегчению боли, уменьшению толщины сухожилий и неоваскуляризации по данным УЗИ. Лечение оказалось безопасным и очень хорошо переносимым (**уровень доказательности — 4**) [79].

Результаты показали, что ни в одном из исследований не сообщается о серьезных побочных эффектах, и большинство из них поддерживают использование инъекций ГК при тендинопатиях, уделяя особое внимание уменьшению боли и функциональной оценке. Необходимы дальнейшие исследования для лучшего изучения эффектов и методов введения ГК при тендинопатиях (**уровень доказательности — 2А**) [80].

ГК является эффективным терапевтическим вариантом для лечения тендинопатий, связанных со спортом, но для подтверждения имеющихся результатов необходимы дальнейшие исследования с большим размером выборки (**уровень доказательности — 3В**) [81].

Восемнадцать исследований (1773 пациентов с тендинопатиями вращательной манжеты плеча) были объединены в систематический обзор и метаанализ. Инъекция ГК очень низкого и низкого молекулярного веса при тендинопатии вращательной манжеты плеча связана с купированием болевого синдрома и улучшением функционального результата. ГК, как и стероиды, оказались эффективными без существенной разницы. Но риск осложнений выше при использовании стероидов. Указывается на необходимость более глубоких РКИ между этими двумя препаратами, чтобы получить четкую картину эффективности и безопасности (**уровень доказательности — 1В**) [82].

Травма вращательной манжеты плеча изучалась в исследовании, в которое были включены 10 РКИ с участием 861 пациента, включающих 4 терапевтических мероприятия: инъекционную терапию кортикостероидами, инъекционную терапию обогащенной тромбоцитами плазмой (PRP), инъекционную терапию гиалуроновой кислотой (ГК) и пролотерапию (PRO). Авторы рекомендуют использовать инъекции кортикостероидов в сочетании с инъекциями гиалуроновой кислоты для нехирургического консервативного клинического лечения травм вращательной манжеты плеча (**уровень доказательности — 2А**) [83].

Адгезивный капсулит

Внутрисуставные инъекции ГК по сравнению с внутрисуставной инъекцией кортизона имеют эквивалентные клинические результаты. Неоднородность методов лечения, использованных в рассмотренных исследованиях, не позволяет сделать однозначный вывод по вопросу ГК в лечении адгезивного капсулита (**уровень доказательности — 2А**) [84].

Препараты ГК использовались при гемиплегическом плече — варианте постинсультного адгезивного капсулита. Препараты ГК обладают менее мощной способностью уменьшать боль при движении по сравнению со стероидами в раннем периоде, но могут быть хорошей альтернативой стероидам для лечения адгезивного капсулита, когда использование стероидов ограничено (**уровень доказательности — 3А**) [85].

Сочетание терапии препаратами гиалуроновой кислоты с хирургическими методами лечения

Артроскопия в сочетании с внутрисуставным введением гиалуроната натрия может замедлить развитие остеоартрита коленного сустава, но строгие доказательные медицинские оценки отсутствуют. Проанализирована клиническая эффективность артроскопии в сочетании с внутрисуставной инъекцией гиалуроната натрия в замедлении остеоартрита коленного сустава. В метаанализ были включены двенадцать источников. Метаанализ подтвердил, что артроскопия в сочетании с внутрисуставным введением гиалуроната натрия демонстрирует значительный клинический терапевтический эффект при лечении ОА коленного сустава. Такое комбинированное лечение позволяет значительно улучшить функцию коленного сустава, облегчить клинические симптомы и улучшить качество жизни пациентов (**уровень доказательности — 1А**) [86].

Плантарный фасциит (фасциопатия)

Краткосрочную эффективность, безопасность и зависимость «доза-эффект» среднемолекулярной гиалуроновой кислоты исследовали у пациентов с подошвенной фасциопатией в многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 168 пациентов с постоянной болью, вызванной подошвенной фасциопатией. Введение пяти инъекций ГК является эффективным методом лечения без серьезных побочных реакций и консервативным вариантом лечения подошвенной фасциопатии. Это лечение способствовало облегчению боли у пациентов с подошвенной фасциопатией и улучшению их повседневной деятельности (**уровень доказательности — 1А**) [87].

ТРЕБОВАНИЯ К ПАЦИЕНТУ

- Пациенту должен быть выставлен диагноз, соответствующий критериям отбора для внутрисуставной инъекции препарата ГК.
- Дополнительные исследования должны быть проведены до начала курса лечения. Диагноз должен быть подтвержден с помощью инструментальных методов исследования, рентгеновского

исследования, УЗИ, МРТ или КТ до начала проведения инъекции.

- Противопоказания к процедуре рассматриваются до начала ее проведения [60].

ПОДГОТОВКА БОЛЬНОГО К ИНЪЕКЦИИ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

- С пациентом должна быть проведена беседа, ему должна быть предоставлена информация о манипуляции, ее возможных осложнениях и последствиях. Необходимо подписать информированное согласие до начала проведения процедуры, разъяснить детали лечения и сформировать реалистичные ожидания.

- Локальная инъекционная терапия с применением ГК не должна быть единственным методом лечения. Лечение должно носить комплексный характер с использованием оптимального спектра немедикаментозных и медикаментозных коррекций.

- В большинстве случаев перед введением ГК целесообразна противовоспалительная терапия не менее 7 дней.

- Перед введением ГК следует оценить интенсивность болевого синдрома и амплитуду движений в суставе, подлежащем лечению. В случае отсутствия динамики болевого синдрома и амплитуды движений после двух введений, третье и последующие введения нецелесообразны.

- Перед введением ГК целесообразно аспирировать содержимое полости сустава настолько, насколько это возможно.

- В случае наличия синовита ограничиться небольшой аспирацией, направленной на диагностику причин воспаления без введения препарата ГК [60].

МЕРОПРИЯТИЯ БЛИЖАЙШЕГО ПОСТИНЪЕКЦИОННОГО ПЕРИОДА

- Пациенты должны быть инструктированы, как вести себя после процедуры, соблюдать меры предосторожности и иметь возможность контакта с врачом в случае наличия жалоб или осложнений.

- Необходимо делать комплекс упражнений для распределения ГК в суставе, исключить на время тепловые воздействия (прием теплых и горячих ванн, посещение бани), а также процедуры, усиливающие кровообращение (физиотерапевтические методы, массаж) на срок не менее 48 ч.

- Также стоит объяснить пациенту, что появление слабо выраженной припухлости и дискомфорта в области инъекции — это нормальная реакция тканей, для купирования которой можно использовать обезболивание, лед, супрастин.

- Пациенту следует связаться с врачом при значительном усилении болевого синдрома, припухлости или появлении отечности.

- Внутрисуставное введение — основной путь введения. Количество введений линейной ГК в лечебном курсе — не менее 2 в большинстве случаев, зависит от дозы действующего вещества при каждом введении.

- При наличии показаний к локальной инъекционной терапии нескольких анатомических локализаций у одного пациента возможно в асептических условиях разделить препарат ГК из одного преднаполненного шприца для введения в разные зоны во время одной инъекционной процедуры.

- В случае наличия остатка препарата ГК последний подлежит утилизации. Хранить невведенный препарат запрещается [60].

МЕРОПРИЯТИЯ ОТДАЛЕННОГО ПОСТИНЪЕКЦИОННОГО ПЕРИОДА

- Пациенты требуют динамического наблюдения в течение 6–12 мес. после проведения курсовой терапии ГК для контроля над динамикой болевого синдрома, локальным статусом в месте инъекции, восстановлением утраченной функции, оценкой эффективности проведенного лечения и принятия решения о повторении курсов терапии.

- С целью обработки клинических данных считается оптимальным проведение обследования для оценки эффективности терапии с помощью принятых шкал и опросников для объективизации клинических оценок и проведение дополнительных инструментальных методов обследования в динамике.

- Решение о повторных курсах инъекций принимается по согласованию врача и пациента на основе полученного функционального результата.

- В случае отчетливого положительного эффекта в отношении боли и функции курсы инъекционного лечения целесообразно повторять 1 раз в 6–12 мес., даже при отсутствии симптоматики, в т.ч. с целью воздействия на прогноз заболевания [60].

ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ИНЪЕКЦИИ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Побочные эффекты внутрисуставных инъекций ГК обычно легкие и проходят самостоятельно. Наиболее распространенными побочными эффектами являются местные реакции или раздражение в месте инъекции. До 2% пациентов могут испытывать обострение после инъекции с усилением боли, отеком, покраснением и повышением температуры, которое обычно проходит самостоятельно и регрессирует при использовании льда, отдыха и противовоспалительных препаратов. При анализе синовиальной жидкости в таких случаях выявляется асептическая жидкость без

кристаллов. В клинических исследованиях не сообщалось о внутрисуставных инфекциях, которые в клинической практике встречаются крайне редко. Сообщалось о реакциях гиперчувствительности, включая анафилаксию и ангионевротический отек. В клинических исследованиях примерно в 2% случаев сообщалось о системных побочных эффектах, таких как сыпь, артралгия, миалгия, мышечные спазмы и тошнота [88].

ОБЩИЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ВНУТРИ- И ОКОЛОСУСТАВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

- Аллергия, индивидуальная гиперчувствительность, непереносимость, аутоиммунные реакции на гиалуроновую кислоту, ее дериваты и/или любой из компонентов, входящих в состав конкретного медицинского изделия.
- Любое инфекционное или неинфекционное заболевание в стадии обострения.
- Хронические инфекции, тропные к тканям опорно-двигательного аппарата, например, хламидиоз, лайм-боррелиоз, вирусные гепатиты и др.
- Кожные заболевания в зоне введения.
- Известная онкопатология на данный момент или в состоянии ремиссии после радикального лечения в срок до 5 лет.
- Повышенная кровоточивость, геморрагический синдром при патологии свертывающей и противосвертывающей систем гемостаза, тромбоцитопении менее $70 \times 10^9/\text{л}$.
- Системные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты. В отдельных случаях возможно внутрисуставное введение ГК при условии стойкой клинико-лабораторной ремиссии длительностью не менее 6 месяцев.
- Артрит сустава, подлежащего лечению, в стадии обострения (ревматоидный, подагрический, реактивный, псориатический и др.)
- Эндопротез сустава — противопоказание к внутрисуставному введению ГК. При этом около-суставное введение возможно по показаниям.
- I триместр беременности [60].

ДЕЙСТВИЯ ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПОСЛЕ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

- Разгрузка конечности. Иммобилизация или ортезирование.
- Холод по 15–20 мин 3–5 р/сутки в течение 3–5 дней.
- Короткий курс НПВП.
- Гиалуронидаза (лидаза, лонгидаза) — введение в место скопления ГК либо фонофорез, 1–2 терапевтические сессии.

- Блокатор H1-рецепторов гистамина (препарат первого выбора Супрастин) в средней терапевтической дозировке в течение 3–5 дней [60].

ЮРИДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 901н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «травматология и ортопедия»
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 октября 2017 г. № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 16 января 2023 г. № 11н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при коксартрозе (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение) и о внесении изменения в стандарт первичной медико-санитарной помощи при осложнениях, связанных с внутренними ортопедическими протезными устройствами, имплантатами и трансплантатами тазобедренного сустава, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1669н»
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 октября 2022 года № 706н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при гонартрозе (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)»
- Клинические рекомендации. Коксартроз. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: M16. Год утверждения (частота пересмотра): 2021. Возрастная категория: Взрослые. Год окончания действия: 2023. ID: 666. Разработчик клинической рекомендации: Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация ревматологов России, Общероссийская общественная организация Ассоциация реабилитологов России. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ
- Клинические рекомендации. Гонартроз. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: M17. Год утверждения (частота пересмотра): 2021. Возрастная категория: Взрослые. Год окончания действия: 2023. ID: 667. Разработчик клинической рекомендации: Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация ревматологов России. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ
- Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 58484-2019 «Имплантаты хирургические неактивные.

Имплантаты на основе гиалуроновой кислоты. Стандартное руководство по определению характеристик гиалуроновой кислоты как основы медицинских изделий» (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 8 августа 2019 г. N 481-ст). Стандартиформ, Москва, 2019 г.

ОБЩИЙ ВЫВОД КОНСЕНСУСА

Гиалуроновая кислота играет жизненно важную роль в здоровье опорно-двигательного аппарата, особенно при болезненных состояниях, таких как остеоартрит и тендинопатии. Внутрисуставное введение препаратов ГК в качестве ортобиологического средства представляет собой минимально инвазивную процедуру с частично доказанной эффективностью и безопасностью. Эта терапия создает клинические эффекты, связанные с ослаблением воспаления, восстановлением вискозуплементации, улучшением биомеханики, пролиферацией клеток, дифференцировкой, миграцией и усилением биосинтеза и секрецией белка. Несмотря на растущее число новых производных ГК для лечения ортопедических заболеваний, необходимы дальнейшие исследования для понимания факторов, способствующих восстановлению пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата. Рекомендуется проводить исследования высокого доказательного уровня для формирования доказательной базы по каждому из препаратов [89].

Большое разнообразие препаратов ГК, а также разносторонние научные данные с позиции доказательной медицины требуют от медицинского сообщества консолидации знаний, аналитических подходов для дальнейшего изучения эффективности, безопасности и особенностей клинического применения этих препаратов. Разнообразие данных по эффективности лечения препаратами ГК связано с различными характеристиками используемых препаратов, в частности молекулярным весом, наличием «сшивок» между макромолекулами, определяющих их большую стойкость к механическому стрессу и биодegradации, кратностью введения, дозой и объемом вводимого действующего вещества и клиническими характеристиками пациентов: возрастом, активностью, фенотипом заболевания.

Расширение рынка препаратов ГК в России, включение их в национальные клинические рекомендации, утвержденные Минздравом, расширение показаний к их использованию, огромное количество неоднородных зарубежных публикаций ставит цель своевременного анализа и выработки документов для Российской платформы регенеративной медицины. Консенсус «Препараты гиалуроновой кислоты в травматологии и ортопедии. Ортобиологические аспекты» создан для отражения наиболее важной информации по этому методу лечения в контексте клинической эффективности и безопасности его применения при различных патологических состояниях.

Данный документ строится на современном анализе научных данных по характеристикам и клиническому использованию препаратов ГК, является согласительным и рекомендуется к использованию экспертными группами при разработке клинических рекомендаций по нозологическим формам, вошедшим в консенсус.

Данный документ строится на современном анализе научных данных по характеристикам и клиническому использованию препаратов ГК, является согласительным и рекомендуется к использованию экспертными группами при разработке клинических рекомендаций по нозологическим формам, вошедшим в консенсус.

Приложение

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЯХ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Адгезивный капсулит плечевого сустава [20, 57, 58]

Применение ГК оправдано на 1–2 стадии, а также после проведения артроскопического артролиза.

- Возможно внутрисуставное введение линейной ГК с МВ 0,5–2,5 МДа по 2–5 мл с интервалом 7–14 дней × 2–3 раза на курс. Суммарная доза действующего вещества от 40 мг на курс.

- Также возможно околосуставное введение (субакромиально, в проекции интервала ротаторов/ключовидно-плечевой связки) аналогичной ГК по 0,5–1,0 мл той же кратности. При этом наибольшее значение в лечении имеет мульти-модальная физическая реабилитация, а терапия препаратами ГК должна интегрироваться в реабилитационный протокол.

Подакромиальный импинджмент-синдром, повреждение сухожилий вращательной манжеты плеча (частичное повреждение, не разрыв), поддельтовидно-подакромиальный бурсит [59–61]

При отсутствии показаний к операции или наличии противопоказаний/невозможности/отказа от оперативного лечения.

Применение ГК показано:

- Околосуставное применение линейной ГК с МВ 0,5–2,5 МДа в зону(ы) повреждения по 0,5–1 мл на каждое введение с интервалом 7 дней × 2–3 раза на курс. Суммарная доза действующего вещества от 20 мг на курс.

- При значительных объемах повреждения применение линейной ГК также оправдано в качестве адьювантной терапии после артроскопического вмешательства. Целесообразна интеграция ЛИТ в реабилитационный протокол в режиме, аналогичном вышеуказанному.

Ризартроз (остеоартрит суставов 1-го «луча» кисти, трапецие-пястного и трапецие-трапециевидно-ладьевидного суставов) [62, 63]

Применение ГК показано.

- Внутрисуставное введение линейной ГК с МВ 0,5–1,6 МДа. Суммарная доза действующего вещества от 10 мг на курс.

- По 0,5–1,0 мл на каждое введение.
- 2–4 введения на курс с интервалом в 7 дней.

Акромиально-ключичный и грудино-ключичный артроз [64]

Применение ГК показано.

- Внутрисуставное введение линейной ГК с МВ 0,5–2,5 МДа. Суммарная доза действующего вещества от 10 мг на курс.

- По 0,5–2,0 мл.
- 2–3 введения на курс с интервалом в 7 дней.

«Щелкающий» палец, стенозирующий тендинит сгибателей пальцев кисти, болезнь Нотта, а1-лигаментит, «trigger finger» [67, 68]

Применение ГК возможно.

- Возможно введение линейной ГК с МВ 0,5–1,6 Мда в синовиальный футляр сгибателей пораженного пальца кисти. Суммарная доза действующего вещества от 5 мг для каждого отдельного сустава на курс.

- По 0,25–1,0 мл на каждое введение.
- 1–2 введения на курс с интервалом в 7 дней.

В случае недостаточной эффективности ЛИТ, целесообразно малоинвазивное хирургическое лечение, возможное в амбулаторных условиях под МИА.

Коксартроз (остеоартрит тазобедренного сустава) [24, 72, 73]

Применение ГК показано.

- Обязателен УЗ/Р/КТ-контроль внутрисуставного введения.

- Предпочтительным следует признать передний доступ.

- Возможно внутрисуставное введение ГК с МВ 1–2,5 МДа × 2–4 раза на курс.

- Возможно использование комбинации линейной ГК с МВ 1,0–1,6 МДа + препарата полинуклеотидов × 2–4 раза внутрисуставно на курс (либо последовательное введение ПН, затем ГК).

- Возможно однократное внутрисуставное введение поперечноштитой ГК (например, бионического кросслинк препарат) на курс.

- Объем введения 2,0–4,0 мл на процедуру.
- Интервал между введениями 7–14 дней.

- Суммарная доза действующего вещества от 80 мг на курс.

Гонартроз (остеоартрит коленного сустава) [61–63]

Применение ГК показано.

- Внутрисуставное введение ГК представляет собой экономически рентабельное лечение ОА коленного сустава.

- Наилучший инъекционный доступ в коленный сустав — латеральный средне-пателлярный доступ под УЗ-контролем.

- В зависимости от клинических данных можно использовать любые ГК, а также сочетания ГК с другими инъекционными средствами.

- Объем введения 2,0–6,0 мл на процедуру.
- Кратность введения по инструкции препарата.

- Интервал между введениями 7–14 дней.

- Суммарная доза действующего вещества от 80 мг на курс.

- Каждый пациент с признаками воспаления коленного сустава должен быть обследован для исключения РА, псориаза, подагры, ПФА (необходимо исследовать СРБ, РФ, АЦПП в плазме крови и кристаллы в синовиальной жидкости).

- Ремиссия иммуновоспалительного заболевания — отсутствие активности сроком от 6 до 12 мес.

«Изолированный» пателлофemorальный артроз (остеоартрит бедренно-надколенникового сустава) [22, 72]

Применение ГК показано.

- Внутрисуставное введение линейной ГК с МВ 0,5–2,5 МДа. Суммарная доза действующего вещества от 40 мг на курс.

- По 2,0–6,0 мл на каждое введение.
- 2–4 введения на курс с интервалом в 7–14 дней.

Крузартроз (остеоартрит таранно-берцового сустава, остеоартрит надтаранного сустава) [23, 24]

- Возможно однократное внутрисуставное введение поперечноштитой ГК (например, бионического кросслинка) на курс. В данных случаях предпочтителен УЗ/Р/КТ-контроль введения.

- Возможно внутрисуставное введение ГК 1,0–2,5 МДа × 3–5 раз на курс.

- Объем введения 1,0–3,0 мл на процедуру.
- Интервал между введениями 7–14 дней.

- Суммарная доза действующего вещества от 30 мг на курс.

Подострый и хронический период после пластики передней крестообразной связки

Применение ГК возможно. Ведение целесообразно не ранее 6 недель п/о.

- Внутрисуставное введение линейной ГК с МВ 1,0–2,5 МДа. Суммарная доза действующего вещества от 40 мг на курс.

- По 2,0–6,0 мл на каждое введение.
- 2–3 введения на курс с интервалом в 7 дней.

- В сроки более 6 месяцев п/о возможно однократное внутрисуставное введение поперечноштитого гиалуроната на курс.

Плантарный фасциит [24–26]

Применение ГК возможно.

- Возможно околосоуставное введение линейной ГК с МВ 0,5–1,6 МДа.
 - Суммарная доза действующего вещества от 10 мг на курс.
 - По 0,5–2,0 мл на каждое введение в область прикрепления подошвенного апоневроза к медиальной части пяточного бугра.
 - 2–3 введения на курс с интервалом в 7–14 дней.
 - Возможна комбинация препаратов ГК и полинуклеотида в одном лечебном курсе. Также возможно сочетать ГК с введением инъекционного коллагена.
- Тендиниты* [75–78]
- В целом, околосоужильное применение ГК оправдано, но требует введения под УЗ-наведением.
- Возможно введение линейной ГК с МВ 0,5–2,5 МДа. Суммарная доза действующего вещества от 10 мг для 1 сухожилия на курс.
 - По 0,5–1,0 мл на каждое введение.

- 2–3 введения на курс с интервалом в 7 дней.
 - Целесообразно сочетание применения ГК с обогащенной тромбоцитами аутоплазмой и/или полинуклеотидами.
 - Также возможно сочетать ГК с введением инъекционного коллагена.
- Синдром де Кервена, стенозирующий тендовагинит 1-го компартмента разгибателей на уровне запястья* [79–81]
- Возможно введение линейной ГК с МВ 0,5–1,6 МДа в синовиальный футляр сухожилий 1-го компартмента запястья. Суммарная доза действующего вещества от 5 мг для каждого отдельного сустава на курс.
- По 0,5–1,0 мл на инъекцию.
 - Два введения на курс с интервалом в 7 дней.
 - 40% экспертов считают, что ГК в этом случае малоэффективна. В случае недостаточной эффективности ЛИТ, целесообразно малоинвазивное хирургическое лечение, возможное в амбулаторных условиях под МИА.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Costa F.R., Costa Marques M.R., Costa V.C., Santos G.S., Martins R.A., Santos M.D.S. et al. Intra-Articular Hyaluronic Acid in Osteoarthritis and Tendinopathies: Molecular and Clinical Approaches. *Biomedicines*. 2023;11(4):1061. doi: 10.3390/biomedicines11041061.
- Walker K., Basehore B.M., Goyal A., Zito P.M. Hyaluronic Acid. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482440/>.
- Liu L., Liu Y., Li J., Du G., Chen J. Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges, and perspectives. *Microb Cell Fact*. 2011;10:99. doi: 10.1186/1475-2859-10-99.
- Fraser J.R.E., Laurent T.C., Laurent U.B.G. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med*. 1997;242:27-33. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x.
- Boeriu C.G., Springer J., Kooy F.K., van den Broek L.A.M., Eggink G. Production methods for hyaluronan. *Int J Carbohydr Chem*. 2013;2013:1-14. doi: 10.1155/2013/624967.
- Shiedlin A., Bigelow R., Christopher W., Arbabi S., Yang L., Maier R.V. et al. Evaluation of hyaluronan from different sources: Streptococcus zooepidemicus, rooster comb, bovine vitreous, and human umbilical cord. *Biomacromolecules*. 2004;5:2122-2127. doi: 10.1021/bm0498427.
- Mao Z., Chen R.R. Recombinant synthesis of hyaluronan by Agrobacterium sp. *Biotechnol Prog*. 2007;23:1038-1042. doi: 10.1021/bp070113n.
- Widner B., Behr R., Von Dollen S., Tang M., Heu T., Sloma A. et al. Hyaluronic acid production in Bacillus subtilis. *Appl Env Microbiol*. 2005;71:3747-3752. doi: 10.1128/AEM.71.7.3747-3752.2005.
- Страхов М.А., Скорогляд А.В. Современные тенденции использования средств, замещающих синовиальную жидкость, на основе связанной гиалуриновой кислоты в лечении пациентов с травмами и заболеваниями опорно-двигательного аппарата. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2013;20(4):85-91. doi: 10.17816/vto20130485-91.
- Strakhov M.A., Skoroglyadov A.V. Modern tendencies of synovial fluid substituting drugs based on bound hyaluronic acid use in treatment of patients with locomotor system pathology and injuries. *N.N. Priorov journal of traumatology and orthopedics*. 2013;20(4):85-91. (In Russian). doi: 10.17816/vto20130485-91.
- Boeriu C.G., Springer J., Kooy F.K., van den Broek L.A.M., Eggink G. Production methods for hyaluronan. *Int J Carbohydr Chem*. 2013;2013:1-14. doi: 10.1155/2013/624967.
- Jing W., Deangelis P.L. Synchronized chemoenzymatic synthesis of monodisperse hyaluronan polymers. *J Biol Chem*. 2004;279:42345-42349. doi: 10.1074/jbc.M402744200.
- Sze J.H., Brownlie J.C., Love C.A. Biotechnological production of hyaluronic acid: a mini review. *3 Biotech*. 2016;6(1):67. doi: 10.1007/s13205-016-0379-9.
- Ghosh P., Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis; are the effects molecular weight dependent? *Sem Arthr Rheum*. 2002;32:10-37. doi: 10.1053/sarh.2002.33720.
- Ström A., Larsson A., Okay O. Preparation and physical properties of hyaluronic acid-based cryogels. *J Appl Polym Sci*. 2015;132(29):1-11. doi: 42194 10.1002/app.42194.
- Conrozier T., Chevalier X. Long-term experience with hylan GF-20 in the treatment of knee osteoarthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9:1797-1804. doi: 10.1517/14656566.9.10.1797.
- McCourt P.A. How does the hyaluronan scrapyard operate? *Matrix Biol*. 1999;18:427-432. doi: 10.1016/S0945-053X(99)00045-1.
- Frenkel J.S. The role of hyaluronan in wound healing. *Int Wound J*. 2014;11:159-163. doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01057.x.
- Litwiniuk M., Krejner A., Speyrer M.S., Gauto A.R., Grzela T. Hyaluronic acid in inflammation and tissue regeneration. *Wounds*. 2016;28:78-88. Available from: <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/wounds/article/hyaluronic-acid-inflammation-and-tissue-regeneration>.

19. Liang J., Jiang D., Noble P.W. Hyaluronan as a therapeutic target in human diseases. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;97:186-203. doi: 10.1016/j.addr.2015.10.017.
20. Holmes M.W.A., Bayliss M.T., Muir H. Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size. *Biochem J.* 1988;250:435-441. doi: 10.1042/bj2500435.
21. Gupta R.C., Doss R.B., Lall R., Srivastava A., Sinha A. Nutraceuticals in arthritis. In: Gupta R.C., Srivastava A., Lall R. (eds.) *Nutraceuticals in Veterinary Medicine.* Cham: Springer Nature; 2019. p. 365-381.
22. Jadin L., Bookbinder L.H., Frost G.I. A comprehensive model of hyaluronan turnover in the mouse. *Matrix Biol.* 2012;31(2):81-89. doi: 10.1016/j.matbio.2011.11.002.
23. Heldin P., Basu K., Olofsson B., Porsch H., Kozlova I., Kahata K. Deregulation of hyaluronan synthesis, degradation and binding promotes breast cancer. *J Biochem.* 2013;154(5):395-408. doi: 10.1093/jb/mvt085.
24. Laurent U.B., Dahl L.B., Reed R.K. Catabolism of hyaluronan in rabbit skin takes place locally, in lymph nodes and liver. *Exp Physiol.* 1991;76(5):695-703. doi: 10.1113/expphysiol.1991.sp003536.
25. Lesley J., Hyman R. CD44 structure and function. *Front Biosci.* 1998;3:616-630. doi: 10.2741/a306.
26. Caires R., Luis E., Taberner F.J., Fernandez-Ballester G., Ferrer-Montiel A., Balazs E.A. et al. Hyaluronan modulates TRPV1 channel opening, reducing peripheral nociceptor activity and pain. *Nat Commun.* 2015;6:8095. doi: 10.1038/ncomms9095.
27. Ferrari L.F., Khomula E.V., Araldi D., Levine J.D. CD44 signaling mediates high molecular weight hyaluronan-induced Antihyperalgesia. *J Neurosci.* 2018;38(2):308-321. doi: 10.1523/jneurosci.2695-17.2017.
28. Bonet I.J.M., Araldi D., Khomula E.V., Bogen O., Green P.G., Levine J.D. Mechanisms mediating high-molecular-weight hyaluronan-induced Antihyperalgesia. *J Neurosci.* 2020;40(34):6477-6488. doi: 10.1523/jneurosci.0166-20.2020.
29. Machado V., Morais M., Medeiros R. Hyaluronic Acid-Based Nanomaterials Applied to Cancer: Where Are We Now? *Pharmaceutics.* 2022;14(10):2092. doi: 10.3390/pharmaceutics14102092.
30. Noble P.W. Hyaluronan and its catabolic products in tissue injury and repair. *Matrix Biol.* 2002;21(1):25-29. doi:10.1016/s0945-053x(01)00184-6.
31. Pahwa R., Nallasamy P., Jialal I. Toll-like receptors 2 and 4 mediate hyperglycemia induced macrovascular aortic endothelial cell inflammation and perturbation of the endothelial glycocalyx. *J Diabetes Complications.* 2016;30(4):563-572. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.01.014.
32. Moreland L.W. Intra-articular hyaluronan. (hyaluronic acid) and hyalans for the treatment of osteoarthritis: mechanism of action. *Arthr Res Ther.* 2003;5(2):54-67. doi: 10.1186/ar623.
33. Chernos M., Grecov D., Kwok E., Bebe S., Babsola O., Anastassiades T. Rheological study of hyaluronic acid derivatives. *Biomed Eng Lett.* 2017;7(1):17-24. doi: 10.1007/s13534-017-0010-y.
34. George E. Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:637-40. doi: 10.1136/ard.57.11.637.
35. Bagga H., Burkhardt D., Sambrook P., March L. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2006; 33(5):946-950. Available from: <https://www.jrheum.org/content/33/5/946>.
36. Yasuda T. Progress of research in osteoarthritis: pharmacological effects of hyaluronan. *Clin Calcium.* 2009;19:1644-1652.
37. Bothner H., Wik O. Rheology of hyaluronate. *Acta Otolaryngol.* 1987;104(S442):25-30. doi: 10.3109/00016488709102834.
38. Wang C.T., Lin Y.T., Chiang B.L., Lin Y.H., Hou S.M. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage.* 2006;14(12):1237-1247. doi: 10.1016/j.joca.2006.05.009.
39. Ghosh P., Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32(1):10-37. doi: 10.1053/sarh.2002.33720.
40. Yasuda T. Hyaluronan inhibits prostaglandin E2 production via CD44 in U937 human macrophages. *Tohoku J Exp Med.* 2010;220(3):229-235. doi: 10.1620/tjem.220.229.
41. Sasaki A., Sasaki K., Konttinen Y.T., Santavirta S., Takahara M. et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1beta-induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med.* 2004;204(2):99-107. doi: 10.1620/tjem.204.99.
42. Gupta R.C., Lall R., Srivastava A., Sinha A. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front Vet Sci.* 2019;6:192. doi: 10.3389/fvets.2019.00192.
43. Migliore A., Procopio S. Effectiveness and utility of hyaluronic acid in osteoarthritis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12(1):31-33. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.1.031.
44. Xing F., Zhou C., Hui D., Du C., Wu L., Wang L. et al. Hyaluronic acid as a bioactive component for bone tissue regeneration: Fabrication, modification, properties, and biological functions. *Nanotechnology Reviews.* 2020;9:1059-1079. doi: 10.1515/ntrev-2020-0084.
45. Balazs E.A., Denlinger J.L. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1993;39:3-9.
46. Страхов М.А., Алексеева Л.И., Маремкулов К.К. Низкомолекулярные гиалуронаты: биологическое действие, эффективность, безопасность и клинический опыт лечения болевых синдромов опорно-двигательного аппарата (обзор литературы и клинические наблюдения). *Современная ревматология.* 2023;17(1): 93-100. doi: 10.14412/1996-7012-2023-1-93-100.
47. Strakhov M.A., Alekseeva L.I., Maremkulov K.K. Low molecular weight hyaluronates: biological action, efficacy, safety and clinical experience in the treatment of musculoskeletal pain syndromes (literature review and clinical observations). *Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(1):93-100. (In Russian). doi: 10.14412/1996-7012-2023-1-93-100.
48. Ilyin S.O., Kulichikhin V.G., Malkin A.Y. The rheological characterisation of typical injection implants based on hyaluronic acid for contour correction. *Rheol. Acta.* 2016;55:223-233. doi: 10.1007/s00397-016-0913-z.
49. Иванов П.Л., Хабаров В.Н. Биомедицинское применение гиалурононовой кислоты и её химически модифицированных производных. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 288 с.
50. Migliore A., Integlia D., Pompilio G., Di Giuseppe F., Aru C., Brown T. Cost-effectiveness and budget impact analysis of viscosupplementation with hylan G-F 20 for knee and hip osteoarthritis. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2019;11:453-464. doi: 10.2147/CEOR.S194669.

50. Mordin M., Parrish W., Masaquel C., Bisson B., Copley-Merriman C. Intra-articular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee in the united states: a systematic review of economic evaluations. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2021;14:11795441211047284. doi: 10.1177/11795441211047284.
51. Zhu K.Y., Acuña A.J., Samuel L.T., Grits D., Kamath A.F. Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: has utilization among medicare beneficiaries changed between 2012 and 2018? *J Bone Joint Surg Am.* 2022;104(10):e43. doi: 10.2106.
52. Dysart S., Utkina K., Stong L., Nelson W., Sacks N., Healey B. et al. Insights from real-world analysis of treatment patterns in patients with newly diagnosed knee osteoarthritis. *Am Health Drug Benefits.* 2021;14(2):56-62. Available from: <https://https.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8244737/>.
53. Schmajuk G., Bozic K.J., Yazdany J. Using Medicare data to understand low-value health care: the case of intra-articular hyaluronic acid injections. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1702-1704. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.3926.
54. Bhandari M., Bannuru R.R., Babins E.M., Martel-Pelletier J., Khan M., Raynauld J.P. et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9(9):231-246. doi: 10.1177/1759720X17729641.
55. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
56. Варонько И.А. Место препаратов гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита. *Медицинские новости.* 2018; 2:24-28.
Varonka I.A. The role of hyaluronic acid preparations in the treatment of osteoarthritis. *Meditinskie novosti.* 2018; 2:24-28. (In Russian).
57. Экспертный совет. О применении гиалуроновой кислоты для локальной инъекционной терапии патологий верхней, нижней конечности, заболеланий спины и позвоночника: пострелиз. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(4):232-233. Available from: <https://www.rusmedreview.com/archive/khirurgiya-urologiya-4-2023/>.
Expert Council. The use of hyaluronic acid for local injection therapy in pathologies of upper and lower extremities and spinal disorders: post-release. *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(4):232-233. (In Russian). Available from: <https://www.rusmedreview.com/archive/khirurgiya-urologiya-4-2023/>.
58. Migliore A., Procopio S. Effectiveness and utility of hyaluronic acid in osteoarthritis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12(1):31-33. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.1.031.
59. Weiss C. Viscosupplementation in the older patient with osteoarthritis. *Operative Techniques in Orthopaedics.* 2002;12(2):124-130. doi: 10.1053/otor.2002.36174.
60. Qiao X., Yan L., Feng Y., Li X., Zhang K., Lv Z. et al. Efficacy and safety of corticosteroids, hyaluronic acid, and PRP and combination therapy for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023;24(1):926. doi: 10.1186/s12891-023-06925-6.
61. Safali S., Ertaş E.S., Özdemir A., Cataklı D. Evaluation of single and multiple hyaluronic acid injections at different concentrations with high molecular weight in the treatment of knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024;25(1):164. doi: 10.1186/s12891-024-07200-y.
62. Pereira T.V., Jüni P., Saadat P., Xing D., Yao L., Bobos P. et al. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;378: e069722. doi: 10.1136/bmj-2022-069722.
63. Ferkel E., Manjoo A., Martins D., Bhandari M., Sethi P., Nicholls M. Intra-articular Hyaluronic Acid Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Product Properties. *Cartilage.* 2023;14(4):424-432. doi: 10.1177/19476035231154530.
64. Migliore A., Maheu E., Saccone L., de Campos G.C., Alekseeva L., Chevalier X., Conrozier T. et al. What We Should Expect from an Innovative Intra-Articular Hyaluronic Acid Product: Expert Opinion Based on a Comprehensive Review of the Literature. *J Clin. Med.* 2023;12(23):7422. doi: 10.3390/jcm12237422.
65. Wu B., Li Y., Liu Y. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections in hip osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget.* 2017;8(49): 86865-86876. doi: 10.18632/oncotarget.20995.
66. De Lucia O., Pierannunzi L.M., Pregolato F., Verduci E., Crotti C., Valcamonica E. et al. Effectiveness and Tolerability of Repeated Courses of Viscosupplementation in Symptomatic Hip Osteoarthritis: A Retrospective Observational Cohort Study of High Molecular Weight vs. Medium Molecular Weight Hyaluronic Acid vs. No Viscosupplementation. *Front Pharmacol.* 2019; 10:1007. doi: 10.3389/fphar.2019.01007.
67. Clementi D., D'Ambrosi R., Bertocco P., Bucci M.S., Cardile C., Ragni P. et al. Efficacy of a single intra-articular injection of ultra-high molecular weight hyaluronic acid for hip osteoarthritis: a randomized controlled study. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2018;28(5):915-922. doi: 10.1007/s00590-017-2083-9.
68. Familiari F., Ammendolia A., Rupp M.C., Russo R., Pujia A., Montalcini T. et al. Efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid in patients with glenohumeral joint osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Res.* 2023;41(11): 2345-2358. doi: 10.1002/jor.25648.
69. Younger A.S.E., Penner M., Wing K., Veljkovic A., Nacht J., Wang Z. et al. Nonanimal Hyaluronic Acid for the Treatment of Ankle Osteoarthritis: A Prospective, Single-Arm Cohort Study. *J Foot Ankle Surg.* 2019;58(3): 514-518. doi: 10.1053/j.jfas.2018.10.003.
70. Murphy E.P., Curtin M., McGoldrick N.P., Thong G., Kearns S.R. Prospective Evaluation of Intra-Articular Sodium Hyaluronate Injection in the Ankle. *J Foot Ankle Surg.* 2017;56(2):327-331. doi: 10.1053/j.jfas.2016.09.017.
71. Kroon F.P.B., Rubio R., Schoones J.W., Kloppenburg M. Intra-Articular Therapies in the Treatment of Hand Osteoarthritis: A Systematic Literature Review. *Drugs Aging.* 2016;33(2):119-133. doi: 10.1007/s40266-015-0330-5.
72. Riley N., Vella-Baldacchino M., Thurley N., Hopewell S., Carr A.J., Dean B.J.F. Injection therapy for base of thumb osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(9):e027507. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027507.

73. Qiao X., Yan L., Feng Y., Li X., Zhang K., Lv Z. et al. Efficacy and safety of corticosteroids, hyaluronic acid, and PRP and combination therapy for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023;24(1):926. doi: 10.1186/s12891-023-06925-6.
74. Khan M., Shanmugaraj A., Prada C., Patel A., Babins E., Bhandari M. The Role of Hyaluronic Acid for Soft Tissue Indications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Health.* 2023;15(1):86-96. doi: 10.1177/19417381211073316.
75. Fogli M., Giordan N., Mazzoni G. Efficacy and safety of hyaluronic acid (500-730kDa) Ultrasound-guided injections on painful tendinopathies: a prospective, open label, clinical study. *Muscle Ligaments Tendons J.* 2017;7(2):388-395. doi: 10.11138/mltj/2017.7.2.388.
76. Agostini F., de Sire A., Paoloni M., Finamore N., Ammendolia A., Mangone M. Effects of hyaluronic acid injections on pain and functioning in patients affected by tendinopathies: A narrative review. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2022;35(5):949-961. doi: 10.3233/BMR-210309.
77. Crimaldi S., Liguori S., Tamburrino P., Moretti A., Paoletta M., Toro G. et al. The Role of Hyaluronic Acid in Sport-Related Tendinopathies: A Narrative Review. *Medicina.* 2021;57(10):1088. doi: 10.3390/medicina57101088.
78. Shivam B., Balgovind S.R., Bishwa B.N., Anil R., Arghya K.C., Divyansh S. Efficacy of hyaluronic acid in rotator cuff pathology compared to other available treatment modalities: A Systematic Review and meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Reports.* 2023;2(3):100157. doi: 10.1016/j.jorep.2023.100157.
79. Zhi F., Cai F., Zhang W., Xiong L., Hu J., Lin X. Clinical efficacy of different shoulder joint drug injections for rotator cuff injuries: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(39):e30659. doi: 10.1097/MD.00000000000030659.
80. Papalia R., Tecame A., Vadalà G., Russo F., Perna M., Papalia G. et al. The use of hyaluronic acid in the treatment of shoulder capsulitis: a systematic review. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017;31(4 Suppl 2):23-32. Available from: [https://www.biolifesas.org/EN/Y2017/V31/I4\(S2\)/23](https://www.biolifesas.org/EN/Y2017/V31/I4(S2)/23).
81. Jang M.H., Lee C.H., Shin Y.I., Kim S.Y., Huh S.C. Effect of Intra-articular Hyaluronic Acid Injection on Hemiplegic Shoulder Pain After Stroke. *Ann Rehabil Med.* 2016;40(5):835-844. doi: 10.5535/arm.2016.40.5.835.
82. Yang X., Liang W., Li J., Liu P. A meta-analysis and systematic review of the therapeutic effects of arthroscopy combined with intra-articular injection of sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. *Ann Palliat Med.* 2021;10(9):9859-9869. doi: 10.21037/apm-21-2145.
83. Kumai T., Samoto N., Hasegawa A., Noguchi H., Shiranita A., Shiraishi M. et al. Short-term efficacy and safety of hyaluronic acid injection for plantar fasciopathy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26(3):903-911. doi: 10.1007/s00167-017-4467-0.
84. Costa, F.R., Costa Marques M.R., Costa V.C., Santos G.S., Martins R.A., Santos M.B.S. et al. Intra-Articular Hyaluronic Acid in Osteoarthritis and Tendinopathies: Molecular and Clinical Approaches. *Biomedicines.* 2023;11(4):1061. doi: 10.3390/biomedicines11041061.

Разработчики и редакторы:

Страхов Максим Алексеевич — к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии педфака ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; доцент кафедры травматологии и ортопедии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва

Виноградова Наталья Анатольевна — к.м.н., ревматолог, врач УЗИ, Клинико-диагностический центр МЕДСИ, г. Москва

Девальд Инесса Валерьевна — к.м.н., доцент кафедры ИДПО ЮуГМУ, ревматолог, врач УЗИ, терапевт высшей категории, г. Челябинск

Загидулин Кирилл Сергеевич — травматолог-ортопед, член ассоциации травматологов-ортопедов Челябинской области, куратор практической школы артроскопии Челябинской области, г. Челябинск

Качесов Антон Владимирович — к.м.н., травматолог-ортопед, врач высшей категории, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Институт травматологии, г. Нижний Новгород

Колесников Ян Геннадьевич — врач-хирург, ортопед, УЗД, Институт хирургической коррекции и восстановления. Преподаватель-исследователь, член РОХ, АТОР, ICRS, ESVS, г. Москва

Левашева Людмила Александровна — к.м.н., ревматолог, главный врач Клиники ревматологии профессора А.И. Дубикова, г. Владивосток

Нагматуллин Владислав Рустэмович — травматолог-ортопед, ГКБ № 12, г. Казань

Пастель Владимир Борисович — к.м.н., ортопед, артролог, врач высшей категории, главный врач Клиники Музалевского, г. Саратов

Сиразитдинов Саяр Дамирович — заведующий травматологическим отделением консультативной поликлиники травматологического центра, травматолог-ортопед высшей категории, г. Казань

Тукаев Руслан Салихьянович — травматолог-ортопед, г. Тюмень

Якушев Денис Сергеевич — травматолог-ортопед ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, преподаватель Российской ассоциации стопы и голеностопного сустава (RUSFAS), г. Москва