

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2025.3.9>

Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты в терапии остеоартрита коленного сустава: краткий обзор

К.Г. Шилина, Л.Р. Выхристенко

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2025. – Том 24, №3. – С. 9-17.

Intra-articular hyaluronic acid injections in the knee osteoarthritis therapy: a brief review

K.G. Shilina, L.R. Vykhrystenka

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2025;24(3):9-17.

Резюме.

Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты (ГК) широко используются в терапии пациентов с остеоартритом (ОА) коленного сустава. Противоречивые данные об их эффективности, отсутствие четких рекомендаций по схемам введения ГК, предикторов позитивного/негативного ответа на внутрисуставные инъекции ГК заставляют задуматься о необходимости выбора данного метода лечения ОА. В обзоре приведена информация о функциях ГК в среде сустава, её метаболизме у пациентов с ОА. Кратко описаны различия среди существующих видов ГК для внутрисуставного введения. Описаны положительные эффекты от внутрисуставных инъекций ГК, такие как снижение уровня боли и потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах и анальгетиках, улучшение функции коленного сустава, уменьшение дегградации хряща и периартикулярного фиброза, отсрочка эндопротезирования, экономическая целесообразность. Приведены данные о наиболее значимых предикторах клинического ответа на внутрисуставные инъекции ГК.

Ключевые слова: остеоартрит, коленный сустав, внутрисуставные инъекции, гиалуроновая кислота, вискозуплементация, эффективность, предиктор.

Abstract.

Intra-articular hyaluronic acid (HA) injections are widely used in the therapy of patients with knee osteoarthritis (OA). Contradictory data on its effectiveness, lack of clear recommendations on the regimens of HA administration, predictors of positive/negative response to intra-articular HA injections make us think about the necessity of choosing this method of OA treatment. This review provides information on the functions of HA in the joint environment, its metabolism in patients with OA. The differences among the existing types of HA for intra-articular injection are briefly described. The positive effects of intraarticular HA injections are described, such as reducing pain and the need for nonsteroidal anti-inflammatory drugs and analgesics, improving knee joint function, reducing cartilage degradation and periarticular fibrosis, delaying knee replacement, and economic feasibility. Data on the most significant predictors of clinical response to intra-articular HA injections are presented.

Keywords: osteoarthritis, knee, intra-articular injections, hyaluronic acid, viscosupplementation, effectiveness, predictor.

Введение

Остеоартрит (ОА) – широко известное заболевание костно-мышечной системы, имеющее большое количество фенотипов, объединенных единым звеном патогенеза в виде прогрессирующей деструкции хряща с вовлечением окружающих тканей. В настоящее время ОА коленных и тазобедренных суставов является самой распространенной формой артрита. Согласно исследованию Institute for Health Metrics and Evaluation, около 15% людей старше 30 лет во всем мире страдают ОА, что по данным на 2020 г. составило 595 миллионов человек. При проведении анализа диагностированных случаев ОА за период 1990-2020 гг. выяснилось, что неуклонный рост заболеваемости (+132% за 30 лет) связан со старением, увеличением численности населения и ожирением [1]. По данным Национального статистического комитета Республики Беларусь за 2023 г., болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани занимают 3-е место (5 124 человека) среди совершеннолетних лиц, впервые признанных инвалидами [2], при этом ОА лидирует среди регистрируемых нозологий.

ОА является самой частой причиной хронической боли (>3 мес.) в коленном суставе, однако механизмы возникновения боли в случае ОА по-прежнему остаются недостаточно изученными. Отсутствует четкая корреляция интенсивности боли со стадией ОА, что предполагает наличие дополнительных факторов, вызывающих и модулирующих болевой синдром и его восприятие. Нарушение сна, наличие сопутствующих заболеваний (в особенности боль в нижней части спины, депрессия и заболевания сердца), повышенный индекс массы тела (ИМТ), длительность заболевания могут негативно влиять на уровень боли при ОА, однако требуются дополнительные исследования высокого качества для оценки влияния каждого из перечисленных факторов на развитие хронического болевого синдрома [3]. Вследствие боли и нарушения функции сустава качество жизни пациентов с ОА снижается [4-5]. Это вынуждает пациентов использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоиды и внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов (ГКС), что нельзя назвать оптимальным лечением ОА.

Исходя из вышеописанного можно сделать вывод о том, что рациональное купирование болевого синдрома или снижение его интенсивно-

сти являются наиболее востребованными для пациентов с ОА. Однако унифицированный подход к лечению ОА не позволяет в ряде случаев достичь желаемых результатов.

Клинические исследования лекарственных препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза ОА, являются приоритетными, в том числе оценивающими эффективность внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты (ГК) при различных фенотипах ОА, краткий обзор которых представлен в статье.

Физиологические и иммунологические свойства гиалуроновой кислоты

Внутрисуставные инъекции ГК получили широкое распространение в лечении пациентов с ОА и направлены на замещение утраченной в процессе прогрессирования заболевания эндогенной ГК. Действующие локальные и международные клинические рекомендации по ведению пациентов с ОА коленных суставов имеют принципиально разные рекомендации о необходимости ее использования. Это можно объяснить не достижением консенсуса по схемам и режимам инъекционной терапии, отсутствием рекомендаций по использованию ГК при различных фенотипах ОА коленного сустава, многообразием ГК с различными ее характеристиками, разнородностью дизайнов исследований для оценки эффективности ГК [6, 7, 8, 9, 10].

Являясь одной из основных составляющих синовиальной жидкости, ГК обладает рядом важных свойств для обеспечения нормального функционирования сустава. Благодаря своей молекулярной структуре и отрицательному заряду, ГК способна связывать большое количество воды, что обеспечивает гидратирующие и амортизирующие свойства синовиальной жидкости. Вязкая структура синовиальной жидкости с достаточным количеством ГК уменьшает трение между суставными поверхностями. Достаточно хорошо известна роль ГК в транспорте питательных веществ в хондроциты, агрегации простагландинов, а также в модуляции воспалительного ответа. Имеется четкая взаимосвязь между изменением метаболизма ГК – снижением ее продукции и/или усиленным распадом и развитием ОА [6, 11, 12, 13].

Несмотря на актуальность темы и обилие публикаций по применению ГК при ОА, остается неясным механизм, при помощи которого ГК оказывает положительный эффект на течение ОА. В

исследованиях, проведенных на животных, описано снижение реакции синовиальной оболочки, уменьшение фиброзирования периапартулярных тканей и деградации хряща, торможение образования остеофитов и меньший их размер благодаря инъекции ГК, но неизвестны механизмы ее воздействия на человеческие вовлеченные клетки разных типов. После внутрисуставного введения ГК мышам с ОА коленного сустава усиливалась экспрессия хондрогенных генов и белков в субхондральной кости и хряще, в то время как экспрессия фиброгенных и деградирующих генов была заблокирована, при этом также была заблокирована активация генов обеих групп в синовиальной оболочке и менисках [14].

Первый препарат ГК был одобрен Food and Drug Administration (FDA) еще в 1997 году [15]. В настоящее время на рынке представлен обширный перечень препаратов ГК разной молекулярной массы для внутрисуставного и периапартулярного введения, которые можно условно разделить на содержащие низкомолекулярную (НМ), средномолекулярную (СМ) и высокомолекулярную (ВМ) ГК.

Активно исследуется вопрос влияния молекулярной массы ГК на клинический эффект инъекционной терапии. В исследованиях последних лет, в том числе плацебо-контролируемых, чаще используется НМ и ВМ ГК. Отмечается более выраженный молекулярный (хондропротекторный) и клинический эффект при использовании ВМ ГК относительно НМ ГК. Отмечено, что именно ВМ ГК имеет более сильное сродство к рецептору CD44.

CD44 – это трансмембранный гликопротеин, участвующий в регуляции клеточной адгезии, миграции, пролиферации и межклеточного взаимодействия. Основная функция CD44 заключается в связывании с ГК, в том числе в хондроцитах. Роль CD44 как участника метаболизма введенной в сустав ГК была продемонстрирована на мышинной модели ОА коленного сустава и определялась как ключевая. Отмечено, что у мышей с ОА коленного сустава и нокаутом CD44 отсутствовали защитные свойства введенной ГК на компоненты сустава, в то время как у мышей без нокаута CD44 благодаря ГК сохранялась целостность суставного хряща, а синовиальная оболочка и мениски были защищены от фиброза и неоваскуляризации [14].

Продемонстрированы иммуномодулирующие свойства ГК в среде сустава в зависимости

от молекулярной массы. Снижение экспрессии интерлейкина 1 бета, матричных металлопротеиназ, интерлейкина 6, интерлейкина 8, простагландина E2 и фактора некроза опухоли альфа, которые обеспечивают противовоспалительный ответ, после связывания ГК с CD 44 более выражено у ВМ ГК, в то время как НМ ГК может оказывать противоположный эффект [6, 16].

Помимо молекулярной массы ГК, описано потенциальное влияние наличия кросс-сшивки ГК и субстрата ее производства на клинический эффект после внутрисуставной инъекции, однако таких исследований мало. Процесс кросс-сшивки увеличивает вязкость ГК, что повышает коэффициент трения и более выражено облегчает боль, но при этом затрудняет ее взаимодействие с CD44 за счет изменения структуры ГК [16]. По субстрату производства ГК выделяют птичий субстрат и биологически синтезированную ГК. Ранее сообщалось о большей частоте островоспалительных реакций в виде артрита с выпотом в сустав при введении кросс-сшитой ГК и ГК, произведенной с использованием птичьего субстрата [16, 17]. Более поздние и более масштабные исследования опровергают влияние субстрата производства и сшивки ГК на частоту возникновения побочных эффектов после инъекции [18, 19, 20].

Частота развития нежелательных реакций после внутрисуставного введения ГК составляет 3,7-8,5% [21]. По данным плацебо-контролируемых исследований, количество зафиксированных нежелательных реакций после инъекции ГК статистически значимо не отличалось от группы контроля [20, 22]. Наиболее распространены легкие локализованные реакции, развивающиеся через 2-72 часа после инъекции ГК. К ним относят боль, отек сустава после инъекции, выраженные незначительно и проходящие самостоятельно. Описаны случаи возникновения и тяжелых острых локализованных реакций, требующих приема НПВП: боль в инъецированном суставе выраженная умеренно или значительно, сопровождающаяся отеком сустава, эритемой, иногда нарушением его функции. Подобный тип нежелательных реакций может быть вызван неправильной техникой инъекции без использования ультразвуковой навигации или быть иммунопосредованным, однако это требует дальнейших исследований [19, 21].

Внутрисуставный метаболизм эндогенной и экзогенной ГК достаточно сложный и не до конца изученный, однако в ранее опубликованных ра-

ботах описано влияние некоторых типов гиалуронидаз и рецептора гиалуронана CD44 на процесс деградации ГК в среде сустава [13, 23].

Гиалуронидазы – группа ферментов (β -эндогликозидазы), расщепляющих ГК до моносахаридов. Известно о шести типах человеческих гиалуронидаз, но только мРНК транскрипты гиалуронидазы 1 типа (HYAL1), гиалуронидазы 2 типа (HYAL2) и гиалуронидазы 3 типа (HYAL3) экспрессируются человеческими хондроцитами, при этом преобладает экспрессия HYAL2. При проведении исследования на мышцах описано негативное влияние сниженного уровня HYAL 2 на прогрессирование ОА [23]. Деградация ГК под воздействием гиалуронидаз имеет множество особенностей. Роль HYAL 3 в деградации ГК не изучена, в то время как роль HYAL1 и HYAL 2 в тесной связи с CD44 считается наиболее важной. Описано, что HYAL2 расщепляет ГК преимущественно внеклеточно и зависит от уровня и функции CD44, а увеличение высвобождения HYAL2 коррелирует со снижением количества CD44. HYAL1 деградирует ГК внутриклеточно и может расщепить только ГК, попавшую в клетки при помощи CD44 [13, 23].

В последние годы стали появляться публикации о новой гиалуронидазе HYBID, которая экспрессируется на фибробластоподобных синовиоцитах и хондроцитах и участвует в деградации ГК независимо от CD 44. У пациентов с ОА сверхэкспрессированный HYBID прямым и опосредованным путями вызывает ускоренную деградацию ГК, фиброзоподобный процесс, дегенерацию хряща и воспаление [24]. На мышинной модели с нокаутом HYBID продемонстрировано накопление ВМ ГК и, как следствие, торможение деструкции суставного хряща, что может рассматриваться как потенциальная терапевтическая мишень [25]. В другом исследовании отмечено, что выключение HYAL 1, HYAL 2 и CD 44 менее значимо влияло на деградацию ГК, чем нокаут HYBID [26].

Клиническая эффективность внутрисуставной инъекции гиалуроновой кислоты при остеоартрите коленного сустава

Большое количество публикаций посвящено позитивному влиянию внутрисуставного введения ГК на клинические симптомы ОА, такие как боль и нарушение функции коленных суставов [15, 27, 28, 29]. Dima A. и соавторы описа-

ли значимое уменьшение интенсивности боли и улучшение функции коленного сустава, которые сохранялись на протяжении 24 недель после однократной инъекции ГК. Авторы отмечают, что полученные ими результаты согласуются с другими исследованиями, хотя дозы и схемы внутрисуставного введения ГК отличались [15]. Galluccio F. и др. сообщили о долгосрочном, стабильном и безопасном снижении боли и уменьшении функции у пожилых пациентов с легким и умеренным ОА коленного сустава при ежеквартальных инъекциях ГК в коленный сустав в течение 5 лет [29]. По данным, опубликованным нами ранее, благодаря уменьшению интенсивности боли после инъекции ГК, у пациентов с ОА коленного сустава наблюдалось снижение потребности в НПВП [30], в то время как тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС) не гарантирует снижение потребности в НПВП в течение первого года после оперативного вмешательства, в особенности у пожилых пациентов [31].

ГК также обладает противовоспалительным эффектом [12, 28]. Группа исследователей из Индии оценила выраженность синовита у пациентов с ОА коленного сустава до и через 3 месяца после однократной внутрисуставной инъекции ГК, используя магнитно-резонансную томографию. Продemonстрировано, что интенсивность воспаления синовиальной оболочки после введения ГК снижается в большей степени в медиальном отделе коленного сустава, но также было отмечено уменьшение синовита при общей оценке коленного сустава [28].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Metsavaht L. и соавторы анализировали кинематику походки после лечения ОА препаратами ГК. Отмечено увеличение объема движений в аксиальной и сагитальной плоскостях коленного сустава, что улучшало кинематику походки и было сопоставимо с таковой при менее тяжелой стадии ОА коленного сустава [17].

Одним из наиболее важных позитивных эффектов внутрисуставного введения ГК можно считать отсрочку ТЭКС [6, 31]. По данным одного крупного исследования, проведенного в Республике Корея в 2024 г., отсрочка ТЭКС после внутрисуставной инъекции ГК составила около 1 года, при этом более длительной была в группе пациентов, получавших инъекции ВМ ГК. Авторы отметили, что режим многократных инъекций, а также совместное введение в сустав ГК и ГКС сопряжены с более высоким риском инфи-

цирования по сравнению с однократной инъекцией ГК без ГКС [6].

В январе 2024 г. был опубликован систематический обзор, в котором оценивалась экономическая эффективность инъекций ГК в лечении ОА коленного сустава. Отмечен благоприятный профиль затрат в большинстве проанализированных исследований за счет уменьшения использования ГКС и опиоидов при обострениях ОА и отсрочки ТЭКС. Авторы подчеркнули, что отмечалось четкое влияние молекулярной массы ГК на экономическую эффективность. Экономически эффективными были инъекции только ВМ ГК, при этом терапия НМ ГК не продемонстрировала снижение затрат системы здравоохранения США [32].

Предикторы клинического ответа на внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты при остеоартрите коленного сустава

Внутрисуставная инъекционная терапия ГК длительный период используется в терапии ОА коленного сустава, однако факторы, оказывающие влияние на продолжительность и выраженность клинического эффекта внутрисуставного введения ГК, изучены недостаточно. Оценивали влияние пола, возраста, ИМТ, рентгенологической стадии ОА и функции коленного сустава, молекулярной массы ГК, фенотипов ОА и коморбидных заболеваний.

Пол и возраст. У молодых пациентов описан более длительный и более выраженный эффект после введения ГК в коленный сустав [33, 34], что также согласуется с опубликованными нами ранее данными [35]. Hall A. и соавторы отмечали лучший эффект от внутрисуставной инъекции ГК у пациентов мужского пола и пациентов с высокими ожиданиями [33].

ИМТ. По имеющимся в открытом доступе данным, внутрисуставные инъекции ГК эффективнее у пациентов с более низким или нормальным ИМТ [33, 34, 36], что согласуется с нашими результатами [35].

Рентгенологическая стадия и функция коленного сустава до инъекции. Более ранняя рентгенологическая стадия и менее выраженное нарушение функции ОА коленного сустава сопряжены с эффективной внутрисуставной терапией ГК. Для I-II рентгенологической стадии по Келлгрэну-Лоуренсу результаты лучше, чем для III-IV стадии ОА коленного сустава [33, 34, 36, 37].

Молекулярная масса ГК. В большом количестве исследований, посвященных внутрисуставным инъекциям ГК, более значимый клинический эффект наблюдается после введения в сустав ВМ ГК [3, 32, 38], однако некоторые исследования демонстрируют противоположные результаты [39].

Фенотипы ОА и коморбидные заболевания. ОА коленного сустава – этиопатогенетически и клинически гетерогенная группа заболеваний, что делает весьма актуальным выделение фенотипов для персонализации терапии. Авторы систематического обзора, опубликованного в 2016 г., выделили 6 фенотипов ОА [40]:

1. ОА с хронической болью, характеризующийся центральной сенситизацией (16-19% случаев ОА).

2. Воспалительный, с превалированием признаков воспаления и быстрой рентгенологической прогрессией (16-30% случаев ОА).

3. Метаболический, включающий пациентов с метаболическим синдромом (до 50 % случаев ОА).

4. Связанный с механической перегрузкой (12-22% случаев ОА), затрагивающий определенные зоны сустава, часто вследствие травмы.

5. ОА с первичным изменением субхондральной кости по типу гипертрофических или атрофических изменений и измененным профилем маркеров костного обмена (встречается редко, 0,2-1,3% случаев ОА).

6. ОА с минимальным изменением суставов, характеризующийся медленной клинической и рентгенологической прогрессией (17-47% случаев ОА).

Описан менее продолжительный эффект после введения ГК в сустав пациентам с многокомпонентным поражением коленного сустава, малоподвижным образом жизни и при >3 повторных курсовых введениях ГК. У пациентов с артериальной гипертензией описан более длительный эффект, что по мнению авторов может быть связано с приемом некоторых антигипертензивных средств [36]. По нашим данным, наличие метаболического синдрома статистически значимо влияет на клинический эффект от ГК [35], однако это требует дальнейших исследований.

Заключение

Отсутствие исследований о клинических эффектах внутрисуставного введения ГК при разных фенотипах ОА коленного сустава, а также

четких молекулярных предикторов позитивно-го/негативного ответа на данный метод лечения делают необходимой персонификацию терапии. Не до конца изучено влияние механизмов деградации, метаболизма внутрисуставно введенной ГК на продолжительность клинического эффекта после инъекции. Очевидна необходимость в проведении исследований с целью сравнения клинических и молекулярных эффектов ГК разной молекулярной массы, но с одним типом субстрата и сшивки, для определения наиболее весомого фактора, определяющего клинический эффект и возможность развития побочных реакций.

Благодарности. Авторы выражают благодарность анонимным рецензентам статьи.

Acknowledgments. The authors declare no conflicts of interest and thank the anonymous reviewers of the article.

Литература

1. The Lancet: New study reveals the most common form of arthritis, osteoarthritis, affects 15% of the global population over the age of 30 // Institute for Health Metrics and Evaluation. URL: <https://www.healthdata.org/news-events/newsroom/news-releases/lancet-new-study-reveals-most-common-form-arthritis> (дата обращения: 11.01.2025).
2. Здравоохранение. Годовые данные. Распределение лиц в возрасте 18 лет и старше, впервые признанных инвалидами, по классам болезней // Национальный статистический комитет Республики Беларусь. URL: https://www.belstat.gov.by/viewer/?doclink=https://www.belstat.gov.by/upload-belstat/upload-belstat-excel/Oficial_statistika/2023/zabolev_18.xls#1 (дата обращения 11.01.2025).
3. Osteoarthritis year in review 2024: Epidemiology and therapy / A. Courties, I. Kouki, N. Soliman [et al.] // Osteoarthritis and cartilage. 2024 Nov. Vol. 32, № 11. P. 1397–1404. DOI: 10.1016/j.joca.2024.07.014
4. Абелевич, О. М. Оценка функции коленного сустава у пациентов после эндопротезирования с применением шкалы koos / О. М. Абелевич, А. И. Абелевич, А. В. Марочков // Журнал ГрГМУ. 2018. Vol. 16, № 6. P. 666–672. DOI: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-666-672
5. Literature Review to Understand the Burden and Current Non-surgical Management of Moderate-Severe Pain Associated with Knee Osteoarthritis / F. Castro-Dominguez, C. Tibesku, T. McAlindon [et al.] // Rheumatology and therapy. 2024 Dec. Vol. 11, № 6. P. 1457–1499. DOI: 10.1007/s40744-024-00720-y
6. Park, J. G. Association between intra-articular hyaluronic acid injections in delaying total knee arthroplasty and safety evaluation in primary knee osteoarthritis: analysis based on Health Insurance Review and Assessment Service (HIRA) claim database in Republic of Korea / J. G. Park, J. Sim, S. B. Han // BMC Musculoskeletal disorders. 2024 Sep. Vol. 25, № 1. P. 706. DOI: 10.1186/s12891-024-08025-5
7. Национальные рекомендации по лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями / Н. А. Маргушевич, Н. Ф. Сорока, Т. Д. Тябут [и др.] // Рецепт. 2021. Т. 24, № 3. С. 389–424.
8. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis / R. R. Bannuru, M. C. Osani, E. E. Vaysbrot [et al.] // Osteoarthritis and cartilage. 2019 Nov. Vol. 27, № 11. P. 1578–1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011
9. EULAR recommendations for intra-articular therapies / J. Uson, S. C. Rodriguez-García, R. Castellanos-Moreira [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. 2021 Oct. Vol. 80, № 10. P. 1299–1305. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220266
10. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee / S. L. Kolasinski, T. Neogi, M. C. Hochberg [et al.] // Arthritis care and research. 2020 Feb. Vol. 72, № 2. P. 149–162. DOI: 10.1002/acr.24131
11. Mechanobiology of Hyaluronan: Connecting Biomechanics and Bioactivity in Musculoskeletal Tissues / D. D. Chan, F. Guilak, R. L. Sah, S. Calve // Annual review of biomedical engineering. 2024 Jul. Vol. 26, № 1. P. 25–47. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-073123-120541
12. Anti-Inflammatory Effects of Intra-Articular Hyaluronic Acid: A Systematic Review / R. Altman, A. Bedi, A. Manjoo [et al.] // Cartilage. 2019 Jan. Vol. 10, № 1. P. 43–52. DOI: 10.1177/1947603517749919
13. CD44 knock-down in bovine and human chondrocytes results in release of bound HYAL2 / D. Hida, B. T. Danielson, C. B. Knudson, W. Knudson // Matrix biology. 2015 Oct. Vol. 48. P. 42–54. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.04.002
14. Hyaluronan injection in murine osteoarthritis prevents TGFbeta 1-induced synovial neovascularization and fibrosis and maintains articular cartilage integrity by a CD44-dependent mechanism / J. Li, D. J. Gorski, W. Anemaet [et al.] // Arthritis research and therapy. 2012 Jun. Vol. 14, № 3. Art. R151. DOI: 10.1186/ar3887
15. Can Hyaluronic Acid Combined with Chondroitin Sulfate in Viscosupplementation of Knee Osteoarthritis Improve Pain Symptoms and Mobility? / A. Dima, M. Dragosloveanu, A. R. Romila [et al.] // Biomolecules. 2024 Jul. Vol. 14, № 7. P. 832. DOI: 10.3390/biom14070832
16. Intra-articular Hyaluronic Acid Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Product Properties / E. Ferkel, A. Manjoo, D. Martins [et al.] // Cartilage. 2023 Dec. Vol. 14, № 4. P. 424–432. DOI: 10.1177/19476035231154530
17. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee / R. D. Altman, A. Bedi, J. Karlsson [et al.] // The American journal of sports medicine. 2016 Aug. Vol. 44, № 8. P. 2158–2165. DOI: 10.1177/0363546515609599
18. The efficacy and safety of sodium hyaluronate injection (Adant®) in treating degenerative osteoarthritis: a multi-center, randomized, double-blind, positive-drug parallel-controlled and non-inferiority clinical study / Y. Xin, L. Jianhao, S. Tiansheng [et al.] // International journal of rheumatic diseases. 2016 Mar. Vol. 19, № 3. P. 271–278. DOI: 10.1111/1756-185X.12782
19. Risk of Severe Acute Localized Reactions for Different Intraarticular Hyaluronic Acid Knee Injections in a Real-World Setting / K. L. Ong, J. Farr, A. S. Gudeman [et al.] // Cartilage. 2021 Dec. Vol. 13, № 1, suppl. P. 376S–386S. DOI: 10.1177/194760352111025815
20. Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis / R. R. Bannuru, M. Osani, E. E. Vaysbrot, T. E. McAlindon // Osteoarthritis and cartilage. 2016 Dec. Vol. 24, № 12. P. 2022–2041. DOI: 10.1016/j.joca.2016.07.010
21. Humphries, D. Severe acute localized reactions after intra-articular hyaluronic acid injections: a narrative review and physician's guide to incidence, prevention, and management of these adverse reactions / D. Humphries, M. Baria, J.

- Fitzpatrick // Journal of cCartilage & joint preservation. 2025. Vol. 5, № 1. Art. 100187. DOI: 10.1016/j.jcjp.2024.100187
22. Safety and efficacy of US-approved viscosupplements for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials / V. Strand, L. F. McIntyre, W. R. Beach [et al.] // Journal of pain research. 2015 May. Vol. 8. P. 217–228. DOI: 10.2147/JPR.S83076
23. Harada, H. CD44-dependent intracellular and extracellular catabolism of hyaluronic acid by hyaluronidase-1 and -2 / H. Harada, M. Takahashi // Journal of biological chemistry. 2007 Feb. Vol. 282, № 8. P. 5597–5607. DOI: 10.1074/jbc.M608358200
24. HYBID in osteoarthritis: Potential target for disease progression / S. Zheng, S. An, Y. Luo [et al.] // Biomedicine & pharmacotherapy. 2023 Sep. Vol. 165. Art. 115043. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115043
25. Deletion of Hyaluronan-Binding Protein Involved in HyaluronanDepolymerization (HYBID) Results in Attenuation of Osteoarthritis in Mice / M. Momoda, S. de Vega, H. Kaneko [et al.] // The American journal of pathology. 2021 Nov. Vol. 191, № 11. P. 1986–1998. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.07.008
26. Hyaluronan-Binding Protein Involved in HyaluronanDepolymerization Is Up-Regulated and Involved in Hyaluronan Degradation in Human Osteoarthritic Cartilage / H. Shimizu, M. Shimoda, S. Mochizuki [et al.] // The American journal of pathology. 2018 Sep. Vol. 188, № 9. P. 2109–2119. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.05.012
27. Gait kinematics of osteoarthritic knees after intra-articular viscosupplementation: A double-blinded randomized controlled trial / L. Metsavaht, G. Leporace, B. Crespo [et al.] // The Knee. 2024 Mar. Vol. 47. P. 102–111. DOI: 10.1016/j.knee.2024.01.007
28. Clinical and radiological efficacy of single-dose intra-articular high-molecular-weight hyaluronic acid in knee osteoarthritis / A. Babu, C. Channaveera, A. Gupta [et al.] // Journal of family medicine and primary care. 2023 Aug. Vol. 12, № 8. P. 1692–1696. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe.486.23
29. The Booster Effect of a Single Quarterly Dose of Hyaluronic Acid in Knee Osteoarthritis: Five-Year Results of a Registry-Based Study / F. Galluccio, Y. A. Gazar, A. A. Negm [et al.] // Cureus. 2022 Nov. Vol. 14, №11. Art. e31592. DOI: 10.7759/cureus.31592
30. Шилина, К. Г. Анализ потребности в нестероидных противовоспалительных средствах и динамики ВАШ/ WOMAC у пациентов с первичным остеоартритом коленного сустава после локальной инъекционной терапии / К. Г. Шилина, И. А. Голубцов // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 79-й науч. сес. ВГМУ, 24-25 янв. 2024 г., Витебск / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Витеб. гос. мед. ун-т. Витебск : ВГМУ, 2024. 1 CD-ROM. Загл. с титул. экрана.
31. Aslan, A. Analgesic use may not decrease in the first postoperative year in patients underwent total knee arthroplasty due to advanced osteoarthritis / A. Aslan, E. Maytalan, A. Gulcu // Journal of clinical orthopaedics and trauma. 2024 Nov. Vol. 59. Art. 102800. DOI: 10.1016/j.jcot.2024.102800
32. Health Economic Assessments of Hyaluronic Acid Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review / A. Ranawat, K. Guo, M. Phillips [et al.] // Advances in therapy. 2024 Jan. Vol. 41, № 1. P. 65–81. DOI: 10.1007/s12325-023-02691-y
33. Predictors of Patient-Reported Outcomes After Hyaluronic Acid Injections: Effect of Expectations and Psychological Stress / A. Hall, D. Lee, R. Campbell [et al.] // Journal of the American academy of orthopaedic surgeons global research and reviews. 2024 Aug. Vol. 8, № 8. Art. e23.00152. DOI: 10.5435/JAAOSGlobal-D-23-00152
34. Chevalier, X. Predictors of Clinical Benefit with Intra-articular Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis – A Narrative Review / X. Chevalier, B. Sheehan // Current rheumatology reviews. 2024. Vol. 20, № 4. P. 379–387. DOI: 10.2174/0115733971274662240108074038
35. Шилина, К. Г. Влияние возраста, индекса массы тела и метаболического синдрома на клинический эффект внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты при остеоартрите коленного сустава / К. Г. Шилина, Л. Р. Выхристенко // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 79-й науч. сес. ВГМУ, 24-25 янв. 2024 г., Витебск / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Витеб. гос. мед. ун-т. Витебск : ВГМУ, 2024. 1 CD-ROM. Загл. с титул. экрана.
36. A Cross-Sectional Study of Factors Predicting the Duration of the Efficacy of Viscosupplementation in Knee Osteoarthritis / C. Rapp, F. Boudif, C. Bourgoin [et al.] // Journal of clinical medicine. 2024 Mar. Vol. 13, № 7. P. 1949. DOI: 10.3390/jcm13071949
37. The Association between Radiographic Features and the Duration of Effectiveness of a Single Injection of Extended-Release Hyaluronic Acid (HANOX-M-XL) in Patients with Knee Osteoarthritis: Preliminary Results of a Prospective Trial / S. Perruchet, J. C. Balblanc, C. Rapp [et al.] // The Cartilage. 2023 Jun. Vol. 14, № 2. P. 136–143. DOI: 10.1177/19476035221109230
38. Different molecular weights of hyaluronan research in knee osteoarthritis: A state-of-the-art review / K. H. Lu, P. W. Lu, C. W. Lin [et al.] // Matrix biology. 2023 Mar. Vol. 117. P. 46–71. DOI: 10.1016/j.matbio.2023.02.006
39. Evaluation of single and multiple hyaluronic acid injections at different concentrations with high molecular weight in the treatment of knee osteoarthritis / S. Safali, E. S. Ertaş, A. Özdemir, D. Catakli // BMC Musculoskeletal Disorders. 2024 Feb. Vol. 25, № 1. P. 164. DOI: 10.1186/s12891-024-07200-y
40. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature / A. Dell’Isola, R. Allan, S. L. Smith [et al.] // BMC Musculoskeletal disorders. 2016 Oct. Vol. 17, № 1. P. 425. DOI: 10.1186/s12891-016-1286-2

Поступила 10.02.2025 г.

Принята в печать 13.06.2025 г.

References

1. The Lancet: New study reveals the most common form of arthritis, osteoarthritis, affects 15% of the global population over the age of 30. Institute for Health Metrics and Evaluation. URL: <https://www.healthdata.org/news-events/newsroom/news-releases/lancet-new-study-reveals-most-common-form-arthritis> (дата обращения: 11.01.2025). [Accessed 11th January 2025].
2. Health care. Annual data. Distribution of persons aged 18 years and older, recognized as disabled for the first time, by classes of diseases. Natsional'nyi statisticheskii komitet Respubliki Belarus'. URL: https://www.belstat.gov.by/viewer/?doclink=https://www.belstat.gov.by/upload-belstat/upload-belstat-excel/Official_statistika/2023/zabolev_18.xls#1 [Accessed 11th January 2025]. (In Russ.).
3. Courties, I. Kouki, N. Soliman, S. Mathieu, J. Sellam. Osteoarthritis year in review 2024: Epidemiology and therapy.

- Osteoarthritis and Cartilage. 2024 Nov;32(11):1397-1404. doi: 10.1016/j.joca.2024.07.014
4. Abelevich OM, Abelevich AI, Marochkov AV. Assessment of knee joint function in patients after endoprosthesis using the koos scale. Zhurnal GrGMU. 2018;16(6):666-672. (In Russ.). doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-666-672
5. Castro-Dominguez F, Tibesku C, McAlindon T, Freitas R, Ivanavicius S, Kandaswamy P, et al. Literature Review to Understand the Burden and Current Non-surgical Management of Moderate-Severe Pain Associated with Knee Osteoarthritis. Rheumatology and Therapy. 2024 Dec;11(6):1457-1499. doi: 10.1007/s40744-024-00720-y
6. Park JG, Sim J, Han SB. Association between intra-articular hyaluronic acid injections in delaying total knee arthroplasty and safety evaluation in primary knee osteoarthritis: analysis based on Health Insurance Review and Assessment Service (HIRA) claim database in Republic of Korea. BMC Musculoskeletal Disorders. 2024 Sep;25(1):706. doi: 10.1186/s12891-024-07698-2
7. Martusevich NA, Soroka NF, Tyabut TD, Rudoy AS, Kunder EV, Rudenko EV, i dr. National guidelines for the treatment and management of patients with rheumatic diseases. Retsept. 2021;24(3):389-424. (In Russ.).
8. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2019 Nov;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011
9. Uson J, Rodriguez-García SC, Castellanos-Moreira R, O'Neill TW, Doherty M, Boesen M, et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies. Annals of the Rheumatic Diseases. 2021 Oct;80(10):1299-1305. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220266
10. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, 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 and Research. 2020 Feb;72(2):149-162. doi: 10.1002/acr.24131
11. Chan DD, Guilak F, Sah RL, Calve S. Mechanobiology of Hyaluronan: Connecting Biomechanics and Bioactivity in Musculoskeletal Tissues. Annual Review of Biomedical Engineering. 2024 Jul;26(1):25-47. doi: 10.1146/annurev-bioeng-073123-120541
12. R. Altman, A. Bedi, A. Manjoo, Niazi F, Shaw P, Mease P. Anti-Inflammatory Effects of Intra-Articular Hyaluronic Acid: A Systematic Review. Cartilage. 2019 Jan;10(1):43-52. doi: 10.1177/1947603517749919
13. Hida D, Danielson BT, Knudson CB, Knudson W. CD44 knock-down in bovine and human chondrocytes results in release of bound HYAL2. Matrix Biology. 2015 Oct;48:42-54. doi: 10.1016/j.matbio.2015.04.002
14. Li J, Gorski DJ, Anemaet W, Velasco J, Takeuchi J, Sandy JD, et al. Hyaluronan injection in murine osteoarthritis prevents TGFbeta 1-induced synovial neovascularization and fibrosis and maintains articular cartilage integrity by a CD44-dependent mechanism. Arthritis Research and Therapy. 2012 Jun;14(3):R151. doi: 10.1186/ar3887
15. Dima A, Dragosloveanu M, Romila AR, Cristea A, Marinică G, Dănilă AT, et al. Can Hyaluronic Acid Combined with Chondroitin Sulfate in Viscosupplementation of Knee Osteoarthritis Improve Pain Symptoms and Mobility? Biomolecules. 2024 Jul;14(7):832. doi: 10.3390/biom14070832
16. 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 Dec;14(4):424-432. doi: 10.1177/19476035231154530
17. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. The American Journal of Sports Medicine. 2016 Aug;44(8):2158-2165. doi: 10.1177/0363546515609599
18. Xin Y, Jianhao L, Tiansheng S, Yongqiang H, Weimin Fan, Ming C, et al. The efficacy and safety of sodium hyaluronate injection (Adant®) in treating degenerative osteoarthritis: a multi-center, randomized, double-blind, positive-drug parallel-controlled and non-inferiority clinical study. International Journal of Rheumatic Diseases. 2016 Mar;19(3):271-278. doi: 10.1111/1756-185X.12782
19. Ong KL, Farr J, Gudeman AS, Murray IR, McIntyre LF, Hummer CD, et al. Risk of Severe Acute Localized Reactions for Different Intraarticular Hyaluronic Acid Knee Injections in a Real-World Setting. Cartilage. 2021 Dec;13(1 Suppl):376S-386S. doi: 10.1177/19476035211025815
20. Bannuru RR, Osani M, Vaysbrot EE, McAlindon TE. Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. Osteoarthritis and Cartilage. 2016 Dec;24(12):2022-2041. doi: 10.1016/j.joca.2016.07.010
21. Humphries D, Baria M, Fitzpatrick J. Severe acute localized reactions after intra-articular hyaluronic acid injections: a narrative review and physician's guide to incidence, prevention, and management of these adverse reactions. Journal of Cartilage & Joint Preservation. 2025;5(1):100187. DOI: 10.1016/j.jcjp.2024.100187
22. Strand V, McIntyre LF, Beach WR, Miller LE, Block JE. Safety and efficacy of US-approved viscosupplements for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. Journal of Pain Research. 2015 May;8:217-228. doi: 10.2147/JPR.S83076
23. Harada H, Takahashi M. CD44-dependent intracellular and extracellular catabolism of hyaluronic acid by hyaluronidase-1 and -2. Journal of Biological Chemistry. 2007 Feb;282(8):5597-5607. doi: 10.1074/jbc.M608358200
24. Zheng S, An S, Luo Y, Vithran DTA, Yang S, Lu B, et al. HYBID in osteoarthritis: Potential target for disease progression. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2023 Sep;165:115043. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115043
25. Momoeda M, de Vega S, Kaneko H, Yoshinaga C, Masayuki Shimoda, Nakamura T, et al. Deletion of Hyaluronan-Binding Protein Involved in Hyaluronan Depolymerization (HYBID) Results in Attenuation of Osteoarthritis in Mice. The American Journal of Pathology. 2021 Nov;191(11):1986-1998. doi: 10.1016/j.ajpath.2021.07.008
26. Shimizu H, Shimoda M, Mochizuki S, Miyamae Y, Abe H, Chijiwa M, et al. Hyaluronan-Binding Protein Involved in Hyaluronan Depolymerization Is Up-Regulated and Involved in Hyaluronan Degradation in Human Osteoarthritic Cartilage. The American Journal of Pathology. 2018 Sep;188(9):2109-2119. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.05.012
27. Metsavaht L, Leporace G, Crespo B, Gonzalez F, Pereira MM, Guadagnin EC, et al. Gait kinematics of osteoarthritic knees after intra-articular viscosupplementation: A double-blinded randomized controlled trial. The Knee. 2024 Mar;47:102-111. doi: 10.1016/j.knee.2024.01.007
28. Babu A, Channaveera C, Gupta A, Mittal MK, Johnson DS. Clinical and radiological efficacy of single-dose intra-articular high-molecular-weight hyaluronic acid in knee osteoarthritis. Journal of Family Medicine and Primary Care. 2023 Aug;12(8):1692-1696. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc.486.23
29. Galluccio F, Gazar YA, Negm AA, Perez MF, Altınpulluk EY, Ergöncü T, et al. The Booster Effect of a Single Quarterly Dose of Hyaluronic Acid in Knee Osteoarthritis: Five-Year Results

- of a Registry-Based Study. *Cureus*. 2022 Nov;14(11):e31592. doi: 10.7759/cureus.31592
30. Shilina KG, Golubtsov IA. Analysis of the need for non-steroidal anti-inflammatory drugs and VAS/WOMAC dynamics in patients with primary knee osteoarthritis after local injection therapy. V: M-vo zdravookhraneniya Resp Belarus', Viteb gos med un-t. Dostizheniya fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 79-i nauch ses VGMU, 24-25 yanv 2024 g, Vitebsk. Vitebsk, RB: VGMU; 2024. 1 CD-ROM. Zagl s titul ekrana. (In Russ.).
 31. Aslan A, Maytalan E, Gulcu A. Analgesic use may not decrease in the first postoperative year in patients underwent total knee arthroplasty due to advanced osteoarthritis. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2024 Nov;59:102800. doi: 10.1016/j.jcot.2024.102800
 32. Ranawat A, Guo K, Phillips M, Guo A, Niazi F, Bhandari M, et al. Health Economic Assessments of Hyaluronic Acid Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Advances in Therapy*. 2024 Jan;41(1):65-81. doi: 10.1007/s12325-023-02691-y
 33. Hall A, Lee D, Campbell R, Paul R, Leider M, Smith B, et al. Predictors of Patient- Reported Outcomes After Hyaluronic Acid Injections: Effect of Expectations and Psychological Stress. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons Global Research and Reviews*. 2024 Aug;8(8):e23.00152. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-23-00152
 34. Chevalier X, Sheehan B. Predictors of Clinical Benefit with Intra-articular Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis – A Narrative Review. *Current Rheumatology Reviews*. 2024;20(4):379-387. doi: 10.2174/0115733971274662240108074038
 35. Shilina KG, Vykhristenko LR. Effect of age, body mass index and metabolic syndrome on the clinical effect of intra-articular injection of hyaluronic acid in knee osteoarthritis. V: M-vo zdravookhraneniya Resp Belarus', Viteb gos med un-t. Dostizheniya fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 79-i nauch ses VGMU, 24-25 yanv 2024 g, Vitebsk. Vitebsk, RB: VGMU; 2024. 1 CD-ROM. Zagl s titul ekrana.
 36. Rapp C, Boudif F, Bourgoin C, Lohse A, Conrozier T. A Cross-Sectional Study of Factors Predicting the Duration of the Efficacy of Viscosupplementation in Knee Osteoarthritis. *Journal of Clinical Medicine*. 2024 Mar;13(7):1949. doi: 10.3390/jcm13071949
 37. Perruchet S, Balblanc JC, Rapp C, Bourgoin C, Guillochon C, Lohse A, et al. The Association between Radiographic Features and the Duration of Effectiveness of a Single Injection of Extended-Release Hyaluronic Acid (HANOX-M-XL) in Patients with Knee Osteoarthritis: Preliminary Results of a Prospective Trial. *The Cartilage*. 2023 Jun;14(2):136-143. doi: 10.1177/19476035221109230
 38. Lu KH, Lu PW, Lin CW, Lu EWH, Yang SF. Different molecular weights of hyaluronan research in knee osteoarthritis: A state-of-the-art review. *Matrix Biology*. 2023 Mar;117:46-71. doi: 10.1016/j.matbio.2023.02.006
 39. Safali S, Ertaş ES, Özdemir A, Catakli D. Evaluation of single and multiple hyaluronic acid injections at different concentrations with high molecular weight in the treatment of knee osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2024 Feb;25(1):164. doi: 10.1186/s12891-024-07200-y
 40. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, Marreiros SSP, Steultjens M. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2016 Oct;17(1):425. doi: 10.1186/s12891-016-1286-2

Submitted 10.02.2025

Accepted 13.06.2025

Сведения об авторах:

Шилина Кристина Геннадьевна – старший преподаватель кафедры общей врачебной практики, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», e-mail: beshta.kris@yandex.ru;

Л.Р. Выхристенко – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», <https://orcid.org/0000-0002-6149-6973>.

Information about authors:

Kristina G. Shilina – senior teacher of the Chair of General Medical Practice, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, e-mail: beshta.kris@yandex.ru;

L.R. Vykhristenka – Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Chair of General Medical Practice, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-6149-6973>.