



¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

² Научный центр психического здоровья, Москва

Методика прекондиционирования сустава перед введением препаратов гиалуроновой кислоты кросс-линк ряда

И.С. Дыдыкина, к.м.н.¹, Е.В. Арутюнова², П.С. Коваленко, к.м.н.¹,
Е.В. Николаева, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Ирина Степановна Дыдыкина, dydykina_is@mail.ru

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Арутюнова Е.В., Коваленко П.С., Николаева Е.В. Методика preconditionирования сустава перед введением препаратов гиалуроновой кислоты кросс-линк ряда. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (42): 24–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-42-24-30

Основные принципы preconditionирования целенаправленно используются в построении стратегии терапии ишемической болезни сердца. Изучение этого феномена важно в связи с возможностью совместного или последовательного применения линейной и сшитой форм гиалуроновой кислоты при патологии суставов, что позволит более полно реализовать не только ее лечебный, но и протективный потенциал, обеспечить preconditionирование сустава.

Гиалуроновая кислота является одним из компонентов синовиальной жидкости, относится к высокомолекулярным соединениям из группы гликозаминогликанов, способствует удержанию влаги и сохранению эластичности хряща. Изменение структуры и количества гиалуроновой кислоты в суставе сопровождается снижением защитной функции тканей сустава, обуславливает прогрессирование остеоартрита. Введение экзогенной гиалуроновой кислоты в полость сустава клинически и теоретически обоснованно. Это способно улучшить реологические свойства синовиальной жидкости, стимулировать синтез эндогенной гиалуроновой кислоты, сохранить подвижность сустава, снизить интенсивность боли. Как следствие, разработка и изучение разных терапевтических схем и комбинаций гиалуроновой кислоты являются закономерным шагом.

В статье рассмотрены роль гиалуроновой кислоты в организме и патогенетические механизмы подавления воспаления с ее участием, точки ее приложения и протективное воздействие на хрящ. Представлены результаты клинических исследований, подтверждающие ее положительный эффект при внутрисуставном введении в коленный и тазобедренный суставы.

Ключевые слова: феномен preconditionирования, остеоартрит коленных суставов, остеоартрит тазобедренных суставов, синовиальная жидкость, применение линейной и сшитой форм гиалуроновой кислоты

Термин «preconditionирование» широко используется в кардиологии и характеризует процесс метаболической адаптации кардиомиоцитов к ишемии, которая возникает на фоне повторных кратковременных эпизодов снижения

поступления кислорода к тканям миокарда. Preconditionирование приводит к повышению устойчивости миокарда к последующей, более длительной ишемической атаке и позволяет уменьшить вероятность развития инфаркта миокарда или зону некроза.



Феномен ишемического прекондиционирования был открыт R. Lange и соавт. в 1984 г. В настоящее время его механизмы хорошо изучены. В частности, выделены три последовательные стадии: триггерная стадия (накопление в кардиомиоцитах биологических активных веществ), стадия внутриклеточной передачи сигнала и стадия реализации кардиопротективного эффекта [1].

Основные принципы феномена применяются для построения стратегии терапии ишемической болезни сердца. Наибольшее распространение получили локальное, дистантное прекондиционирование и прекондиционирование, вызванное физическими нагрузками, протективный эффект которых доказан и используется в кардиохирургии и клинической практике.

Опыт применения гиалуроновой кислоты (ГиК) при остеоартрите (ОА) свидетельствует, что инъекции сначала линейной, а затем сшитой ГиК, которая является наиболее устойчивой к ферментативной деградации, например препарата Флексотрон® Кросс, обеспечивают длительное сохранение полученных в ходе лечения результатов, отражая методiku прекондиционирования сустава, расширяют возможности терапии данной патологии [2].

В последние годы в связи с увеличением доказательной базы в отношении биологических эффектов и влияния ГиК на воспаление и деградацию хряща интерес к препаратам данной группы неуклонно растет.

Гиалуроновая кислота – природное высокомолекулярное вещество из группы гликозаминогликанов, состоящее из повторяющихся фрагментов β -1,4-Д-глюкуроновой кислоты и β -1,3-N-ацетилглюкозамина. ГиК представлена в разных тканях организма, является ключевым компонентом синовиальной жидкости, омывающей и питающей сустав [3]. Она обладает вязкоэластичностью и гигроскопичностью, то есть физико-химическими свойствами, которые позволяют ей действовать в качестве амортизатора при физической нагрузке, обеспечивать низкий коэффициент трения между суставными поверхностями и защищать суставной хрящ от повреждений и изнашивания [4]. Кроме того, ГиК определяет вязкоупругость синовиальной жидкости и тем самым помогает поддерживать гомеостаз тканей сустава, способствуя перемещению клеток и молекул в суставной полости [5]. Помимо чисто механических она обладает рядом молекулярных и клеточных эффектов, препятствующих повреждению хряща и структур сустава.

Гиалуроновая кислота является полимером, а значит, ее молекулы имеют различную молекулярную массу. В составе здоровой синовиальной жидкости представлена высокомолекулярная ГиК (ВМГиК) массой более 1000 кДа (1 млн Да). ВМГиК выступает в качестве внеклеточной сигнальной молекулы и участвует в таких клеточных процессах, как адгезия, миграция, пролиферация и выживание. По-видимому, концентрация и взаимодействие ГиК с ее основным клеточным рецептором CD44 играют значимую роль в канцерогенезе. Показано, что снижение уровня гиалуронансин-

тазы – фермента, участвующего в синтезе ГиК, а также сверхвысокие концентрации ГиК ассоциированы с подавлением роста опухолей, что, скорее всего, вызвано нарушением межклеточного взаимодействия или ограничением взаимодействия лигандов с клеточными рецепторами [6]. При изучении фибробластоподобных синовиоцитов, полученных от пациентов с ОА на ранних стадиях, обнаружено, что, воздействуя на CD44, ВМГиК способствовала снижению экспрессии генов интерлейкина (ИЛ) 8, индуцибельной синтазы оксида азота и фактора некроза опухоли α . Следовательно, ВМГиК может оказывать защитный эффект в виде снижения выработки провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ – ферментов, разрушающих хрящ и способствующих повреждению суставов при ОА [7].

Под воздействием воспалительных и других повреждающих факторов происходит разрушение крупных молекул ГиК с образованием низкомолекулярной ГиК (НМГиК) массой до 300 кДа [8].

В отличие от протективного эффекта ВМГиК низкомолекулярная ГиК усиливает дифференцировку и активацию макрофагов, синтез цито- и хемокинов, активацию NF κ B-опосредованной экспрессии генов эндотелиоза [9]. Взаимодействие НМГиК с Toll-подобными рецепторами (TLR), в первую очередь с TLR2 и TLR4, на синовиальных фибробластах, макрофагах и других иммунных клетках индуцирует выработку активных форм кислорода, а также высвобождение провоспалительных цитокинов, что способствует возникновению воспаления и повреждению тканей [9].

Как было отмечено выше, основным рецептором ГиК на поверхности клеток является CD44 и их взаимодействие играет существенную роль в воспалительных процессах и канцерогенезе. По-видимому, подвижность лейкоцитов (роллинг) опосредуется не только молекулами селектина, но и взаимодействием ГиК эндотелиоцитов с CD44 на поверхности Т-клеток. CD44 и ГиК также участвуют в рекрутировании нейтрофилов и моноцитов/макрофагов [9, 10]. Связывание ГиК и CD44 в хондроцитах способствует выживанию клеток и предотвращает деградацию хряща [11]. На мышинной модели показано, что взаимодействие ГиК и CD44 участвует в поддержании гомеостаза сустава. Нарушение такового приводит к повышенной восприимчивости сустава к воспалению и повреждению. Кроме того, взаимодействие ГиК и CD44 стимулирует аутофагию в хондроцитах – поддержание клеточного гомеостаза, который может замедлять возникновение и прогрессирование патологических состояний, таких как ОА [12]. Другим рецептором ГиК на поверхности клеток является CD168, или рецептор для ГиК-опосредованной подвижности (RHAMM). Этот рецептор способен взаимодействовать с рядом других молекул, включая CD44, рецептором белковых тирозинкиназ, рецептором трансформирующего фактора роста β и рецепторами других факторов роста. Подобные взаимодействия участвуют в регуляции клеточной миграции и трансформации, необходимых при реализации



воспалительных процессов. Кроме того, RHAMM внутриклеточно способен связываться с элементами цитоскелета и белками, регулирующими подвижность микротрубочек, что также влияет на регуляцию воспаления [13]. Активация RHAMM необходима для CD44-опосредованной миграции клеток при воспалении и заживлении повреждений [9]. Нарушение взаимодействия между ГиК и RHAMM способствует прогрессированию ОА. Так, связывание ГиК с RHAMM может стимулировать миграцию синовиоцитов, что указывает на их роль в развитии воспаления в суставе и ремоделировании тканей. Более того, взаимодействие ГиК и RHAMM имеет важное значение для миграции фибробластов и образования грануляционной ткани при заживлении ран и регенерации поврежденного сустава [14].

Еще один важный аспект непрямого влияния ГиК на суставное воспаление – регуляция процессов ангиогенеза с участием рецепторов CD44 и RHAMM. При этом направленность эффекта определяется концентрацией и молекулярной массой ГиК: высокие концентрация и молекулярная масса оказывают антиангиогенный эффект, тогда как низкая молекулярная масса, напротив, ассоциирована с усилением формирования капиллярной сети [15]. Неоангиогенез способствует хронизации воспаления: новые кровеносные сосуды поддерживают воспалительную реакцию, обеспечивая транспорт провоспалительных клеток и цитокинов к поврежденным тканям [16].

Подобный широкий спектр клеточных и молекулярных эффектов обуславливает перспективность применения ГиК при заболеваниях суставов.

Эффективности и безопасности ГиК, в том числе при ОА, было посвящено большое число исследований. Наиболее обширный пул данных накоплен в отношении использования ГиК при ОА коленного сустава. Так, в метаанализе результатов 68 исследований было показано, что внутрисуставное введение ГиК способствует уменьшению выраженности боли. Препараты ГиК с молекулярной массой 3000 кДа и более по эффективности и профилю безопасности превосходили препараты ГиК с молекулярной массой менее 3000 кДа. По мнению исследователей, несмотря на значительное сходство препаратов ГиК с низкой и высокой молекулярными массами, их следует рассматривать как две отличные друг от друга группы с разными эффектами [17]. Эта точка зрения была поддержана позднее. При проведении метаанализа в отношении применения ВМГиК при ОА коленного сустава было выдвинуто предположение, что объединение данных по результатам исследований препаратов НМГиК и ВМГиК может приводить к увеличению числа негативных исходов, поэтому следует оценивать эффекты этих препаратов по отдельности. Анализ результатов 14 исследований, включавших 2796 пациентов, позволил сделать вывод, что в отличие от внутрисуставного введения НМГиК при внутрисуставном введении ВМГиК наблюдается клинически значимое снижение боли [18]. Следует отметить, что при краткосрочной оценке у пациен-

тов с гонартрозом внутрисуставное введение ГиК оказалось менее эффективным, чем внутрисуставное введение глюкокортикоидов. Однако через шесть месяцев в группе ГиК были получены значимо лучшие показатели в отношении интенсивности боли и индекса остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis – WOMAC) [19].

Представленные выше данные согласуются с результатами метаанализа, в ходе которого оценивалась терапевтическая траектория ГиК. Было отмечено, что развитие эффекта наблюдается спустя четыре недели после внутрисуставного введения препарата, максимальная выраженность эффекта – на восьмой неделе, окончание терапевтического воздействия – на 24-й [20]. Длительное сохранение терапевтического эффекта, благоприятный профиль безопасности [19, 21] позволяют рассматривать ГиК как наиболее предпочтительное средство по сравнению с нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами.

Объем и качество накопленных данных об эффективности и профиле безопасности внутрисуставного применения ГиК при гонартрозе способствовали тому, что в 2021 г. данный метод лечения был представлен в 20 различных клинических рекомендациях, в том числе в рекомендациях Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI), Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO), Канадской артроскопической ассоциации (AAC), Немецкого общества ортопедии и ортопедической хирургии (DGOOC), Американской академии семейных врачей (AAFP) и Министерства здравоохранения Российской Федерации. Однако следует отметить, что Американская коллегия ревматологов (ACR), Королевская австралийская коллегия врачей общей практики (RACGP) и британский Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE) пока воздерживаются рекомендовать ГиК при ОА коленного сустава, объясняя это недостаточностью имеющихся доказательств [22].

Данные о применении ГиК при патологии других суставов более ограничены. В литературе представлены четыре метаанализа о применении ГиК при ОА тазобедренного сустава, два из которых, суммарно включавших 19 исследований, поддерживают введение ГиК. Одна из этих работ включала только исследования с ВМГиК [23]. При ОА тазобедренного сустава препараты ВМГиК обеспечивали облегчение боли и функциональное улучшение, оцениваемое по индексу Лекена [23]. Однако полученные результаты не позволили выделить этот метод лечения как предпочтительный. В другой работе проведено сравнение препаратов ГиК с разной молекулярной массой [24]. Наилучшие результаты в отношении уменьшения выраженности болевого синдрома и улучшения значений индекса Лекена продемонстрировали препараты ВМГиК. В других двух



метаанализах, суммарно включавших 13 исследований, эффективность ГиК оказалась сопоставимой с эффективностью плацебо [25, 26].

Аналогичные результаты получены для ОА плечевого сустава [27].

При анализе восьми работ, в которых сравнивалась эффективность ГиК и глюкокортикоидов при темпоромандибулярном ОА, показатель успешности лечения, равный доле пациентов, у которых отмечались ослабление боли и/или улучшение подвижности в височно-нижнечелюстном суставе, оцениваемое по ширине открывания рта, напротив, был выше в группе ГиК [28]. Инъекции ГиК также применялись у пациентов с ревматоидным артритом при поражении коленного сустава, с адгезивным капсулитом плечевого сустава, с болезнью Кашина – Бека [29–32].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные указывают на возможность включения инъекционных форм ГиК в клиническую практику. Во многом это связано с наличием преимуществ перед другими препаратами.

Следует отметить, что наибольшая доказательная база собрана в отношении лечения ОА коленного сустава. Для ОА другой локализации или патологии суставов вследствие других заболеваний данных пока недостаточно.

Закономерным шагом в совершенствовании терапевтического подхода является разработка и изучение различных схем и комбинаций с использованием ГиК. Установлено, что многократное внутрисуставное введение ГиК при ОА коленного сустава обеспечивает более выраженное уменьшение болевого синдрома, чем однократная инъекция. При анализе результатов 30 исследований с участием 5848 пациентов, в которых сравнивалась эффективность ГиК с эффективностью других вмешательств (в основном с внутрисуставным введением физиологического раствора), показано, что наилучший результат в отношении облегчения боли демонстрировала схема с введением ГиК от двух до четырех раз [33].

Еще одной стратегией поиска наилучших терапевтических результатов является модификация самих препаратов, в первую очередь с использованием технологий конъюгации и синтеза полимеров с перекрестными сшивками. Конъюгация представляет собой модификацию путем присоединения молекулы к цепи ГиК через ковалентную связь. Перекрестная сшивка означает образование соединений, связывающих цепи нативной или конъюгированной ГиК через две ковалентные связи или более. Разработка такой модифицированной ГиК позволяет сочетать ее терапевтические эффекты с эффектами других препаратов, а также корректировать ее собственные характеристики – от реологических до биологических [34].

В настоящее время получены положительные результаты применения конъюгированных препаратов ГиК с дексаметазоном [35] и метотрексатом [36]. В отношении перекрестно-сшитой ГиК экспериментальные данные, полученные на моделях ОА

у животных [36], а также у пациентов с ОА [37, 38], позволяют предположить, что ее применение обеспечивает более длительный терапевтический эффект. Так, в одной из работ максимальное снижение боли и улучшение функционального состояния отмечались через пять месяцев после введения препарата, а максимальное уменьшение скованности – через восемь месяцев [38].

Если у обычного препарата линейной ГиК исчезновение терапевтического эффекта наблюдалось на 24-й неделе после введения [20], то у перекрестно-сшитой ГиК значимое терапевтическое воздействие сохранялось как минимум в полтора раза дольше, положительный эффект – через девять месяцев от начала лечения [39].

В литературе представлены данные о совместном и последовательном применении линейной и сшитой форм ГиК. При их последовательном введении с интервалом одна неделя и повторном введении через шесть месяцев отмечалось улучшение функциональных показателей по индексу WOMAC, увеличение диапазона движений, снижение выраженности боли, а также концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-9, ИЛ-17 и др.) в плазме крови и синовиальной жидкости, увеличение толщины хрящевой пластинки по данным ультразвукового исследования. Значимым представляется и то, что указанные эффекты сохранялись через 12 месяцев от начала экспериментальной части исследования [2]. Подобное последовательное применение линейной и сшитой форм ГиК позволяет более полно реализовать ее возможности, раскрыть протективный потенциал и обеспечить прекондиционирование сустава.

Развитие концепции вискоsupplementation – введения экзогенной ГиК в полость сустава – патогенетически обоснованно и клинически целесообразно, поэтому данный терапевтический метод занимает все большее место в практике ревматологов и травматологов-ортопедов. Доклинические и клинические исследования демонстрируют эффективность (уменьшение выраженности болевого синдрома и улучшение функционального состояния сустава) инъекций ГиК при различных нозологических формах, сопровождающихся патологией структур сустава, а также хороший профиль их безопасности. Тем не менее выбор оптимальной концентрации, молекулярной массы и режима дозирования ГиК требует дополнительных исследований.

Весьма перспективным направлением представляется разработка и внедрение препаратов модифицированной ГиК и ее сочетаний с линейной ГиК. Использование подобных схем может обеспечить пролонгацию и стабилизацию терапевтического эффекта, а следовательно, уменьшить кратность введения препаратов. Как следствие, повысится безопасность лечения и приверженность ему. Кроме того, сократятся траты на терапию.

На российском фармацевтическом рынке представлены препараты гиалуроната натрия 1%, 10 мг/мл, 3 мл



(Флексотрон® Форте), 1,6%, 16 мг/мл, 2 мл (Флексотрон® СМАРТ), 2%, 20 мг/мл, 3 мл с поперечными кросс-линк связями (Флексотрон® Кросс), с помощью которых может быть обеспечено совместное последовательное введение линейной и сшитой форм ГиК.

Для более подробного изучения эффективности такого терапевтического подхода необходимы дальнейшие исследования. Речь, в частности, идет об определе-

нии режимов дозирования, частоты введения, а также возможности использования у коморбидных пациентов. ☺

Конфликт интересов

Статья спонсируется компанией АО «СИСТЕМА ПЛЮС».

Спонсор участвовал в разработке проекта,

а также в принятии решения о публикации статьи.

Конфликт интересов не повлиял на результаты работы.

Литература

1. Лупанов В.П., Максименко А.В. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 96–103.
2. Barbieri E., Capparucci L., Mannello F., et al. Efficacy of a treatment for gonarthrosis based on the sequential intra-articular injection of linear and cross-linked hyaluronic acids. MLTJ. 2019; 9 (4): 606–614.
3. Abatangelo G., Vindigni V., Avruscio G., et al. Hyaluronic acid: redefining its role. Cells. 2020; 9 (7): 1743.
4. Gupta R.C., Lall R., Srivastava A., Sinha A. Hyaluronic acid: molecular mechanisms and therapeutic trajectory. Front. Vet. Sci. 2019; 6: 192.
5. Cowman M.K., Schmidt T.A., Raghavan P., Stecco A. Viscoelastic properties of hyaluronan in physiological conditions. F1000Res. 2015; 4: 622.
6. Itano N., Sawai T., Atsumi F., et al. Selective expression and functional characteristics of three mammalian hyaluronan synthases in oncogenic malignant transformation. J. Biol. Chem. 2004; 279 (18): 18679–18687.
7. Wang C.T., Lin Y.T., Chiang B.L., et al. 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. Osteoarthritis Cartilage. 2006; 14 (12): 1237–1247.
8. Soltes L., Mendichi R. Molecular characterization of two host-guest associating hyaluronan derivatives. Biomed. Chromatogr. 2003; 17 (6): 376–384.
9. Misra S., Hascall V.C., Markwald R.R., Ghatak S. Interactions between hyaluronan and its receptors (CD44, RHAMM) regulate the activities of inflammation and cancer. Front. Immunol. 2015; 6: 201.
10. Petrey A.C., de la Motte C.A. Hyaluronan, a crucial regulator of inflammation. Front. Immunol. 2014; 5: 101.
11. Knudson C.B., Knudson W. Cartilage proteoglycans. Semin. Cell Dev. Biol. 2001; 12 (2): 69–78.
12. Duan R., Xie H., Liu Z.Z. The role of autophagy in osteoarthritis. Front. Cell Dev. Biol. 2020; 8: 608388.
13. Assmann V., Jenkinson D., Marshall J.F., Hart I.R. The intracellular hyaluronan receptor RHAMM/IHABP interacts with microtubules and actin filaments. J. Cell Sci. 1999; 112 (Pt. 22): 3943–3954.
14. Dicker K.T., Gurski L.A., Pradhan-Bhatt S., et al. Hyaluronan: a simple polysaccharide with diverse biological functions. Acta Biomater. 2014; 10 (4): 1558–1570.
15. Sattar A., Kumar S., West D.C. Does hyaluronan have a role in endothelial cell proliferation of the synovium? Semin. Arthritis Rheum. 1992; 22 (1): 37–43.
16. Savani R.C., Cao G., Pooler P.M., et al. Differential involvement of the hyaluronan (HA) receptors CD44 and receptor for HA-mediated motility in endothelial cell function and angiogenesis. J. Biol. Chem. 2001; 276 (39): 36770–36778.
17. Altman R.D., Bedi A., Karlsson J., et al. Product differences in intra-articular hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. Am. J. Sports Med. 2016; 44 (8): 2158–2165.
18. Hummer C.D., Angst F., Ngai W., et al. High molecular weight intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis. BMC Musculoskelet. Disord. 2020; 21 (1): 702.
19. He W.W., Kuang M.J., Zhao J., et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: a meta-analysis. Int. J. Surg. 2017; 39: 95–103.
20. Bannuru R.R., Natov N.S., Dasi U.R., et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2011; 19 (6): 611–619.
21. Miller L.E., Bhattacharyya S., Parrish W.R., et al. Safety of intra-articular hyaluronic acid for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized trials involving more than 8,000 patients. Cartilage. 2021; 13 (1 Suppl.): 351S–363S.
22. Phillips M., Bhandari M., Grant J., et al. A systematic review of current clinical practice guidelines on intra-articular hyaluronic acid, corticosteroid, and platelet-rich plasma injection for knee osteoarthritis: an international perspective. Orthop. J. Sports Med. 2021; 9 (8): 23259671211030272.
23. Ebad Ali S.M., Farooqui S.F., Sahito B., et al. Clinical outcomes of intra-articular high molecular weight hyaluronic acid injection for hip osteoarthritis – a systematic review and meta-analysis. J. Ayub Med. Coll. Abbottabad. 2021; 33 (2): 315–321.
24. Wu Y.Z., Huang H.T., Ho C.J., et al. Molecular weight of hyaluronic acid has major influence on its efficacy and safety for viscosupplementation in hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Cartilage. 2021; 13 (1 Suppl.): 169S–184S.
25. Leite V.F., Daud Amadera J.E., Buehler A.M. Viscosupplementation for hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of the efficacy on pain and disability, and the occurrence of adverse events. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2018; 99 (3): 574–583.e1.

Бионический Флексотрон® КРОСС

первый в России
бионический
Кросс-Линк
препарат



... И НЕОБЫЧНЫЙ КРОСС!

Технология **СНАР**

— «Клубок» скрученных цепей молекул ГК — Ковалентная связь



Линейная ГК



«Клубок» скрученных
цепей молекул ГК



Кросс-линкер



Бионический Кросс-Линк
(прочная комбинация скрученных цепей
молекул ГК и ковалентных связей)



ПАЛИТРА
ЛОКАЛЬНАЯ
ИНЪЕКЦИОННАЯ
ТЕРАПИЯ



26. Liao Y.Y., Lin T., Zhu H.X., et al. Intra-articular viscosupplementation for patients with hip osteoarthritis: a meta-analysis and systematic review. *Med. Sci. Monit.* 2019; 25: 6436–6445.
27. Zhang B., Thayaparan A., Horner N., et al. Outcomes of hyaluronic acid injections for glenohumeral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2019; 28 (3): 596–606.
28. Liu Y., Wu J., Fei W., et al. Is there a difference in intra-articular injections of corticosteroids, hyaluronate, or placebo for temporomandibular osteoarthritis? *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018; 76 (3): 504–514.
29. Saito S., Kotake S. Is there evidence in support of the use of intra-articular hyaluronate in treating rheumatoid arthritis of the knee? A meta-analysis of the published literature. *Mod. Rheumatol.* 2009; 19 (5): 493–501.
30. Mao B., Peng R., Zhang Z., et al. The effect of intra-articular injection of hyaluronic acid in frozen shoulder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Orthop. Surg. Res.* 2022; 17 (91): 128.
31. Yu F.F., Xia C.T., Fang H., et al. Evaluation of the therapeutic effect of treatment with intra-articular hyaluronic acid in knees for Kashin – Beck disease: a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22 (6): 718–725.
32. Хачумова К.Г., Лыткина К.А., Ильина Е.Ю. Болезнь Кашина – Бека: диагностика, дифференциальный диагноз. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2010; 6: 15–19.
33. Concoff A., Sancheti P., Niazi F., et al. The efficacy of multiple versus single hyaluronic acid injections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2017; 18 (1): 542.
34. Dovedytis M., Liu Z.J., Bartlett S. Hyaluronic acid and its biomedical applications: a review. *Engineered Regeneration.* 2020; 1: 102–113.
35. Zhang Z., Wei X., Gao J., et al. Intra-articular injection of cross-linked hyaluronic acid-dexamethasone hydrogel attenuates osteoarthritis: an experimental study in a rat model of osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (4): 411.
36. Seo J., Park S.H., Kim M.J., et al. Injectable click-crosslinked hyaluronic acid depot to prolong therapeutic activity in articular joints affected by rheumatoid arthritis. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2019; 11 (28): 24984–24998.
37. Elmorsy S., Funakoshi T., Sasazawa F., et al. Chondroprotective effects of high-molecular-weight cross-linked hyaluronic acid in a rabbit knee osteoarthritis model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22 (1): 121–127.
38. Blicharski T., Łukasiak P., Plebanski R., et al. Efficacy and safety of intra-articular cross-linked sodium hyaluronate for the treatment of knee osteoarthritis: a prospective, active-controlled, randomized, parallel-group, double-blind, multicenter study. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (8): 2982.
39. Bashaireh K., Naser Z., Hawadya K.A., et al. Efficacy and safety of cross-linked hyaluronic acid single injection on osteoarthritis of the knee: a post-marketing phase IV study. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015; 9: 2063–2072.

The Method of Preconditioning the Joint Before the Introduction of Cross-Link Hyaluronic Acid Preparations

I.S. Dydykina, PhD¹, Ye.V. Arutyunova², P.S. Kovalenko, PhD¹, Ye.V. Nikolayeva, PhD¹

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

² Scientific Center of Mental Health, Moscow

Contact person: Irina S. Dydykina, dydykina_is@mail.ru

The basic principles of preconditioning are purposefully used in the construction of a strategy for the treatment of coronary heart disease. The study of this phenomenon is important in connection with the possibility of common or sequential use of linear and cross-linked forms of hyaluronic acid in joint pathology, which makes it possible to realize more fully not only its therapeutic, but also its protective potential, to ensure the preconditioning of the joint.

Hyaluronic acid is one of the components of synovial fluid, belongs to high-molecular compounds from the group of glycosaminoglycans, promotes moisture retention and preservation of cartilage elasticity. Changes in the structure and amount of hyaluronic acid in the joint are accompanied by the decrease in the protective function of the joint tissues, causing the progression of osteoarthritis. The introduction of exogenous hyaluronic acid into the joint cavity is clinically and theoretically justified. This makes it possible to improve the rheological properties of synovial fluid, stimulate the synthesis of endogenous hyaluronic acid, preserve joint mobility, and reduce the intensity of pain. As a consequence, the development and study of different therapeutic schemes and combinations of hyaluronic acid is a natural step.

The article discusses the role of hyaluronic acid in the body and the pathogenetic mechanisms of suppressing inflammation with its participation, the points of its application and the protective effect on cartilage. Presented the results of clinical studies confirming its positive effect with intra-articular injection into the knee and hip joints.

Keywords: phenomenon of preconditioning, osteoarthritis of the knee joints, osteoarthritis of the hip joints, synovial fluid, use of linear and cross-linked forms of hyaluronic acid