



Препараты гиалуроновой кислоты в комплексной терапии остеоартрита: современные возможности

Д.Е. Каратеев, д.м.н., проф., Е.Л. Лучихина, к.м.н.

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

Для цитирования: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Препараты гиалуроновой кислоты в комплексной терапии остеоартрита: современные возможности. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (10): 12–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-10-12-16

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием суставов и основной причиной костно-мышечной боли у взрослых. Этим обусловлено его огромное медико-социальное значение.

Одним из основных методов консервативного лечения ОА является вискоsupплементация – методика восстановления системы вязкоэластичной защиты сустава путем внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты. Данная методика патогенетически обоснованна. Кроме того, ее эффективность доказана множеством клинических исследований. На сегодняшний день она входит в российские и международные клинические рекомендации по ведению больных ОА коленного и тазобедренного суставов. Перспективным направлением также является применение бионических кросс-линк молекул гиалуроновой кислоты (препараты серии Флексотрон®), в том числе для прекондиционирования сустава, что позволит дополнительно повысить клиническую эффективность и продолжительность действия препарата.

Ключевые слова: остеоартрит, гиалуроновая кислота, кросс-линк молекула гиалуроновой кислоты

Введение

Остеоартрит (ОА) традиционно определяется как гетерогенная группа заболеваний со сходными проявлениями и исходами, характеризующееся поражением тканей сустава, дегградацией хряща и подлежащей кости [1]. ОА может быть первичным, а также вторичным, как следствие травм, дисплазий суставов, артрита различного происхождения и др. Среди нозологических форм первичного ОА наибольшее значение придается ОА коленного сустава (гонартрозу), ОА тазобедренного

сустава (коксартрозу) и генерализованному ОА (полиартрозу).

Известно, что ОА является наиболее распространенным хроническим заболеванием суставов и основной причиной костно-мышечной боли и инвалидизации взрослого населения [2, 3]. Именно поэтому патология имеет огромное медико-социальное значение, а ее лечение находится в фокусе внимания научного медицинского сообщества на протяжении многих десятилетий.



Остеоартрит характеризуется прогрессирующим повреждением суставного хряща и ремоделированием субхондральной кости с ее утолщением, образованием субхондральных кист и остеофитов. На сегодняшний день установлено, что важнейшую роль в этих процессах играют воспалительные механизмы, связанные с гиперэкспрессией протеиназ, разрушающих матрикс хряща, и провоспалительных цитокинов, которые приводят к прогрессированию дегенерации хряща при ОА [4].

Кроме того, в патогенезе ОА большое значение отводится нарушению функции вязкоэластичной защиты сустава, связанному с изменением его состава из-за развития патологии и характеристик синовиальной жидкости как одного из важнейших компонентов синовиальной среды. Способность синовиальной среды адекватно реагировать на разнообразные внешние воздействия в значительной степени определяется ее вязкоэластичными свойствами. Их нарушение снижает защиту хряща от механической травмы, ускоряет его изнашивание, приводит к разрывам [5].

Восстановление системы вязкоэластичной защиты сустава наряду с другими методами медикаментозной и немедикаментозной терапии является магистральным направлением при ОА.

Гиалуроновая кислота и механизмы ее действия

Вязкоэластичные возможности синовиальной жидкости в основном зависят от физико-химических и биологических свойств одного из наиболее важных ее элементов – гиалуроновой кислоты (ГК), известной как гиалуронан.

Гиалуроновая кислота является природным линейным полисахаридом из группы гликозаминогликанов, состоящим из повторяющихся дисахаридных единиц, которые содержат глюкуроновую кислоту и N-ацетилглюкозамин. Биологическая роль ГК определяется не только ее физико-химическими свойствами, но и способностью взаимодействовать с клетками тканей сустава через мембранные рецепторы. Данная кислота участвует во многих жизненно важных биологических процессах, таких как водный обмен, синтез и организация протеогликанов, эмбриогенез, клеточная дифференциация. Гиалуроновая кислота способна прямо и косвенно влиять на подвижность клеток за счет создания значительного осмотического давления. Биологическая роль ГК не ограничивается только механической или структурной, как в синовиальной жидкости или стекловидном теле. Показано, что, взаимодействуя в малых концентрациях с клетками, она проявляет высокую специфичность и служит пусковым механизмом важнейших биологических реакций [6] благодаря присутствию рецепторов к ГК во многих клетках. Кроме того, ГК активно связывает воду, что делает ее важным компонентом внеклеточного матрикса. Удлиненные нераз-

ветвленные цепи ГК создают гелеобразную сеть, обеспечивая увлажнение и смазку структур сустава, что делает ее важнейшим компонентом синовиальной жидкости [7]. Фундаментальная роль ГК в хряще связана с сохранением структуры протеогликанов (хондроитинсульфата, кератансульфата), которые совместно с гиалуронатом посредством протеиновых соединений образуют макромолекулы (агреганы) с высокой молекулярной массой. По мере прогрессирования ОА молекулярная масса эндогенной ГК снижается, и в пораженном суставе нарушаются механические и вязкоэластичные свойства синовиальной жидкости. На поверхности многих клеток экспрессируется CD44 – рецептор ГК, который играет ключевую роль в обеспечении миграции клеток. В ряде работ продемонстрировано также взаимодействие между CD44 и матриксными металлопротеиназами, которые, как известно, способствуют дегенерации матрикса суставного хряща и соединительной ткани [8]. Поэтому нарушение регуляции со стороны CD44 может способствовать развитию и прогрессированию многих заболеваний – от ОА до онкологических [9–11]. Согласно результатам иммуногистохимических исследований, повышенная экспрессия CD44 в суставном хряще связана с тяжестью и прогрессированием процесса при ОА коленного сустава [12–14].

Таким образом, ГК является важнейшим компонентом синовиальной среды в норме и участвует в патогенезе ОА. Применение экзогенной ГК при ОА патогенетически обоснованно [15]. Введение препаратов ГК как протезов синовиальной жидкости стало основой целого направления в лечении заболеваний суставов – вискозупплементации.

Необходимо отметить, что причиной применения ГК в разных вариантах послужил не только факт того, что вязкоэластичные свойства синовиальной жидкости зависят от содержания ГК и что ГК определяет агрегацию протеогликанов в суставном хряще, в связи с чем тормозится его дегенерация [16]. Установлено, что, связываясь с рецептором CD44 на поверхности хондроцитов, ГК непосредственно ингибирует экспрессию важнейшего провоспалительного цитокина – интерлейкина 1 β , что приводит к снижению синтеза матриксных металлопротеиназ, участвующих в дегенерации хряща и костной ткани, и опосредованно – другого провоспалительного цитокина – интерлейкина 6, что также влияет на ремоделирование субхондральной кости. В результате связывания ГК с рецепторами CD44 хондроцитов снижается экспрессия ферментов из группы дезинтегринподобных металлопротеиназ с мотивами тромбоспондина, которые активно участвуют в расщеплении структурных элементов хрящевого матрикса.

Гиалуроновая кислота снижает окислительный стресс, индуцированный интерлейкином 1 β , выработку простагландина E₂, что способствует уменьшению выраженности воспаления и апоптоза хондроцитов [15].



Эффективность препаратов гиалуроновой кислоты

Результаты многочисленных исследований и мета-анализов подтверждают существенное превосходство препаратов ГК для внутрисуставного введения над плацебо. Так, обширный метаанализ исследований, опубликованных в 1960–2014 гг., проведенный Американским обществом спортивной медицины, показал, что шансов ответить на лечение по критериям OMERACT-OARSI у получавших ГК было на 15 и 11% больше, чем у тех, кто применял внутрисуставные инъекции глюкокортикоидами или плацебо ($p < 0,05$ в обоих случаях) [17]. Полученные данные стали обоснованием широкого применения препаратов ГК.

В России также был проведен ряд исследований ГК при ОА, преимущественно при ОА коленного сустава, включая долговременные исследования с использованием артроскопии и контроля с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) в динамике [5], а также контролируемые исследования, продемонстрировавшие максимальную эффективность препаратов высокомолекулярной ГК на относительно ранних стадиях ОА [18, 19].

Повышение эффективности препаратов ГК во многом обусловлено применением технологий конъюгации и синтеза полимеров с перекрестными сшивками [20]. Данные технологии за счет присоединения молекулы к цепи ГК через ковалентную связь с формированием перекрестной сшивки, то есть за счет образования соединений, связывающих цепи нативной или конъюгированной ГК через две и более ковалентные связи, позволяют получить бионические кросс-линк препараты гиалуроновой кислоты (особый ряд продуктов). Их принципиальное отличие от обычных линейных ГК заключается в том, что в суставе они способны находиться длительное время, что позволяет улучшить фармакокинетические и фармакодинамические свойства препарата [21]. Такие лекарственные средства требуют особого подхода, в частности желательно делать прекондиционирование сустава полинуклеотидами или низкомолекулярными линейными ГК. Последовательные инъекции – сначала линейной, а потом сшитой ГК, которая является наиболее устойчивой к ферментативной деградации, способны обеспечить дополнительный клинический эффект, что показано в эксперименте [20, 22], а также у пациентов с ОА коленного сустава, когда улучшения в отношении выраженности боли и функционального состояния после введения препарата сохранялись в течение восьми-девяти месяцев с тенденцией к нарастанию клинического ответа [23, 24].

Для проведения высокоэффективной вискоsupплементации с помощью методики прекондиционирования 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 попережными кросс-линк связями (Флексотрон® Кросс). С их помощью может быть обеспечено совместное последовательное введение линейной ГК и бионического кросс-линк препарата ГК.

Применение данных препаратов ГК позволяет достичь длительного и стабильного клинического эффекта, снизить частоту суставных пункций, тем самым повысить безопасность лечения и улучшить его фармакоэкономические параметры [20].

Место препаратов гиалуроновой кислоты в клинических рекомендациях

Методика вискоsupплементации – введения экзогенной ГК в полость сустава патогенетически обоснованна. Кроме того, ее действие подтверждено клиническим опытом. Именно поэтому данный метод занимает все большее место в практике ревматологов и травматологов-ортопедов.

В клинических исследованиях доказаны симптоматическая эффективность и определенный структурно-модифицирующий потенциал ГК при различных нозологических формах ОА, в первую очередь при ОА коленного сустава, а также хороший профиль безопасности [5, 20].

Введение препаратов ГК включено в клинические рекомендации Минздрава России по лечению больных ОА коленного сустава («Гонартроз» [25]) и ОА тазобедренного сустава («Коксартроз» [26]), в рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита [27]. Такое может быть компонентом трехэтапной стратегии ведения больных ОА [28].

Европейская группа по вискоsupплементации разработала следующие рекомендации по применению этого метода при ОА коленного сустава [29]:

- 1) вискоsupплементацию следует рассматривать только у пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава;
- 2) можно рассматривать при заболевании, симптомы которого наблюдаются более трех месяцев;
- 3) можно рассматривать как лечение первой линии, если пациент отказывается принимать анальгетики или если они противопоказаны;
- 4) перед рассмотрением возможности назначения вискоsupплементации рекомендуется оценить боль по визуальной аналоговой или цифровой шкалам;
- 5) использование вискоsupплементации можно рассматривать у пациентов с выраженностью боли от трех до восьми баллов по десятибалльной цифровой шкале;
- 6) перед применением вискоsupплементации необходимо сделать стандартную рентгенографию коленного сустава;
- 7) стандартная рентгенография коленного сустава, выполненная до принятия решения об использовании вискоsupплементации, должна



- быть проведена менее чем за 12 месяцев до начала лечения;
- 8) перед принятием решения о применении виско-супплементации при нормальной рентгенограмме диагноз ОА должен быть подтвержден с помощью МРТ- или компьютерной артрограммы;
 - 9) радиологическая классификация Келлгрена – Лоуренса является ключевым фактором при принятии решения о проведении виско-супплементации;
 - 10) проведение виско-супплементации можно рассмотреть с целью облегчения боли, улучшения функции и снижения потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах;
 - 11) использование виско-супплементации не следует рассматривать с целью купирования обострения ОА коленного сустава при наличии суставного выпота;
 - 12) внутрисуставное введение глюкокортикоидов одновременно с виско-супплементацией необоснованно;
 - 13) виско-супплементацию можно рассматривать как фармакологическое лечение первой линии у пациентов с наличием противопоказаний к применению нестероидных противовоспалительных препаратов или анальгетиков;
 - 14) проведение виско-супплементации можно обсудить у пациентов, которым противопоказаны операции по эндопротезированию коленного сустава;
 - 15) при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, желудочно-кишечные расстройства, почечная недостаточность и др.) виско-супплементация позволяет избежать применения потенциально более опасных методов лечения (применения нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов);
 - 16) использование виско-супплементации при ОА коленного сустава можно обсуждать у пациентов, получающих антиагреганты, антагонисты витамина К и прямые ингибиторы фактора Ха или тромбина;
 - 17) после первого курса виско-супплементации по поводу ОА коленного сустава больным показано наблюдение для оценки эффективности примерно через шесть месяцев после инъекции.

Заключение

Применение при ОА препаратов ГК как одного из основных компонентов консервативного лечения и как основы виско-супплементации обоснованно с точки зрения патогенеза, симптоматической эффективности и экономической целесообразности. Использование бионических кросс-линк вариантов молекул ГК (серия Флексотрон®), включая методику преколонизирования сустава, позволяет повысить ее клиническую эффективность и длительность действия. ☺

Литература

1. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
2. Chen D., Shen J., Zhao W., et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Res.* 2017; 5: 16044.
3. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология.* 2019; 13 (2): 9–21.
4. Schroepel J.P., Crist J.D., Anderson H.C., Wang J. Molecular regulation of articular chondrocyte function and its significance in osteoarthritis. *Histol. Histopathol.* 2011; 26 (3): 377–394.
5. Лучихина Л.В. Артроз, ранняя диагностика и патогенетическая терапия. М.: НПО «Медицинская энциклопедия» РАМН, ЗАО «ШИКО», 2001.
6. Jørgensen A.E.M., Agergaard J., Schjerling P., et al. The regional turnover of cartilage collagen matrix in late-stage human knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022; 30 (6): 886–895.
7. Michelacci Y.M., Baccarin R.Y.A., Rodrigues N.N.P. Chondrocyte homeostasis and differentiation: transcriptional control and signaling in healthy and osteoarthritic conditions. *Life (Basel).* 2023; 13 (7): 1460.
8. Каратеев Д.Е. Современные тенденции патогенетической терапии остеоартрита. *Эффективная фармакотерапия.* 2023; 19 (9): 38–46.
9. Vano F., Tammi M.I., Kang D.W., et al. Single-molecule unbinding forces between the polysaccharide hyaluronan and its binding proteins. *Biophys. J.* 2018; 114 (12): 2910–2922.
10. Underhill C. CD44: the hyaluronan receptor. *J. Cell Sci.* 1992; 103 (Pt. 2): 293–298.
11. Isacke C.M., Yarwood H. The hyaluronan receptor, CD44. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2002; 34 (7): 718–721.
12. Yuan Y., Liu Q., Zhang F., Luo W. Effect of ligand-receptor interaction of osteopontin-CD44 on the expression of hyaluronic acid in human knee osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020; 45 (9): 1015–1023.
13. Zer N.S., Ben-Ghedalia-Peled N., Gheber L.A., Vago R. CD44 in bone metastasis development: a key player in the fate decisions of the invading cells? *Clin. Exp. Metastasis.* 2023; 40 (2): 125–135.



14. Zhang F.J., Luo W., Gao S.G., et al. Expression of CD44 in articular cartilage is associated with disease severity in knee osteoarthritis. *Mod. Rheumatol.* 2013; 23 (6): 1186–1191.
15. Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом. *Современная ревматология.* 2019; 13 (2): 96–104.
16. Maheu E., Ayrat X., Dougados M. A hyaluronan preparation (500–730 kDa) in the treatment of osteoarthritis: a review of clinical trials with Hyalgan. *Int. J. Clin. Pract.* 2002; 56 (10): 804–813.
17. Trojian T.H., Concoff A.L., Joy S.M., et al. AMSSM scientific statement concerning viscosupplementation injections for knee osteoarthritis: importance for individual patient outcomes. *Br. J. Sports Med.* 2016; 50 (2): 84–92.
18. Бялик В.Е., Макаров М.А., Бялик Е.И. и др. Сравнение эффективности препаратов гиалуроновой кислоты с различной молекулярной массой и в сочетании с хондроитин сульфатом в зависимости от стадии остеоартрита коленного сустава. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58 (5): 560–569.
19. Бялик В.Е., Бялик Е.И., Макаров М.А. и др. Саркопения у пациентов старшего возраста с остеоартритом крупных суставов. *Научно-практическая ревматология.* 2019; 57 (2): 235–242.
20. Дыдыкина И.С., Арутюнова Е.В., Коваленко П.С., Николаева Е.В. Методика прекондиционирования сустава перед введением препаратов гиалуроновой кислоты кросс-линк ряда. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (42): 24–30.
21. Dovedytis M., Liu Z.J., Bartlett S. Hyaluronic acid and its biomedical applications: a review. *Engineered Regeneration.* 2020; 1: 102–113.
22. Elmersy 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.
23. Blicharski T., Łukasik 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.
24. 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.
25. Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация ревматологов России. Гонартроз. Клинические рекомендации // https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1 (дата обращения – 06.03.2024).
26. Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация ревматологов России, Ассоциация реабилитологов России. Коксартроз. Клинические рекомендации // https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/666_1 (дата обращения – 06.03.2024).
27. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., 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.
28. Каратеев Д.Е., Лучихина Л.В., Лучихина Е.Л., Голухов Г.Н. Современная стратегия ведения больных остеоартритом: обзор. *Вестник восстановительной медицины.* 2022; 21 (6): 30–41.
29. Conrozier T., Diraçoglu D., Monfort J., et al. EUROVISCO good practice recommendations for a first viscosupplementation in patients with knee osteoarthritis. *Cartilage.* 2023; 14 (2): 125–135.

Hyaluronic Acid Preparations in the Complex Therapy of Osteoarthritis: Modern Possibilities

D.E. Karateev, MD, PhD, Prof., E.L. Luchikhina, PhD

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Dmitry E. Karateev, dekar@inbox.ru

Osteoarthritis (OA) is the most common chronic joint disease and the main cause of musculoskeletal pain in adults. So, OA is of great medical and social importance.

One of the main methods of conservative treatment of OA is viscosupplementation – a technique for restoring the viscoelastic protection system of the joint by intraarticular injection of hyaluronic acid preparations. This technique is justified by the peculiarities of the pathogenesis of OA and many clinical studies, and is included in Russian and international clinical recommendations for the management of patients with OA of the knee and hip joints. A promising modern direction is the use of bionic cross-link variants of hyaluronic acid molecules (series Flexotron®), including the technique of preconditioning of the joint, which can additionally increase the clinical effectiveness and duration of action of the drug.

Keywords: *osteoarthritis, hyaluronic acid, cross-link hyaluronic acid molecule*

Флексотрон® ФОРТЕ

улучшенная
версия
легендарного
классического
Ферматрона®

Лучшая версия себя!

3 мл

1 %

10 мг/мл



Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ