



Оптимальное ведение больных с метаболическим фенотипом остеоартрита: фокус на препаратах гиалуроновой кислоты

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. Оптимальное ведение больных с метаболическим фенотипом остеоартрита: фокус на препаратах гиалуроновой кислоты. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (42): 8–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-42-8-18

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным ревматическим заболеванием. Для ОА типично прогрессирующее повреждение суставного хряща и ремоделирование субхондральной кости с формированием остеофитов. Данные процессы в значительной степени индуцируются и в дальнейшем поддерживаются широким спектром метаболических нарушений, таких как метаболический синдром и ожирение. В последнее время ассоциированный с этой патологией ОА выделяется в отдельный субтип – метаболический фенотип ОА (МФОА). При ведении пациентов с МФОА возникает целый ряд проблем, связанных с прогрессирующим течением болезни и со сложностями в подборе системной терапии. Поэтому особое значение при МФОА может иметь вискоsupplementation с помощью внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты (ГК). Инновационная технология гибридных препаратов, представляющих собой комбинацию низкомолекулярных и высокомолекулярных фракций ГК (Флексотрон® Ультра М), позволяет получить преимущества обоих молекулярных вариантов. При этом реализуются как противовоспалительный эффект, так и повышенные вязкоэластические и смазочные свойства препарата. Применение гибридных препаратов ГК может рассматриваться как терапия выбора при МФОА.

Ключевые слова: остеоартрит, гиалуроновая кислота, метаболический фенотип, гибридный препарат гиалуроновой кислоты

Введение

Остеоартрит (ОА) представляет собой заболевание с чрезвычайно высокой медико-социальной значимостью, поскольку является главной причиной хронической костно-мышечной боли и нарушений функции суставов [1, 2]. Данный термин обозначает гетерогенную группу заболеваний со сходными проявлениями и исходами, характеризующихся поражением тканей сустава, деградацией хряща и подлежащей кости [3]. Среди нозологических форм первичного ОА выделяют ОА коленного сустава (ОАКС, гонартроз), ОА тазобедренного сустава (ОАТС, коксартроз) и генерализованный ОА (полиартроз), в том числе ОА кистей.

Для ОА типично прогрессирующее повреждение суставного хряща и ремоделирование субхондральной кости с уплощением опорных площадок суставных поверхностей и формированием остеофитов. Эти процессы возникают под воздействием генетических, эпигенетических и внешнесредовых факторов. Среди потенциальных механизмов инициации повреждения хряща и дальнейшего развития патологических процессов при ОА особую роль отводят метаболическим нарушениям [4]. Обмен веществ критически важен для функции хряща и синовиальной оболочки сустава. В неблагоприятных условиях микросреды клеточный метаболизм переключается из состояния покоя и регуляции в состояние высокой метаболической активации для



поддержания энергетического гомеостаза. Это явление также приводит к увеличению количества промежуточных продуктов деградации белков и биосинтеза воспалительных медиаторов белковой природы, которые, в свою очередь, активируют ключевые факторы транскрипции и воспалительные сигнальные пути, стимулирующие катаболические процессы. Метаболизм многих (не только суставных) тканей резко изменен при ОА, и aberrантный иммунометаболизм может быть ключевой особенностью многих фенотипов этого заболевания [5]. Имеется тесная взаимозависимость между ОА и рядом состояний, сопровождающихся выраженными метаболическими нарушениями, такими как сахарный диабет 2-го типа, ожирение, дислипидемия, гиперурикемия и т.д., что формирует мультиморбидный фон [6]. Установлено, что метаболический синдром (МС), также называемый смертельным квартетом (deadly quartet), поскольку включает ожирение, диабет, дислипидемию и гипертонию, играет причинную роль в патогенезе ОА [7]. Широкий спектр метаболических изменений, происходящих при МС, напрямую затрагивает макрофаги и хондроциты [8]. Нарушения липидного обмена, характерные для МС, обуславливают предрасположенность к развитию ОА. Показано, что увеличение уровня триглицеридов ассоциировано с повышением риска развития артрита в целом и ОА в частности [9].

Установлено также, что в дебюте и прогрессировании деградации хряща и костной ткани большое значение имеют воспалительные механизмы, связанные с гиперэкспрессией протеиназы, разрушающих матрикс хряща, и провоспалительных цитокинов [10].

Метаболические нарушения в сочетании с неспецифическим системным воспалением оказывают негативное влияние на разные ткани сустава, включая хрящ, кость и синовиальную оболочку, что приводит к потере функции сустава при ОА. Так, и в клинических наблюдениях, и в больших эпидемиологических исследованиях, и в обзорах литературы была показана более быстрая потеря функции сустава у больных, у которых ОА сочетался с сахарным диабетом 2-го типа [11–13].

Избыточное количество жировой ткани также способствует развитию и поддержанию воспалительных процессов. Последние эпидемиологические и клинические данные подтверждают, что вырабатываемые жировой тканью провоспалительные медиаторы – адипокины – вносят значительный вклад в воспаление, деградацию тканей и патогенез ОА, опосредованный множественными сигнальными путями [9, 13]. Воспаление, вызванное метаболическим дисбалансом, также называемое метавоспалением (metainflammation), представляет собой вялотекущее воспаление, вызванное компонентами МС, включая центральное ожирение и нарушение толерантности к глюкозе. Это явление обусловлено главным образом избытком питательных веществ и энергии и способствует развитию ОА. Связь между МС и ОА наблюдалась во многих клинических исследованиях, особенно при ОА коленного сустава [14]. Метавоспаление становится все более распространенным состоянием, которое обычно определяется при

наличии более двух из следующих факторов риска: центрального (абдоминального) ожирения, сниженного уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, высокого уровня триглицеридов, гипертонии и/или нарушения толерантности к глюкозе [15]. Метавоспаление усиливает патологические эффекты ассоциированного с возрастом преобладания воспалительных реакций, так называемого инфламейджинга (inflammaging) [16–18].

Среди множества клинических фенотипов ОА (только для ОАКС описано до 79 вариантов) большинство исследователей выделяют так называемый метаболический фенотип, связанный с метаболическими нарушениями (табл. 1) [4, 19]. Метаболический фенотип ОА (МФОА) рассматривают как отдельный вариант ОА, ассоциированный с МС.

Изучение ОА, связанного с МС, привело к более глубокому пониманию роли метаболических заболеваний в развитии или усугублении поражения суставов. Модели ожирения, диабета или дислипидемии *in vivo* помогли лучше понять эту связь и предоставили новые доказательства того, что помимо общих патогенетических механизмов метаболических заболеваний и ОА (например, неспецифического воспаления и окислительного стресса) метаболические заболевания сами по себе оказывают прямое системное воздействие на суставы, индуцируют воспаление и могут моду-

Таблица 1. Основные фенотипы остеоартрита коленного сустава (по [4, 19] с изменениями)

Фенотип	Характеристика	Основная симптоматика
Воспалительный	Высокий уровень воспалительных биомаркеров (провоспалительные цитокины, простагландины и др.)	Активный синовит
Метаболический	Ассоциация с МС, ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и др.	Хронический низкоуровневый (low grade) синовит, ремоделирование костной ткани
Костно-хрящевой	Изменение местного тканевого метаболизма	Деградация хряща с прогрессирующим сужением суставной щели
Болевой	Развитие центральной сенситизации с включением нейропатических механизмов боли	Хроническая боль без линейной ассоциации со степенью повреждения
Механический	Механическая перегрузка	Преимущественное поражение медиального отдела сустава, развитие варусной деформации
Минимальное заболевание	Возрастная деградация хряща со слабовыраженным воспалением	Незначительные клинические симптомы с медленным прогрессированием



ливать его прогрессирующее [20]. Механизмы, связывающие ожирение с патогенезом ОА крупных суставов, разнообразны. С одной стороны, избыточная масса тела увеличивает биомеханическую нагрузку на сустав, способствуя его повреждению. С другой стороны, ожирение влияет на метаболическую среду сустава из-за провоспалительной системной активации, связанной с ожирением, увеличивая риск развития ОА. Метаболический дисбаланс может как прямо, так и косвенно влиять на здоровье суставов и обновление хрящевой ткани, обуславливая прогрессирующее ОА [21]. Системные метаболические нарушения напрямую воздействуют на обмен веществ в хрящевой и костной ткани. Хорошо известно, что суставной хрящ и кость поддерживаются в равновесии между механизмами анаболизма и катаболизма. Любое нарушение этого равновесия, в том числе вызванное аномальной активацией различных сигнальных путей, может вызвать деградацию внеклеточного матрикса суставного хряща. Например, хондроциты могут переходить из состояния регуляторного покоя в метаболически активное состояние для сохранения энергетического гомеостаза и выживания клеток, что приводит к активации провоспалительных цитокинов, окислительного стресса и сигнальных путей [22]. В недавних исследованиях выявлена связь между нарушением регуляции клеточного энергетического обмена, митохондриальной дисфункцией и развитием и прогрессирующим ОА [23]. Показано, что у лиц с МС вероятность изменений в субхондральной кости, связанных с ОА, выше, чем у лиц без МС. В эксперименте у мышей с МС наблюдалось увеличение толщины субхондральной костной пластинки сустава и трабекул еще до дегенерации суставного хряща. На молекулярном уровне быстрое формирование остеоцитов объясняется тем, что при МС активируются ферментативная активность циклооксигеназы 2 и синтез простагландина E₂, что приводит к стимуляции дифференцировки предшественников остеобластов для формирования субхондральной кости [24]. Продукция жировой тканью провоспалительных медиаторов (цитокинов, адипокинов, жирных кислот и активных форм кислорода) также негативно влияет на ткани сустава. Нарушения микробиома и саркопения, ассоциированные с ожирением, также идентифицированы как факторы, влияющие на течение ОА [25]. В условиях *in vitro* изолированные фибробласты пациентов с ожирением и ОА демонстрировали более высокую базальную секрецию лактата и аэробный гликолиз, а также повышенное митохондриальное дыхание при стимуляции провоспалительным цитокином – фактором некроза опухоли α (ФНО-α) по сравнению с фибробластами пациентов с нормальным весом [26], что подчеркивает связь между метаболическими нарушениями и воспалением при ОА.

Таким образом, при метаболическом фенотипе ОА имеют место хроническое воспаление и более выраженная стимуляция ремоделирования костной ткани. Значительную роль в развитии ОА играет и нарушение

вязкоэластической защиты сустава из-за изменения состава и характеристик синовиальной жидкости (СЖ) как одного из важнейших компонентов синовиальной среды [27]. Способность синовиальной среды адекватно реагировать на разнообразные внешние воздействия в значительной степени определяется ее вязкоэластическими свойствами. Их нарушение приводит к снижению защиты хряща от механической травмы, ускоряет его изнашивание, приводит к разрывам [28].

Имеется непосредственная связь между нарушениями вязкоэластической среды сустава и метаболическими нарушениями. При метаболической дисфункции создается воспалительная среда, которая ускоряет разрушение внеклеточного матрикса хряща и изменение свойств СЖ. Нарушение вязкоэластической защиты сустава дополнительно нагружает хондроциты и способствует механическим повреждениям хряща, замыкая порочный круг, приводящий к дальнейшему прогрессирующему ОА. Синовиальная жидкость находится в прямом физическом контакте с синовиальной оболочкой, связками, менисками, суставной капсулой и костью. При ОА структурные и метаболические изменения в любой из этих тканей отражаются на протеомном составе СЖ. Протеомный анализ, сравнивавший синовиальную жидкость коленных суставов с ОА и без ОА, показал, что при ОА в СЖ отмечалось более высокое содержание 70 белков. Согласно результатам метаболомного анализа, у пациентов с ОА сходные нарушения обмена сфинголипидов, аминокислот и других метаболически активных веществ происходят и в СЖ, и в субхондральной кости [29]. На молекулярном уровне показана взаимозависимость метаболических нарушений клеток хряща, синовиальной оболочки и клеток, содержащихся в СЖ. При ОА хондроциты изменяют метаболизм, переходя с анаэробного на гликолитический путь и используя другие альтернативные источники энергии, что обуславливает повышение концентрации глицерина и глюкозы в СЖ. Кроме того, воспаление синовиальной оболочки увеличивает продукцию трансформирующего фактора роста β и интерлейкина 4 (ИЛ-4) и снижает экспрессию костного морфогенетического белка 4. Эти изменения интерпретируются клетками СЖ как стимулы для поддержания пролиферации, а не дифференцировки. Таким образом, клетки синовиальной жидкости продолжают пролиферировать, вместо того чтобы заживлять суставные повреждения [30].

Понимание этой связи позволяет предположить, что лечение, воздействующее как на метаболические (например, контроль веса и противовоспалительная терапия), так и на механические (например, терапия, направленная на восстановление целостности внеклеточного матрикса или улучшение смазывания) факторы, может быть более эффективным.

Подходы к лечению метаболического фенотипа остеоартрита

Метаболический фенотип ОА, то есть связанный с метаболическим синдромом и другими обменными нарушениями, привлекает большое внимание в связи



с быстрым прогрессированием и сложностью подбора методов терапии [31, 32]. Как было отмечено ранее, МС ассоциирован с хроническим слабовыраженным системным воспалением, обусловленным сочетанием образа жизни, экологических и генетических факторов. Многие из этих факторов (например, гиподинамия, ожирение, воспаление, инсулинорезистентность) являются известными факторами риска и механизмами развития ОА. Из-за старения населения и растущей частоты встречаемости ожирения и гиподинамии в ближайшие десятилетия ожидается увеличение распространенности ОА, ассоциированного с метаболическим синдромом. Из-за общих патогенетических механизмов МС и ОА и высокой частоты встречаемости МФОА, который связан с ускоренным структурным повреждением и высоким уровнем боли, требуется особый подход к ведению таких больных [33].

Среди вариантов фармакологического лечения при ОА обычно назначают парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ингибиторы циклооксигеназы 2. В ряде стратегий лечения и клинических рекомендаций, включая российские [34–36], большое значение придается медленно действующим симптоматическим препаратам, в первую очередь содержащим глюкозамин и хондроитин, а также их комбинации. Эти препараты отличаются хорошей переносимостью, однако данные об их эффективности противоречивы. Именно поэтому во многих национальных и международных клинических рекомендациях они не фигурируют или рекомендуются условно [37–39]. Для лечения МФОА дополнительно предлагается диацереин, обладающий рядом положительных свойств при коморбидной патологии [40, 41]. Существенное значение может иметь диетотерапия [33], но общепринятые методики ее проведения до сих пор не разработаны. На практике пациенты с МФОА часто вынуждены длительно принимать НПВП в связи с явной тенденцией к персистенции воспаления. Однако из-за плохого соблюдения предписаний врача, а также желудочно-кишечной, сердечно-сосудистой и почечной токсичности НПВП, особенно на фоне серьезной коморбидной патологии, большинству больных МФОА такая терапия противопоказана. Для пациентов с непереносимостью пероральных анальгетиков и НПВП альтернативой может стать внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты (ГК) [6, 42]. Введение экзогенной ГК в полость сустава относится к методам вискозупплементации – восстановления вязкоэластических свойств СЖ. Гиалуроновая кислота, или гиалуронат, является одним из наиболее важных компонентов СЖ.

В 1934 г. К. Мейер и Дж. Палмер впервые выделили гликозаминогликан из стекловидного тела глаза быка и назвали его гиалуроновой кислотой, что является производным от гиаловидного (стекловидного) тела и уроновой кислоты. Термин «гиалуронат» был введен в 1986 г. для соответствия номенклатуре полисахаридов. Впоследствии гиалуронат был обнаружен в других органах (суставах, коже, гребне петуха,

пуповине человека и т.д.) и тканях (соединительной, эпителиальной и нервной).

Гиалуроновая кислота – это мукополисахарид, состоящий из повторяющихся мономеров β -1,4-D-глюкуроновой кислоты и β -1,3-N-ацетилглюкозамина. Она является основным компонентом внеклеточного матрикса и обычно присутствует в костном мозге млекопитающих, суставных хрящах и СЖ [43]. Помимо обеспечения смазочных (смазывающих) и вязкоупругих свойств синовиальной жидкости ГК выполняет множество других физиологических функций [27]. Гиалуроновая кислота эффективно удерживает воду, ее удлиненные неразветвленные цепи создают телеобразную сеть, обеспечивая увлажнение и смазку структур сустава [44]. В хряще ГК способствует сохранению структуры протеогликанов (хондроитинсульфата, кератансульфата), которые в связи с ГК посредством протеиновых соединений образуют макромолекулы – агрегаты. Снижение молекулярной массы эндогенной ГК приводит к нарушению механических и вязкоупругих свойств СЖ. Рецептор ГК CD44 играет ключевую роль в миграции клеток. Наблюдается также взаимодействие между CD44 и матриксными металлопротеиназами (ММП), которые участвуют в деградации матрикса суставного хряща [45, 46].

Введение экзогенной ГК при ОА обосновано многими механизмами патогенеза [47]. Наиболее очевидно то, что инъекция ГК в сустав восстанавливает смазочные свойства СЖ, тем самым улучшая биомеханику сустава. Гиалуроновая кислота оказывает механическое действие, способствуя смазыванию суставной капсулы, предотвращая дегенерацию за счет снижения трения, и обеспечивает амортизацию, поглощая давление и вибрацию, предотвращая деградацию хондроцитарной ткани. Кроме того, установлено, что введение препаратов ГК стимулирует ее эндогенный синтез и синтез других компонентов внеклеточного матрикса синовиальными фибробластами, способствует хондропротекции, уменьшая потерю протеогликанов в хряще и апоптоз хондроцитов, препятствует деградации ГК за счет снижения продукции провоспалительных цитокинов и медиаторов боли [48]. Связываясь с рецептором CD44 на поверхности хондроцитов, ГК непосредственно ингибирует экспрессию важнейшего провоспалительного цитокина ИЛ-1 β и опосредованно – ИЛ-6, что положительно влияет на процессы деградации хряща и ремоделирования субхондральной кости. Гиалуроновая кислота снижает окислительный стресс, индуцированный ИЛ-1 β , а также выработку простагландина E₂, что способствует уменьшению воспаления и апоптоза хондроцитов [47]. Ингибирование экспрессии ИЛ-1 β ассоциировано со снижением продукции ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9 и ММП-13, а также апоптоза хондроцитов и одновременным усилением их пролиферации [49]. В дополнение к связыванию с CD44 гиалуроновая кислота связывается с рецептором гиалуронат-опосредованной подвижности, который, как считается, способствует хондропротекции. Предполагается, что подавление экспрессии ММП-13



является критическим в воздействии на субхондральную кость при ОА. Опосредованно ГК также может подавлять экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-8 и ФНО- α [50]. Гиалуроновая кислота также связывается с молекулой межклеточной адгезии (ICAM-1), подавляя активность сигнального пути ядерного фактора каппа В, что, в свою очередь, дополнительно снижает продукцию провоспалительных цитокинов [51]. Другой возможный механизм действия ассоциирован с N-ацетилглюкозамином – моносахаридом, входящим в состав ГК вместе с D-глюкуроновой кислотой. В клетках под воздействием лизосомальных ферментов N-ацетилглюкозамин превращается в глюкозамин, что обеспечивает хондропротективное и противовоспалительное действие глюкозамина. Гиалуроновая кислота обладает анальгетическим действием, вероятно, за счет снижения механической чувствительности ионных каналов, активируемых растяжением, в результате чего эффективно блокируется болевая реакция. Более того, ГК снижает активность суставных ноцицепторов, чувствительных к ее концентрации, оказывая таким образом прямой анальгетический эффект [52].

В отношении клинического применения вискоsupплементации с помощью ГК в целом получены положительные результаты. Речь, в частности, идет о российских исследованиях с использованием магнитно-резонансной томографии суставов и артроскопии, а также о контролируемых исследованиях, показавших максимальную эффективность препаратов высокомолекулярной ГК на относительно ранних стадиях ОА [28, 53, 54]. Однако результаты метаанализов рандомизированных клинических исследований (РКИ) применения ГК при разных вариантах ОА относительно противоречивы [55]. Так, в 2011 г. был проведен метаанализ 54 РКИ ($n = 7549$), в которых сравнивали ГК с плацебо при лечении ОАКС в период с 1983 по 2009 г. [56]. Первичным показателем эффективности было уменьшение боли, вторичными – улучшение функции и снижение скованности суставов. Терапевтический эффект ГК отмечался через четыре недели, максимальный эффект – через восемь недель. Общий эффект сохранялся до 24 недель. Исследователи пришли к выводу, что терапевтические преимущества ГК превышают минимальный клинически значимый порог и такие препараты могут быть жизнеспособным вариантом лечения пациентов с ОАКС легкой и умеренной степени тяжести. Крупный метаанализ исследований, опубликованных в 1960–2014 гг., проведенный Американским обществом спортивной медицины (2016 г.), показал, что пациенты, получавшие ГК, имели на 15 и 11% больше шансов ответить на лечение по критериям OMERACT-OARSI, чем те, кто получал внутрисуставно глюкокортикостероиды или плацебо соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях) [57]. Эти выводы не были подтверждены результатами метаанализа 2022 г. [58], в который были включены 169 РКИ ($n = 21\,163$), проведенных с 1972 по 2021 г. В данных работах ГК сравнивали с плацебо

для оценки эффективности вискоsupплементации при лечении ОАКС. Согласно полученным результатам, ГК приводила к небольшому, не имеющему клинической значимости снижению интенсивности боли и улучшению функции по сравнению с плацебо. Кроме того, применение ГК в отличие от использования плацебо было связано со статистически значимым риском развития нежелательных явлений. Исследователи пришли к выводу, что, хотя ГК, как было установлено, уменьшает боль и улучшает функцию суставов, ее эффективность недостаточно выражена и не обосновывает целесообразность широкого применения этого метода лечения. Систематический обзор 2025 г., в который были включены ранее опубликованные метаанализы, систематические обзоры и клинические рекомендации, продемонстрировал, что ГК обладает умеренной эффективностью в облегчении боли и функциональном улучшении суставов, особенно при ОА на ранней и средней стадии [59]. Таким образом, вискоsupплементация с помощью ГК остается в арсенале методов лечения ОА.

Поскольку оценка доказательности эффекта внутрисуставных инъекций ГК со временем менялась, этот метод по-разному отражен в клинических рекомендациях. Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании, Американская академия хирургов-ортопедов и Американская коллегия ревматологов рекомендуют не использовать ГК рутинно. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата и Международное общество по изучению остеоартрита указывают на целесообразность назначения ГК у пациентов с болью, сохраняющейся несмотря на применение НПВП, и ввиду ее более благоприятного долгосрочного профиля безопасности по сравнению с повторными внутрисуставными инъекциями глюкокортикостероидов [60]. Клинические рекомендации Минздрава России по лечению больных ОАКС («Гонартроз» [34]) и ОАТС («Коксартроз» [35]) поддерживают введение препаратов ГК. Так, взрослым пациентам с остеоартритом при болевом синдроме и функциональных нарушениях в суставах показано внутрисуставное введение средств для замещения синовиальной жидкости (протезов синовиальной жидкости) на основе гиалуроновой кислоты.

Различия в оценке эффективности ГК при ОА могут объясняться разнообразием как самой патологии (распространенные формы ОА крупных суставов – ОАКС, ОАТС, ОА других крупных суставов, ОА мелких суставов, например дистальных межфаланговых пальцев кисти или первых запястно-пястных суставов, множество форм вторичного ОА и т.д.), так и препаратов ГК, применяющихся на практике.

Препараты ГК обычно подразделяют следующим образом [61]:

- препараты ГК с низким молекулярным весом (НМГК) (молекулы < 1000 килодальтон (кДа)). Выражение «низкий молекулярный вес» исполь-



зуются условно относительно других групп, так как все варианты ГК с химической точки зрения представляют собой высокомолекулярные соединения;

- препараты ГК со средним молекулярным весом (СМГК) (молекулы от 1000 до 3000 кДа);
- препараты ГК с высоким молекулярным весом (ВМГК) (молекулы ≥ 3000 кДа).

Имеются и другие классификации в зависимости от молекулярной массы ГК, согласно которым к НМГК относят препараты с молекулярной массой 500–1500 кДа, к СМГК – с массой 1500–6000 кДа, к ВМГК – с массой 6000–7000 кДа [62].

Препараты ГК с разной молекулярной массой существенно различаются по механизмам действия и могут различаться по клиническим эффектам. Исследования с использованием моделей ОА у крупных животных показали, что НМГК, как правило, более эффективно снижают синовиальное воспаление и восстанавливают реологические свойства СЖ (выскоиндукция). Эти экспериментальные результаты согласуются с данными световой и электронной микроскопии образцов биопсии синовиальной мембраны и хряща, полученных от пациентов с ОА, в которых было отмечено частичное восстановление нормального метаболизма суставной ткани. Снижая активность провоспалительных медиаторов и нейропептидов, вызывающих боль, которые высвобождаются активированными синовиальными клетками, ГК может облегчить симптомы ОА [63]. В РКИ препараты НМГК продемонстрировали выраженный противовоспалительный и обезболивающий эффект, аналогичный эффекту внутрисуставных инъекций глюкокортикостероидов [64].

Препараты ВМГК обладают более выраженной способностью восстанавливать вязкоэластическую среду сустава, любрикативные свойства СЖ, что ассоциировано с уменьшением боли. Данные препараты также ингибируют продукцию ММП в хондроцитах человека, препятствуя тем самым деградации протеогликанов в суставном хряще [65, 66]. Сетевой метаанализ применения ВМГК при ОАКС подтвердил достаточно выраженный их анальгетический эффект [67]. Однако в некоторых РКИ в целом наблюдалась равнозначная клиническая эффективность однократной инъекции ВМГК и нескольких последовательных инъекций НМГК [68].

Безопасность препаратов ГК с различным молекулярным весом достаточно высокая. При оценке результатов 694 404 инъекций разных препаратов ГК установлено, что частота серьезных локальных нежелательных явлений, таких как развитие воспаления/инфекции, необходимость внутрисуставных инъекций глюкокортикостероидов, артроцентеза/аспирации, артротомии/дренирования, а также артроскопии в течение трех дней после введения ГК, не превышала 0,03% и значимо не различалась для конкретных препаратов [69].

Результаты применения препаратов ГК могут заметно улучшаться при совершенствовании молекулярного состава препаратов. Так, повышение эффективности

лечения препаратами ГК во многом связано с применением технологий конъюгации и синтеза полимеров с перекрестными шшивками [70]. Благодаря присоединению молекулы к цепи ГК через ковалентную связь с формированием перекрестной шшивки, то есть образованием соединений, связывающих цепи нативной или конъюгированной ГК через две и более ковалентные связи, можно получить бионические кросслинк-препараты. Они существенно отличаются от стандартных препаратов, содержащих линейные молекулы ГК, стабильностью и длительностью нахождения в суставе, что позволяет улучшить фармакодинамические и фармакокинетические параметры [71]. Для подобных препаратов разработаны методы прекондиционирования сустава полинуклеотидами или низкомолекулярными линейными препаратами ГК. Данная методика увеличивает продолжительность эффекта до восьми-девяти месяцев, при этом с тенденцией к нарастанию клинического ответа [72, 73]. В России для проведения вискоусупплементации с помощью прекондиционирования используются такие препараты, как Флексотрон® Форте (гиалуронат натрия 1%, 10 мг/мл, 3 мл), Флексотрон® Смарт (гиалуронат натрия 1,6%, 16 мг/мл, 2 мл), Флексотрон® Кросс (гиалуронат натрия с поперечными кросслинк-связями 2%, 20 мг/мл, 3 мл). Данные препараты способны обеспечить стабильный терапевтический эффект, снизить частоту суставных пункций и улучшить фармакоэкономические параметры лечения [70].

Инновационным направлением при ОА является применение гибридных препаратов – комбинации НМГК и ВМГК. Такие препараты обладают положительными свойствами обеих форм ГК – снижают активность провоспалительных медиаторов и стимулируют метаболизм фибробластов, что характерно для НМГК, и увеличивают вязкость, уменьшают трение и боль, что типично для ВМГК. Это приводит к более выраженным противовоспалительным, хондропротективным, реологическим, обезболивающим и механическим эффектам [42, 74]. На российском фармацевтическом рынке представлен препарат для внутрисуставной инъекции Флексотрон® Ультра М – 2,5%-ный гибридный двухфракционный препарат ГК в дозе 75 мг объемом 3 мл. В состав препарата входят низкомолекулярная (1200 кДа) и высокомолекулярная (3200 кДа) фракции. Низкомолекулярная фракция активирует синовиоциты и хондроциты, блокирует синтез ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , снижает синтез простагландина E₂, ММП. Высокомолекулярная фракция обеспечивает упругость и амортизацию, повышает любрикативные свойства СЖ, оказывает быстрый обезболивающий эффект. На курс необходимы одна-две инъекции с интервалом десять дней. Инъекции могут быть выполнены повторно через шесть месяцев исходя из клинического ответа и болевых ощущений пациента¹.

Гибридные препараты ГК хорошо подходят для пациентов с метаболическим фенотипом ОА, которые имеют коморбидные заболевания и ограничения в плане назначения системной терапии. В ряде клинических ис-

¹ <https://flexotron.ru/ultra-m>.



следований были показаны преимущества гибридных препаратов ГК перед традиционными односоставными препаратами, хотя состав препаратов и схемы их введения различались (табл. 2) [74–79].

Открытое исследование гибридного препарата ГК было проведено у 20 больных ОАТС второй – четвертой стадии по классификации Келлгрена – Лоуренса, у которых симптоматика (боль, ограничение функции сустава) сохранялась более трех месяцев [75]. Препарат вводился дважды с интервалом 40 дней. Результаты сравнивали ретроспективно с данными, полученными в когорте из 20 пациентов того же пола, возраста и тяжести течения ОАТС, но получавших ВМГК. Внутригрупповое сравнение показало значительное улучшение клинических и функциональных результатов через три и шесть месяцев в обеих когортах, тогда как при межгрупповом сравнении лучшие результаты через шесть месяцев были отмечены у получавших гибридный препарат ГК. Речь, в частности, идет о значениях визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в состоянии покоя ($p < 0,04$) и при движении ($p < 0,02$), а также индекса тазобедренного сустава Харриса ($p < 0,001$). Наблюдалась тенденция к сокращению приема НПВП. В исследуемой и контрольной группах 55 и 45% пациентов были крайне/очень довольны результатами лечения [75].

В шестимесячном сравнительном наблюдательном исследовании, в котором ретроспективно были про-

анализированы 100 медицинских карт пациентов с монолатеральным или двусторонним ОА первого запястно-пястного сустава (сустава основания большого пальца кисти), которым проводили две инъекции гибридного препарата ГК или глюкокортикостероида (триамцинолона ацетонида), также были получены положительные результаты [76]. Оба метода терапии облегчали боль и улучшали функцию суставов, однако достигнутый эффект был статистически значимо выше в группе гибридного препарата ГК, чем в группе триамцинолона ацетонида, как через месяц ($p < 0,01$), так и через шесть месяцев ($p < 0,001$) наблюдения. Кроме того, применение гибридного препарата ГК ассоциировалось со значительным сокращением продолжительности утренней скованности и значительным улучшением качества жизни – физического компонента по опроснику SF-36 [76].

В рандомизированном клиническом исследовании с участием 48 завершивших карьеру профессиональных футболистов с симптомами ОАКС, которых рандомизировали на две группы: первую группу ($n = 24$) – получила три инъекции гибридного препарата ГК, вторую группу ($n = 23$) – получила три внутрисуставные инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP), статистически значимое клиническое улучшение состояния наблюдалось в обеих группах [77]. Однако группа гибридного препарата ГК превосходила группу PRP

Таблица 2. Клинические исследования гибридных препаратов гиалуроновой кислоты

Показатель	Опубликованные исследования					
	М. Abate и соавт., 2017 г. [75]	S. Tenti и соавт., 2017 г. [76]	R. Papalia и соавт., 2016 г. [77]	R. Papalia и соавт., 2017 г. [78]	A. Migliore и соавт., 2021 г. [79]	D. Scaturro и соавт., 2022 г. [74]
Диагноз и популяция пациентов	ОАТС	ОА первого запястно-пястного сустава	ОАКС у профессиональных спортсменов	ОАКС + ожирение	ОАКС	ОАТС
Дизайн	Открытое	Ретроспективное	РКИ	РКИ	РКИ фазы III	РКИ
Препарат сравнения	ВМГК	Триамцинолона ацетонид	PRP	ВМГК	Плацебо (физраствор)	ВМГК
Методика введения исследуемого препарата	Два введения с интервалом 40 дней	Одно введение	Три введения	Два введения	Одно введение	Два введения с интервалом 15 дней
Длительность наблюдения	Шесть месяцев	Шесть месяцев	Шесть месяцев	Шесть месяцев	Шесть месяцев	Шесть месяцев
Основные результаты	Исследуемый препарат лучше в отношении боли, оцениваемой по ВАШ, значений индекса Харриса	Краткосрочный эффект сопоставим. Исследуемый препарат лучше в отношении боли, скованности и качества жизни, оцениваемого по опроснику SF-36, через шесть месяцев	Исследуемый препарат лучше в отношении субъективных симптомов	Исследуемый препарат лучше в отношении боли, оцениваемой по ВАШ, значений индексов IKDC и KOOS	Исследуемый препарат лучше в отношении боли, оцениваемой по ВАШ, значений индексов Лекена и OMERACT-OARSI, качества жизни, оцениваемого по опроснику SF-36	Исследуемый препарат лучше в отношении боли, оцениваемой по ВАШ, значений индекса Лекена, выполнения теста шестиминутной ходьбы



в отношении показателей субъективной симптоматики через три и шесть месяцев.

В другом РКИ приняли участие пациенты с ожирением (индекс массы тела $> 25 \text{ кг/м}^2$) и ОАКС. Участники исследования были рандомизированы на две группы ($n = 24$) для лечения двумя внутрисуставными инъекциями гибридного препарата ГК (группа А) или двумя инъекциями ВМГК (группа Б) [78]. Пациенты наблюдались в течение шести месяцев. Состояние больных оценивалось по шкале субъективной оценки коленного сустава (IKDC) и шкале оценки исхода повреждения и ОА коленного сустава (KOOS), боль – по ВАШ. Все пациенты сообщили о значительном улучшении всех показателей. Через три месяца наблюдения значения IKDC значительно улучшились в группе А по сравнению с группой Б – $53,1 \pm 1,9$ против $51,4 \pm 2,4$ ($p = 0,0079$). Аналогичная тенденция отмечена в отношении показателей KOOS – $52,1 \pm 2,0$ против $50,1 \pm 2,9$ ($p = 0,010$). Более того, разница в показателе KOOS сохранялась и через шесть месяцев наблюдения – $54,7 \pm 2,3$ против $51,7 \pm 4,9$ ($p = 0,014$). В группе А снижение значений ВАШ через три месяца было более выраженным – $3,7 \pm 0,5$ против $5,2 \pm 0,7$ ($p < 0,001$) [78].

В конце 2021 г. опубликованы результаты 24-недельного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ в параллельных группах фазы III (идентификатор ClinicalTrials.gov NCT03200288), в котором сравнивали эффективность и безопасность однократной внутрисуставной инъекции гибридного препарата ГК ($n = 347$) с однократной внутрисуставной инъекцией плацебо (физиологического раствора) ($n = 345$) для лечения боли при симптоматическом ОАКС [79]. Через неделю в группе лечения наблюдалось снижение боли по ВАШ в среднем на 26 ± 24 мм, в группе плацебо – на 23 ± 23 мм. Интенсивность боли продолжала снижаться в течение 24 недель наблюдения. Разница относительно исходного уровня в среднем составила 35 ± 28 против 32 ± 27 мм соответственно. Анализ результатов продемонстрировал статистически значимые различия между группами в пользу группы лечения на 1-й, 6-й, 12-й и 24-й неделях. Гибридный препарат ГК оказался эффективнее плацебо в отношении улучшения значений индексов Лекена и OMERACT-OARSI, а также качества жизни, оцениваемого по опроснику SF-36. Потребность в анальгетиках (парацетамоле) была ниже в группе лечения. Общая частота нежелательных явлений не различалась между группами ($p = 0,703$). Частота серьезных нежелательных явлений была одинаково низкой – $2,6\%$ ($p = 1,000$) [79].

В двойном слепом РКИ при ОАТС на фоне ожирения основная группа ($n = 43$) получила две внутрисустав-

ные инъекции гибридного препарата ГК с интервалом 15 дней, контрольная группа – внутрисуставные инъекции СМГК (1500–2000 кДа) [74]. Внутрисуставное введение проводилось под ультразвуковым контролем. Продолжительность наблюдения составила шесть месяцев. В основной группе отмечены статистически значимые изменения по сравнению с группой контроля в отношении боли по ВАШ ($p < 0,01$), показателей индекса Лекена ($p < 0,01$) и пройденному расстоянию при проведении теста шестиминутной ходьбы ($p < 0,01$). Кроме того, сократилось количество дней приема анальгетиков и улучшилось качество жизни, оцениваемое по опроснику SF-36. Однако эти параметры не достигли статистической значимости ни в одной из групп.

Таким образом, у пациентов с ОА разной локализации, особенно с метаболическим фенотипом, в частности у пациентов с ожирением, у которых базальный воспалительный паттерн усиливает симптомы ОА и которым рекомендовано консервативное лечение, вискоsupplementация ГК улучшала функцию суставов и уменьшала боль. У пациентов с ожирением лечение гибридными препаратами ГК оказалось эффективнее лечения ВМГК, что может объясняться сочетанием противовоспалительного действия на хондроциты НМГК и биомеханического эффекта ВМГК [78].

Заключение

Авторы одного из последних (2025 г.) обзоров сделали вывод, что по сравнению с физиотерапией, пероральными анальгетиками и другими нехирургическими методами лечения внутрисуставные инъекции отличаются повышенной безопасностью и большей эффективностью. Более того, в отличие от хирургического вмешательства внутрисуставные инъекции характеризуются меньшей инвазивностью и частотой развития побочных реакций. Внутрисуставные инъекции ГК продемонстрировали отличную местную эффективность, значительно минимизируя риск развития побочных реакций у пациентов [62]. Внедрение гибридных препаратов ГК способствовало повышению клинической эффективности средств, изготовленных на основе ГК, благодаря повышению вязкоупругости, усилению противовоспалительных и хондропротективных свойств [80].

Гибридные препараты ГК могут быть средствами выбора при лечении пациентов с метаболическим фенотипом ОА, то есть ОА, ассоциированного с метаболическим синдромом, ожирением (индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$) и другими нарушениями обмена. ☼

Литература

1. 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.
2. Chen D., Shen J., Zhao W., et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. Bone Res. 2017; 5: 16044.
3. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
4. Каратеев Д.Е., Лучихина Л.В., Лучихина Е.Л. Остеоартрит. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025.



5. Mobasher A., Rayman M.P., Gualillo O., et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017; 13 (5): 302–311.
6. Каратеев Д.Е., Лучихина Л.В., Лучихина Е.Л., Голухов Г.Н. Современная стратегия ведения больных остеоартритом. *Вестник восстановительной медицины.* 2022; 6: 30–41.
7. Sampath S.J.P., Venkatesan V., Ghosh S., Kotikalapudi N. Obesity, metabolic syndrome, and osteoarthritis – an updated review. *Curr. Obes. Rep.* 2023; 12 (3): 308–331.
8. 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.
9. Ma W., Chen H., Deng J., et al. The role of triglycerides in predicting new-onset arthritis in the general population over 45 years old: evidence from the China health and retirement longitudinal study. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2025; 16: 1530874.
10. Dickson B.M., Roelofs A.J., Rochford J.J., et al. The burden of metabolic syndrome on osteoarthritic joints. *Arthritis Res. Ther.* 2019; 21 (1): 289.
11. Que Z., Xu W., Xiao K., et al. Effect of diabetes mellitus on physical function in patients with osteoarthritis: a cross-sectional observational study. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2025; 16: 1536341.
12. Veronese N., Cooper C., Reginster J.Y., et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2019; 49 (1): 9–19.
13. Fujita R., Ota S., Yamamoto Y., et al. Effect of diabetes mellitus on physical activity in patients with knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *J. Orthop. Surg. (Hong Kong).* 2023; 31 (2): 10225536231197726.
14. Wluka A.E., Lombard C.B., Cicuttini F.M. Tackling obesity in knee osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013; 9 (4): 225–235.
15. Gratal P., Lamuedra A., Medina J.P., et al. Purinergic system signaling in meta-inflammation-associated osteoarthritis. *Front. Med. (Lausanne).* 2020; 7: 506.
16. Loeser R.F., Collins J.A., Diekmann B.O. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016; 12 (7): 412–420.
17. Переверзев А.П., Романовский Р.Р., Шаталова Н.А., Остроумова О.Д. Инфламэйджинг: воспаление и оксидативный стресс как причина старения и развития когнитивных нарушений. *Медицинский совет.* 2021; 4: 48–58.
18. Ким О.Т. Инфламэйджинг в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021; 20 (6): 3053.
19. Dell’Isola A., Allan R., Smith S.L., et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2016; 17 (1): 425.
20. Bay-Jensen A.C., Slagboom E., Chen-An P., et al. Role of hormones in cartilage and joint metabolism: understanding an unhealthy metabolic phenotype in osteoarthritis. *Menopause.* 2013; 20 (5): 578–586.
21. Su W., Liu G., Mohajer B., et al. Senescent preosteoclast secretome promotes metabolic syndrome associated osteoarthritis through cyclooxygenase 2. *Elife.* 2022; 11: e79773.
22. Mobasher A., Matta C., Zákány R., Musumeci G. Chondrosenescence: definition, hallmarks and potential role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Maturitas.* 2015; 80 (3): 237–244.
23. Fazio A., Di Martino A., Brunello M., et al. The involvement of signaling pathways in the pathogenesis of osteoarthritis: an update. *J. Orthop. Translat.* 2024; 47: 116–124.
24. Courties A., Sellam J., Berenbaum F. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2017; 29 (2): 214–222.
25. Courties A., Berenbaum F., Sellam J. The phenotypic approach to osteoarthritis: a look at metabolic syndrome-associated osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2019; 86 (6): 725–730.
26. Farah H., Wijesinghe S.N., Nicholson T., et al. Differential metabolites in synovial fibroblasts and synovial fluid in hip osteoarthritis patients support inflammatory responses. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (6): 3266.
27. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Препараты гиалуроновой кислоты в комплексной терапии остеоартрита: современные возможности. *Эффективная фармакотерапия.* 2024; 20 (10): 12–16.
28. Лучихина Л.В. Артроз, ранняя диагностика и патогенетическая терапия. М.: НПО «Медицинская энциклопедия» РАМН, ЗАО «ШИКО», 2001.
29. Deng M., Tang C., Yin L., et al. Clinical and omics biomarkers in osteoarthritis diagnosis and treatment. *J. Orthop. Translat.* 2025; 50: 295–305.
30. De Sousa E.B., Dos Santos Junior G.C., et al. Osteoarthritic synovial fluid modulates cell phenotype and metabolic behavior in vitro. *Stem. Cells Int.* 2019; 2019: 8169172.
31. Ширинский В.С., Калиновская Н.Ю., Филагова К.Ю., Ширинский И.В. Комбинированная терапия больных с метаболическим фенотипом остеоартрита: поисковое исследование. *Медицинская иммунология.* 2020; 22 (5): 933–942.
32. Calvet J., García-Manrique M., Berenguer-Llargo A., et al. Metabolic and inflammatory profiles define phenotypes with clinical relevance in female knee osteoarthritis patients with joint effusion. *Rheumatology (Oxford).* 2023; 62 (12): 3875–3885.
33. Peiris C.L., Culvenor A.G. Metabolic syndrome and osteoarthritis: implications for the management of an increasingly common phenotype. *Osteoarthritis Cartilage.* 2023; 31 (11): 1415–1417.
34. Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации «Гонартроз», возрастная категория: взрослые, дети. 2024. ID: 868_1 // https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/868_1 (дата обращения – 09.11.2025).
35. Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация ревматологов России, Ассоциация реабилитологов России. Клинические рекомендации «Коксартроз», возрастная категория: взрослые, дети. 2024. ID: 870_1 // https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/870_1 (дата обращения – 09.11.2025).



36. Bruyère O., Honvo G., Veronesi 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.
37. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2020; 72 (2): 149–162.
38. Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline. Reference number: NG226 // <https://www.nice.org.uk/guidance/ng226/chapter/Recommendations#pharmacological-management> (дата обращения – 09.11.2025).
39. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019; 27 (11): 1578–1589.
40. Лучихина Л.В., Каратеев Д.Е. Диациреин при остеоартрозе: открытое сравнительное исследование. *Современная ревматология.* 2016; 10 (1): 21–25.
41. Каратеев Д.Е. Современная терапия остеоартрита. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (16): 36–46.
42. 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.
43. Gupta R.C., Lall R., Srivastava A., Sinha A. Hyaluronic acid: molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Front. Vet. Sci.* 2019; 6: 192.
44. Michelacci Y.M., Vaccarin 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.
45. Каратеев Д.Е. Современные тенденции патогенетической терапии остеоартрита. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (9): 38–46.
46. 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.
47. Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом. *Современная ревматология.* 2019; 13 (2): 96–104.
48. Maheu E., Bannuru R.R., Herrero-Beaumont G., et al. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: results of an extensive critical literature review. *Semin. Arthritis Rheum.* 2019; 48 (4): 563–572.
49. Karna E., Miltyk W., Surazynski A., Palka J.A. Protective effect of hyaluronic acid on interleukin-1-induced deregulation of beta1-integrin and insulin-like growth factor-I receptor signaling and collagen biosynthesis in cultured human chondrocytes. *Mol. Cell. Biochem.* 2008; 308 (1–2): 57–64.
50. Chang C.C., Hsieh M.S., Liao S.T., et al. Hyaluronan regulates PPAR γ and inflammatory responses in IL-1 β -stimulated human chondrosarcoma cells, a model for osteoarthritis. *Carbohydr. Polym.* 2012; 90 (2): 1168–1175.
51. Yasuda T. Hyaluronan inhibits Akt, leading to nuclear factor- κ B down-regulation in lipopolysaccharide-stimulated U937 macrophages. *J. Pharmacol. Sci.* 2011; 115 (5): 509–515.
52. Colletti A., Cicero A.F.G. Nutraceutical approach to chronic osteoarthritis: from molecular research to clinical evidence. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (23): 12920.
53. 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.
54. Бялик В.Е., Бялик Е.И., Макаров М.А. и др. Саркопения у пациенток старшего возраста с остеоартритом крупных суставов. *Научно-практическая ревматология.* 2019; 57 (2): 235–242.
55. Osuala U., Goh M.H., Mansur A., et al. Minimally invasive therapies for knee osteoarthritis. *J. Pers. Med.* 2024; 14 (9): 970.
56. 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.
57. Trojjan 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.
58. Pereira T.V., Jüni P., Saadat P., et al. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022; 378: e069722.
59. Glinkowski W.M., Tomaszewski W. Intra-articular hyaluronic acid for knee osteoarthritis: a systematic umbrella review. *J. Clin. Med.* 2025; 14 (4): 1272.
60. Bichsel D., Liechti F.D., Schlapbach J.M., Wertli M.M. Cross-sectional analysis of recommendations for the treatment of hip and knee osteoarthritis in clinical guidelines. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2022; 103 (3): 559–569.e5.
61. Webner D., Huang Y., Hummer C.D. Intraarticular hyaluronic acid preparations for knee osteoarthritis: are some better than others? *Cartilage.* 2021; 13 (Suppl. 1): 1619S–1636S.
62. Li L., Dou X., Song X., Wang F. The current status and future prospects of intra-articular injection therapy for hip osteoarthritis: a review. *Curr. Pain Headache Rep.* 2025; 29 (1): 64.
63. Ghosh P., Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin. Arthritis Rheum.* 2002; 32 (1): 10–37.



64. Shimizu M., Higuchi H., Takagishi K., et al. Clinical and biochemical characteristics after intra-articular injection for the treatment of osteoarthritis of the knee: prospective randomized study of sodium hyaluronate and corticosteroid. *J. Orthop. Sci.* 2010; 15 (1): 51–56.
65. Ferkel E., Manjoo A., Martins D., et al. Intra-articular hyaluronic acid treatments for knee osteoarthritis: a systematic review of product properties. *Cartilage.* 2023; 14 (4): 424–432.
66. Patel R., Orfanos G., Gibson W., et al. Viscosupplementation with high molecular weight hyaluronic acid for hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised control trials of the efficacy on pain, functional disability, and the occurrence of adverse events. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 2024; 91 (2): 109–119.
67. 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.
68. Bahrami M.H., Raeissadat S.A., Cheraghi M., et al. Efficacy of single high-molecular-weight versus triple low-molecular-weight hyaluronic acid intra-articular injection among knee osteoarthritis patients. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2020; 21 (1): 550.
69. Ong K.L., Farr J., Gudeman A.S., et al. Risk of severe acute localized reactions for different intraarticular hyaluronic acid knee injections in a real-world setting. *Cartilage.* 2021; 13 (Suppl. 1): 376S–386S.
70. 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.
71. Dovedytis M., Liu Z.J., Bartlett S. Hyaluronic acid and its biomedical applications: a review. *Engineered Regeneration.* 2020; 1: 102–113 // <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2020.10.001>.
72. 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.
73. 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.
74. Scaturro D., Vitagliani F., Terrana P., et al. Hybrid hyaluronic acid versus high molecular weight hyaluronic acid for the treatment of hip osteoarthritis in overweight/obese patients. *J. Funct. Morphol. Kinesiol.* 2022; 7 (1): 20.
75. Abate M., Salini V. Efficacy and safety study on a new compound associating low and high molecular weight hyaluronic acid in the treatment of hip osteoarthritis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2017; 30 (1): 89–93.
76. Tenti S., Pascarelli N.A., Giannotti S., et al. Can hybrid hyaluronic acid represent a valid approach to treat rizoarthrosis? A retrospective comparative study. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2017; 18 (1): 444.
77. Papalia R., Zampogna B., Russo F., et al. Comparing hybrid hyaluronic acid with PRP in end career athletes with degenerative cartilage lesions of the knee. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2016; 30 (4 Suppl. 1): 17–23.
78. Papalia R., Russo F., Torre G., et al. Hybrid hyaluronic acid versus high molecular weight hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis in obese patients. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2017; 31 (4 Suppl. 2): 103–109.
79. Migliore A., Blicharski T., Plebanski R., et al. Knee osteoarthritis pain management with an innovative high and low molecular weight hyaluronic acid formulation (HA-HL): a randomized clinical trial. *Rheumatol. Ther.* 2021; 8 (4): 1617–1636.
80. Szczęsny G., Tomaszewski W., Domżalski M. Evolution of the hyaluronic acid in viscosupplementation – from linear particles to hybrid complexes. *Ortop. Traumatol. Rehabil.* 2021; 23 (3): 229–238.

Optimal Management of Patients with Metabolic Osteoarthritis Phenotype: Focus on Hyaluronic Acid Preparations

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 rheumatic disease. OA is typically characterized by progressive damage to articular cartilage and subchondral bone remodeling with osteophyte formation. These processes are significantly induced and subsequently maintained by a wide range of metabolic disorders, such as metabolic syndrome and obesity. The OA variant associated with this pathology has recently been identified as a distinct disease subtype – metabolic phenotype of OA (MPhOA). Managing patients with MPhOA presents a number of challenges related to the progressive course of the disease and difficulties in selecting systemic therapy. Therefore, viscosupplementation with intra-articular hyaluronic acid (HA) preparations may be particularly valuable in MPhOA. Innovative hybrid HA technology (a combination of low-molecular-weight and high-molecular-weight HA fractions – Flexotron® Ultra M) offers the advantages of both molecular variants. It provides both an anti-inflammatory effect and enhanced viscoelastic and lubricating properties. The use of hybrid hyaluronic acid compound can be considered the treatment of choice for MPhOA.

Keywords: osteoarthritis, hyaluronic acid, metabolic phenotype, hybrid hyaluronic acid compound



ФЛЕКСОТРОН® Ультра М

Младший в семействе Ультра

№1

2,5% гибридный двухфракционный препарат гиалуроновой кислоты **в объеме 3 мл.**



Низкомолекулярная фракция 1,2 МДа – активизирует синовиоциты и хондроциты. Обеспечивает защиту хрящевой ткани и смазывающий эффект.



Высокомолекулярная фракция 3,2 МДа – обеспечивает упругость и амортизацию, покрытие синовиальной оболочки слоем гиалуронана и **быстрый обезболивающий эффект.**



ПАЛИТРА
ЛОКАЛЬНАЯ
ИНЪЕКЦИОННАЯ



Реклама



flexotron.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА