

УДК 615.362Гіалуранан:616.7](048.8)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720181117-124>

Препарати гіалуринової кислоти в лікуванні патології опорно-рухової системи (огляд літератури)

О. Є. Вирва, Н. О. Ашукіна

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

On the base of literature review the possibility of hyaluronic acid application in the treatment of patients with arthritis and diseases of joint adjacent tissues was assessed. hyaluronic acid is important component of joint tissues, provides its normal function. At arthritis changes appear normal concentration of hyaluronic acid and its molecular weight decreases, it can lead to the violation of structural and biomechanical joint properties. Increasing of the level of hyaluronic acid in the joint due to intraarticular injections can help to restore viscosity properties of synovial fluid, provides chondroprotective, anti-inflammatory and pain relief actions. The most studied mechanism of hyaluronic acid is its ability to connect with CD44, due to this interleukin 1 β , 6 and 8, prostaglandin E₂, metalloproteinase expression are suppressed. Hyaluronic acid promotes the synthesis of chondral matrix (proteoglycans and collagen), decreases the frequency of chondrocytes apoptosis. Ability of hyaluronic acid to activate the migration of slightly differentiated cells and proliferation of fibroblasts could use it for the treatment of joint pathology. The results of the most of the studies, systematic reviews and meta-analysis tell about positive clinical appliance of hyaluronic acid drugs in the treatment of arthritis of the I–III stages. But the efficacy of such medicines depends on its origin, molecular weight, elasticity and duration of treatment. New direction of intraarticular therapy is combination of hyaluronic acid with chondroitin sulfate, which provide symptomatic and chondromodification action. For the discovery of the full mechanism of influence further studies must be performed. Drugs Sertobec can be medical drugs for the treatment of patients with arthritis and diseases of joint adjacent tissues. Key words: arthritis, treatment, injection therapy, hyaluronic acid, mechanism of action, Sertobec.

На основе анализа литературы оценена возможность использования гиалуриновой кислоты (ГК) для лечения пациентов с артрозом и заболеваниями прилежащих мягких тканей. ГК является важным компонентом тканей суставов, обеспечивает их нормальное функционирование. С развитием артроза естественная концентрация и средняя молекулярная масса ГК уменьшается, что приводит к нарушению структурных и биомеханических свойств сустава. Увеличение в нем уровня ГК путем внутрисуставных инъекций способствует восстановлению вязко-эластических свойств синовиальной жидкости, оказывает хондропротекторное, противовоспалительное и обезболивающее действия. Наиболее изученным механизмом действия ГК является ее способность связываться с CD44, благодаря чему угнетается экспрессия интерлейкинов 1 β , 6 и 8, простагландина E₂ и матриксных металлопротеиназ. ГК усиливает синтез элементов хрящевого матрикса (протеогликанов и коллагена), уменьшает частоту апоптоза хондроцитов. Способность ГК активировать миграцию малодифференцированных клеток и пролиферацию фибробластов обусловила ее применение для лечения пациентов с заболеваниями околосуставных мягких тканей. Результаты большинства исследований, систематических обзоров и метаанализов свидетельствуют о положительном клиническом действии препаратов ГК в лечении артроза I–III стадий. Однако эффективность этих препаратов зависит от их происхождения, молекулярной массы, эластичности и вязкости ГК, а также от курса лечения. Новое направление внутрисуставной терапии артроза — комбинирование ГК с хондроитина сульфатом, который наряду с симптоматическим оказывает хондромодифицирующее действие. Для полного выяснения механизмов влияния этих препаратов и характерных особенностей различных продуктов для лечения больных артрозом необходимы дальнейшие исследования. Препараты линейки Сертобек могут быть медикаментозными средствами выбора для лечения пациентов с артрозом и заболеваниями околосуставных тканей. Ключевые слова: артроз, лечение, инъекционная терапия, гиалуриновая кислота, механизмы действия, Сертобек.

Ключові слова: артроз, лікування, ін'єкційна терапія, гіалуринова кислота, механізми дії, Сертобек

Артроз серед захворювань опорно-рухової системи є найпоширенішою патологією і головною причиною непрацездатності й інвалідності в усьому світі, особливо в людей старшої вікової групи [1–4]. Наприклад, у США на гонартроз хворіють 33,6 % осіб віком 65 років і старше (близько 12,4 млн) [5], а кількість пацієнтів, яким виконано тотальне ендопротезування колінного суглоба збільшилася майже вдвічі за період із 2002 по 2012 рр. [6]. У Скандинавських країнах частота захворюваності на гонартроз і коксартроз зросла на 43 % з 1990 до 2015 року [7]. В Україні також із кожним роком підвищується кількість виконаних ендопротезувань кульшового та колінного суглобів (2 500 і 350 операцій у 2005 році та 7 000 і 1 600 — у 2012), при цьому річна потреба в таких втручаннях є набагато більшою (20 000 і 12 000 відповідно) [8]. Причиною виконання ендопротезування здебільшого є дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів, тому актуальним залишається питання розроблення способів для припинення або уповільнення патологічного процесу. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які використовують у хворих на артроз, швидко усувають біль, але їхнє тривале використання призводить до небажаних наслідків. Серед фармакологічних способів важливе місце посідають препарати для перорального застосування, які впливають на метаболізм суглобового хряща — хондроїтину та глюкозаміну сульфати, препарати гіалуронової кислоти (ГК) тощо. Введення цих лікарських засобів безпосередньо в порожнину суглоба має значно підсилити їх вплив на уражені тканини.

Синовіальні суглоби — складна система, злагоджена робота компонентів якої (суглобових хрящів, субхондральної кістки, синовіальної рідини та синовіальної мембрани) забезпечує локомоторну функцію. Унаслідок розвитку та прогресування такого метаболічного захворювання, як артроз, виникають зміни в усіх структурах ураженого суглоба, а кульмінацією є руйнування суглобового хряща. Це спричинює обмеження рухів, стійкий больовий синдром і, відповідно, зниження якості життя пацієнтів.

Одним із компонентів суглоба є синовіальна рідина (синовія), хімічні та фізичні властивості якої змінюються через розвиток патологічного процесу вже на ранніх стадіях захворювання. У здорових суглобах людини міститься незначна кількість синовіальної рідини (близько 1–3 мл), проте вона виконує дуже важливі функції — відіграє провідну роль у локомоції суглоба, здійснюючи роль мас-

тила зчленованих поверхонь, виступає захисним бар'єром проти чужорідних клітин, речовин і антигенів. Крім того, синовіальна рідина забезпечує живлення та метаболізм суглобового хряща шляхом дифузно-навантажувального механізму, тому його стан безпосередньо пов'язаний із фізико-хімічними характеристиками синовії [9, 10].

Гіалуронова кислота (гіалуронан), яка окрім клітин крові, синовіоцитів і білків, входить до складу синовіальної рідини, забезпечує її в'язко-еластичні властивості, що визначають біомеханічну функцію суглоба. Вона є також основою агреканів — найважливіших елементів екстрацелюлярного матриксу суглобового хряща, де молекули ГК за допомогою зв'язувального білка поєднані з протеогліканами (хондроїтину, глюкозаміну та кератану сульфатами). Її втрата призводить до необоротних змін у міжклітинній речовині, а згодом — до руйнування суглобового покриття [9–11]. ГК є природним високополімерним глюкозаміногліканом, який має властивості гнучкості та жорсткості й здатен змінювати форму під впливом зовнішніх чинників і внутрішньомолекулярного теплового руху. Вона знаходиться в багатьох структурах організму та міститься, головним чином, у міжклітинній речовині та біологічних рідинах, визначає еластичність сполучної тканини та в'язко-пружні властивості синовіальної рідини. Середня молекулярна маса гіалуронану в синовії людини становить 3 140 кДа [12, 13]. Порушення синтезу ГК через підвищення рівнів прозапальних цитокінів, вільних радикалів і протеїназ призводить до утворення молекули з меншою молекулярною масою. Існує думка, що зі зміною в'язкості синовіальної рідини внаслідок зменшення концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти пов'язані ранні прояви артрозу. Крім того, низькомолекулярна ГК, утворена під впливом протеїназ, у подальшому має прозапальний ефект і прискорює розвиток захворювання [14–16].

Можливість корекції стану синовії для оптимізації метаболічного стану суглобового хряща за умов дегенеративних захворювань суглобів є перспективним напрямом сучасної артрології. Потенційно екзогенна ГК має хондропротекторні властивості, а також покращує фізико-хімічні властивості природної синовіальної рідини завдяки особливим реологічним властивостям розчину [15, 17].

Механізми дії ГК

Шляхи, які забезпечують терапевтичний ефект екзогенної ГК, повністю не з'ясовані та, швидше за все, є багатофакторними.

В експериментах *in vitro* та *in vivo* доведено, що ГК підсилює синтез хондроцитами хрящового матриксу (колагенів, протеогліканів, ендogenous гіалуронану), пригнічує вивільнення в синовіальну рідину кератансульфату, зменшує апоптоз хондроцитів і підвищує їхню проліферацію [18]. Показано, що ГК зв'язується із кластером диференціації 44 (CD44), пригнічуючи тим самим експресію інтерлейкіну (IL)-1 β , що призводить до зменшення продукції матриксних металопротеїназ (ММР) -1, 2, 3, 9, і 13 [19, 20]. Це, у свою чергу, запобігає катаболічній активності ферментів у суглобовому хрящі. Під впливом ГК знижується продукування оксиду азоту (NO) і, відповідно, обумовлена ним загибель хондроцитів. Хондропротекторний ефект ГК полягає також в редукції синтезу простагландину E₂, перешкоджанні активації ядерного фактора карра β (NF-kB) і фрагментації ДНК хрящових клітин [20, 21]. У результаті виконаного метааналізу [22] встановлено, що в культурі хондроцитів ГК збільшує синтез протео- та глікозаміногліканів. Це підтверджено інкорпорацією ³⁵SO₄ як маркера синтезу протеогліканів у клітини за умов додавання ГК.

Протизапальна дія ГК пов'язана з пригніченням синтезу ключового медіатора запалення — IL-1 β , а також IL-8, IL-6, простагландину E₂ і фактора некрозу пухлин α (TNF α) [22]. За наявності ГК значно знижується активність механосенсорних іонних каналів на мембранах механоноцицепторів, що обумовлює її анагетичний ефект [23].

До механізмів дії ГК належать також її механічні впливи на суглоби. Зокрема, в'язка консистенція екзогенної ГК забезпечує змащування суглобового хряща, запобігаючи дегенерації через зменшення тертя на 51,9 % порівняно з розчином Рінгера. Здатність ГК проникати в суглобовий хрящ і накопичуватися в лакунах хондроцитів дає змогу припустити її протекторну дію безпосередньо на клітини [24]. Завдяки своїм реологічним властивостям ГК забезпечує поглинання тиску та вібрації в суглобі, які спричинюють деградацію хондроцитів [25].

Окремі дослідники вказують на вплив ГК на субхондральну кістку. Відомо, що за умов артрозу змінені двоспрямовані сигнали між остеобластами субхондральної кістки та хондроцитами суглобового хряща значно впливають на характеристики кістки та хряща, призводячи до підвищення рівнів ферментів деградації, таких як ADAMTS (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) і ММР- 1, 2, 3, 8, 9 і 13 [26]. У культурі остеобластів, вилучених

із субхондральної кістки хворих під час ендoproтезування колінного суглоба, показано, що додавання ГК в комбінації з переривчастим гідростатичним тиском значущо пригнічувало експресію ММР-13 і IL-6 [27]. Внутрішньосуглобові ін'єкції ГК морським свинкам (0,4 мг/кг один раз на тиждень, курсом 5) сприяли збереженню механічних властивостей субхондральної кістки, її мінералізації та призупиняли дегенерацію суглобового хряща [28].

Клінічне застосування препаратів ГК

Препарати ГК для внутрішньосуглобового введення відрізняються за молекулярною масою (від 500 до 6 000 кДа), але дотепер немає єдиної думки, яка є «ідеальною» для забезпечення кращого клінічного ефекту [29]. ГК з молекулярною масою нижче за 500 кДа виявилася неефективною ані в знеболюванні, ані в покращенні функції суглоба [15]. Вважають, що препарати низькомолекулярної (500–1 500 кДа) ГК швидко досягають максимальної концентрації в суглобі та знижують запалення, проте мають нижчу, порівняно з природною кислотою, в'язкість та еластичність [30]. Високомолекулярні (близько 6 000 кДа) продукти довше утримуються в суглобі на фоні вираженого протизапального ефекту і характеризуються більшою в'язкістю [31]. Показано, що введення в колінний суглоб хворим на гонартроз ГК з молекулярною масою 6 000 кДа курсом із 3 ін'єкцій сприяло значному зменшенню больового синдрому на 6-му тижні й ефект зберігався до 12 міс., водночас за умов використання низькомолекулярних сполук пролонгацію впливу зафіксовано лише до 6 міс. Задоволеність результатами лікування також була більшою в пацієнтів, які отримували високомолекулярний препарат [32]. Проте разом із цим є повідомлення про результати клінічних досліджень, які свідчать, що застосування препаратів ГК і з високою, і з низькою молекулярною масою в пацієнтів із гонартрозом I–III стадій за Kellgren-Lawrence сприяє значному зниженню больового синдрому і покращенню функції колінного суглоба [33, 34].

Найпоширенішими є похідні ГК з лінійною структурою молекули з молекулярною масою від 500 до 5 000 кДа. Сполуки відрізняються за способом отримання — із півневих гребнів, шляхом бактеріальної ферментації, за технологією NASHA (Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid — стабілізована ГК нетваринного походження) [35]. Активним інгредієнтом препаратів для внутрішньосуглобового введення зазвичай є гіалуронат натрію. Протипоказанням до ін'єкцій

є гіперчутливість до ГК і внутрішньосуглобова інфекція. Загалом ці препарати досить безпечні та не викликають суттєвих побічних ефектів. Не відомо також про будь-яку їхню взаємодію з іншими лікарськими засобами [22]. Після введення більша частина екзогенної ГК залишається в суглобі кілька діб, але клінічний ефект спостерігають у період до 6 міс. і більше. Це може свідчити про її модулювальний вплив на тканини суглоба, окрім лише відновлення в'язко-еластичних властивостей синовіальної рідини [36]. Рекомендована кількість ін'єкцій варіює від однієї до п'яти на курс.

Проведено значну кількість рандомізованих клінічних досліджень для з'ясування ефективності та безпечності внутрішньосуглобових (найчастіше в разі гонартрозу I–III стадій за Kellgren-Lawrence) ін'єкцій препаратів ГК. У багатьох із них зафіксовано достовірне зменшення больових відчуттів порівняно з плацебо або неінвазивним контролем у терміни близько 13 тижнів із пролонгацією ефекту до 26 [37]. Деякі автори відмітили суттєве зниження болю вже через 4 тижні з максимальним терміном збереження впливу 14–26 тижнів [38, 39]. Встановлено, що терапія з використанням препаратів ГК має відтерміновану дію порівняно з введенням у суглоб кортикостероїдів — до 4-го тижня від початку лікування ефект останніх був більшим щодо показників болю, але на 8-ий тиждень перевагу за цим критерієм виявлено в препаратів ГК [40]. У результаті систематизації 14 метааналізів літератури із загальною кількістю пацієнтів 20 049, де порівняно клінічний ефект для лікування гонартрозу внутрішньосуглобових ін'єкцій ГК, пероральних НПЗП, внутрішньосуглобових введень кортикостероїдів або плацебо, чи збагаченої тромбоцитами плазми, К. А. Campbell і співавт. [41] дійшли висновку, що препарати ГК сприяють вираженому зменшенню болю та покращенню функції суглоба, демонструють гарний профіль безпеки, а тривалість дії зберігається до 26 тижнів.

За результатами дослідження метаболічних показників підтверджено хондропротекторний і протизапальний ефекти сполук ГК після їхнього внутрішньосуглобового введення пацієнтам із гонартрозом II–III стадій за Kellgren-Lawrence: виявлено зменшення в сироватці крові біомаркерів деградації суглобового хряща (Coll2-1) і концентрації медіаторів запалення (IL-6, Coll2-1NO2) [16].

Проте разом із позитивним досвідом використання ГК наведено і протилежну інформацію. Зокрема, на підставі аналізу 89 клінічних дослі-

джень, проведених на 12 667 дорослих пацієнтах із артрозом колінного суглоба визначено незначний клінічний ефект внутрішньосуглобових введень препаратів ГК і зафіксовано небажані явища, які примусили припинити дослідження [42].

Відмінність у поданих результатах метааналізів може бути зумовлена застосуванням препаратів ГК, отриманих за неоднаковими технологіями і з різною молекулярною масою. Незважаючи на очевидну подібність, ці речовини не слід розглядати як абсолютно ідентичні, оскільки їхні клінічні впливи значно залежать від походження [22, 43].

Таким чином, на сьогодні доведено хондропротекторну, протизапальну та знеболювальну дію ГК, її позитивний вплив на субхондральну кістку та фізичні властивості синовіальної рідини. Проте немає єдиної думки щодо оптимальної молекулярної маси та концентрації ГК для досягнення найкращого клінічного результату, кількості ін'єкцій упродовж курсу лікування, а також використання додаткових речовин (наприклад хондроїтину сульфату (ХС)). Тому триває пошук нових препаратів ГК для ефективного застосування у хворих на артроз. Сьогодні на ринку України з'явився препарат Сертобек (К. О. Ромфарм Компані С. Р. Л., Румунія / S. C. Rompharm Company S. R. L., Romania), який являє собою стерильний, апірогенний, в'язкий буферний водний розчин фракції натрієвої солі ГК високого ступеня очищення з молекулярною масою до 2 400 кДа, призначений для терапії колінних або будь-яких інших синовіальних суглобів. Застосовується у вигляді гнучкого еластичного імплантату для внутрішньосуглобового введення в синовіальний простір у пацієнтів, які страждають слабким або помірним ступенем артриту чи артрозу. Сертобек фактично є аналогом синовіальної рідини людини, полегшує симптоми артрозу, чинить протизапальний і аналгетичний ефект.

Відносно новим напрямом розвитку внутрішньосуглобової терапії артрозу є поєднання гіалуронату натрію з ХС. Цей сульфатований глюкозаміноглікан, який складається з дисахаридних залишків D-глюконової кислоти та глюкозаміноглікану, є важливою структурною одиницею міжклітинного матриксу суглобового хряща. ХС з'єднується з link-протеїном через N- і O-зв'язок із утворенням агрегатів мономерів із великою молекулярною масою, які мають в'язко-пружні та гідратаційні властивості. Він є інгібітором позаклітинних протеаз, які беруть участь у метаболізмі сполучної тканини. ХС пригнічує вивільнення цитокінів та індукцію апоптозу хондроцитів,

стимулює продукцію ними протеогліканів і колагену II типу. Крім того, ХС збільшує в'язкість синовіальної рідини [44].

ХС є представником групи препаратів уповільненої дії (SYSADOA — SYmptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis) із довгою історією використання. Результати лабораторних і клінічних досліджень свідчать про його протизапальні, знеболювальні, антиоксидантні властивості та здатність покращувати функціональні показники суглобів [45, 46]. ХС не лише позбавляє пацієнтів від болю та покращує функцію суглобів — за умов тривалого використання він здатен уповільнювати прогресування артрозу, тобто має структурно-модифікувальний ефект [47, 48].

Зазвичай, ХС використовують *per os*. Свідчень про його введення в суглоб у науковій літературі обмаль. Зокрема, в експерименті на кролях доведено, що ін'єкції в колінний суглоб комбінованого препарату (20 мг ХС та 16 мг ГК на 1 мл) раз на тиждень тричі сприяли повнішому заповненню дірчастого остеохондрального дефекту у виростку стегнової кістки й утворенню в ньому більшої кількості гіаліноподібного хряща порівняно з групами тварин, яким вводили лише ХС або ГК [49].

Стосовно клінічного застосування комбінованої внутрішньосуглобової терапії препаратами ГК та ХС ми виявили дві роботи. У першій (пілотне дослідження) подано результати використання розчину ХС (30 мг/мл) і ГК (12 мг/мл) у 30 пацієнтів з артрозом колінного суглоба. Визначено знеболювальний і протизапальний ефекти препарату порівняно з плацебо [16]. У результаті виконання другого мультицентрового проспективного дослідження, в яке включено 132 хворих старших за 40 років із гонартрозом, доведено ефективність і безпечність триразового введення (з інтервалом у тиждень) у суглоб розчину (2 мл), який містив 40 мг гіалуронату натрію та 40 мг ХС [50].

К. О. Ромфарм Компані С. Р. Л., Румунія (S. C. Rompharm Company S. R. L., Romania) пропонує для клінічного застосування у вигляді внутрішньосуглобових ін'єкцій препарат Сертобек-Про, який являє собою водний розчин фракції натрієвої солі ГК (60 мг) та ХС натрію (90 мг), для лікування пацієнтів, які страждають на артроз різного ступеня тяжкості. Очікуваними ефектами препарату є поліпшення клінічного перебігу артрозу протягом тривалого часу з моменту лікування, протизапальна й анальгезивна дії.

Останніми роками з'явилися повідомлення про ефективність препаратів ГК в лікуванні па-

цієнтів зі захворюваннями навколосуглобових м'яких тканин (епікондилітом плечового та ліктьового суглобів, синдромом обертальної манжети плеча, теносиновітами довгої головки двоголового м'яза плеча) [51–53]. Показано, що одноразове введення гіалуроната натрію призводило до зменшення болю за шкалою ВАШ на $(2,31 \pm 1,35)$ протягом 4 тижнів у хворих із помірним больовим синдромом, обумовленим епікондилітом ліктьового суглоба [53]. Інші автори відмітили позитивний ефект вже через тиждень після першого введення гіалуроната натрію, який зберігався через 3 і 6 міс. після курсу терапії (дві послідовні ін'єкції з інтервалом у тиждень) у пацієнтів із вираженим больовим синдромом на фоні захворювань навколосуглобових м'яких тканин [51].

Фахівці К. О. Ромфарм Компані С. Р. Л., Румунія (S. C. Rompharm Company S. R. L., Romania) запропонували для клінічного застосування препарат Сертобек Тендон — розчин для внутрішньосухожилкового та навколосухожилкового введення у шприці (2 мл), який містить 40 мг натрієвої солі ГК високого ступеня очищення з молекулярною масою до 2 400 кДа, отриманий шляхом ферментації. У разі місцевого застосування в ділянці ушкодження гіалуронат натрію завдяки змашувальним і в'язко-пружним властивостям забезпечує нормальне ковзання сухожилля, активує процеси репарації, у результаті чого зменшується вираженість больового синдрому, відновлюється функція та знижується ризик утворення спайок. Додаткова речовина маніт у складі Сертобек Тендон забезпечує стабілізацію ланцюгів натрію гіалуронату через нейтралізацію вільних радикалів.

Позитивний вплив ГК на прилеглі до суглобів м'які тканини, ймовірно, обумовлений її протизапальними властивостями завдяки зв'язуванню з CD44 і стимуляції фібробластів до вивільнення цитокінів, а також можливістю активувати міграцію малодиференційованих клітин, проліферацію фібробластів (опосередковано через трансформівний фактор росту β (TGF- β) і синтез ними позаклітинного матриксу [54].

Таким чином, ГК є важливим компонентом тканин суглобів. Вона міститься в матриксі суглобового хряща та в синовіальній рідині, забезпечуючи їхнє нормальне функціонування. Із розвитком артрозу природня концентрація та середня молекулярна маса ГК зменшуються, що призводить до порушення структурних і біомеханічних властивостей суглоба. Збільшення в ньому рівня ГК шляхом внутрішньосуглобових ін'єкцій сприяє відновленню в'язко-еластичних властивостей

синовіальної рідини, чинить хондропротекторну, протизапальну й анальгезивну дію. Найбільш вивченим механізмом впливів ГК є її зв'язування із CD44, пригнічення експресії інтерлейкінів 1 β , 6 і 8, простагландину E₂ і матриксних металопротеїназ. Доведено, що ГК підсилює синтез елементів хрящового матриксу — протеогліканів і колагену, зменшує частоту апоптозу хондроцитів. Виявлено, що під впливом цієї сполуки в остеообластах субхондральної кістки зменшується синтез MMP-13. Існують повідомлення про здатність ГК активувати міграцію малодиференційованих клітин і проліферацію фібробластів, що робить можливим її використання в лікуванні пацієнтів зі захворюваннями навколосуглобових м'яких тканин. Результати більшості клінічних досліджень, систематичних оглядів і метааналізів свідчать про позитивний клінічний ефект препаратів ГК в лікуванні артрозу I–III стадій порівняно з плацебо. Ефективність застосування цих препаратів залежить від походження, молекулярної маси, еластичності та в'язкості ГК, а також від курсу лікування. Новим напрямом у внутрішньосуглобовій терапії артрозу є комбіноване використання ГК із ХС, який разом із симптоматичною дією має і хондромодифікувальний ефект. Проте необхідні подальші дослідження для повного з'ясування механізмів впливу цих препаратів і характерних особливостей різних продуктів. Препарати лінійки Сертобек можуть бути медикаментозними засобами вибору для лікування пацієнтів з артрозом і захворюваннями навколосуглобових тканин.

Конфлікт інтересів. Один із авторів є консультантом фірми «World medicine».

Список літератури

- Zhang Y. Epidemiology of Osteoarthritis / Y. Zhang, J. M. Jordan // *Clin. Geriatr. Med.* — 2010. — Vol. 26 (3). — P. 355–369. — DOI: 10.1016/j.cger.2010.03.001.
- Коваленко В. Н. Применние препаратов гиалуроновой кислоты для лечения при остеоартрозе / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич, Н. С. Бойчук // *Український ревматологічний журнал.* — 2015. — № 1 (59). — С. 51–54.
- Knee osteoarthritis: a primer / M. J. Lespasio, N. S. Piuze, M. E. Husni [et al.] // *Perm. J.* — 2017. — Vol. 21. — DOI: 10.7812/TPP/16-183.
- Hip osteoarthritis: a primer / M. J. Lespasio, A. A. Sultan, N. S. Piuze [et al.] // *Perm. J.* — 2018. — Vol. 22. — DOI: 10.7812/TPP/17-084.
- Roos E. M. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis / E. M. Roos, N. K. Arden // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2016. — Vol. 12 (2). — P. 92–101. — DOI: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.135>.
- Estimating the burden of total knee replacement in the United States / A. M. Weinstein, B. N. Rome, W. M. Reichmann [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 2013. — Vol. 95 (5). — P. 385–392. — DOI: 10.2106/JBJS.L.00206.
- High and rising burden of hip and knee osteoarthritis in the Nordic region, 1990–2015 / A. A. Kiadaliri, L. S. Lohmander, M. Moradi-Lakeh [et al.] // *Acta Orthopaedica.* — 2017. — DOI: 10.1080/17453674.2017.1404791
- Стан та проблемні питання ендопротезування суглобів в Україні (виконання рішень XV з'їзду ортопедів-травматологів України) / М. О. Корж, Г. В. Гайко, В. А. Філіпенко [та ін.] // *Ортопедия, травматология и протезирование.* — 2014. — № 1. — С. 81–86. — DOI: <https://doi.org/10.15674/0030-59872014181-86>.
- Сустав: морфология, клиника, диагностика, лечение / под ред. В. Н. Павловой, Г. Г. Павлова, Н. А. Шостак, Л. И. Слуцкого. — М.: «Медицинское «Медицинское информационное агентство», 2011. — 552 с.
- Остеоартроз: консервативная терапия / под ред. Н. А. Корж, Н. В. Дедух, И. А. Зупанец. — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
- Вырва О. Е. Искусственная синовиальная жидкость в лечении патологии коленного сустава / О. Е. Вырва // *Ортопедия, травматология и протезирование.* — 2000. — № 2. — С. 146–150.
- Федорищев И. А. Гиалуроновая кислота. Книга 1 / И. А. Федорищев. — Тула: ТулГУ, 2011. — 237 с.
- Химическая модификация гиалуроновой кислоты и ее применение в медицине / Н. Н. Сигаева, С. В. Колесов, П. В. Назаров, Р. Р. Вильданова // *Вестник Башкирского университета.* — 2012. — Т. 17, № 3. — С. 1220–1241.
- Goldberg V. M. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity / V. M. Goldberg, J. A. Buckwalter // *Osteoarthritis and Cartilage.* — 2005. — Vol. 31. — P. 216–224.
- Goldberg V. M. Intra-articular hyaluronans: the treatment of knee pain in osteoarthritis / V. M. Goldberg, L. Goldberg // *J. Pain Res.* — 2010. — Vol. 3. — P. 51–56.
- Intra-articular use of a medical device composed of hyaluronic acid and chondroitin sulfate (Structovial CS): effects on clinical, ultrasonographic and biological parameters / Y. Henrotin, J. P. Hauzeur, P. Bruel, T. Appelboom // *BMC Research Notes.* — 2012. — Vol. 5. — Article ID: 407. — DOI: 10.1186/1756-0500-5-407.
- Intra-articular injection of hyaluronan diminishes loss of chondrocytes in a rat immobilized-knee model / A. Ando, Y. Hagiwara, E. Chimoto [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2008. — Vol. 215. — P. 321–331. — DOI: 10.1620/tjem.215.321.
- In vitro response of osteoarthritic chondrocytes and fibroblast-like synoviocytes to a 500–730 kDa hyaluronan amide derivative / P. Brun, B. Zavan, V. Vindigni [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* — 2012. — Vol. 100 (8). — P. 2073–2081. — DOI: 10.1002/jbm.b.32771.
- Inhibition of interleukin-1 β -stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage / S. M. Julovi, T. Yasuda, M. Shimizu [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 50 (2). — P. 516–525.
- Sorbitol-modified hyaluronic acid reduces oxidative stress, apoptosis and mediators of inflammation and catabolism in human osteoarthritic chondrocytes / J. M. Mongkhon, M. Thach, Q. Shi [et al.] // *Inflamm. Res.* — 2014. — Vol. 63 (8). — P. 691–701. — DOI: 10.1007/s00011-014-0742-4.
- Hyaluronic acid inhibits nitric oxide-induced apoptosis and dedifferentiation of articular chondrocytes in vitro / H. Peng, J. L. Zhou, S. Q. Liu [et al.] // *Inflamm Res.* — 2010. — Vol. 59 (7). — P. 519–530. — DOI: 10.1007/s00011-010-0156-x.
- The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review / R. D. Altman, A. Manjoo, A. Fierli [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders.* — 2015. — Vol. 16. — Article ID 321. — DOI: 10.1186/s12891-015-0775-z.
- Elastoviscous substances with analgesic effects on joint pain

- reduce stretch-activated ion channel activity in vitro / E. de la Pena, S. Sala, J. C. Rovira [et al.] // *Pain*. — 2002. — Vol. 99 (3). — P. 501–508. — DOI: 10.1016/S0304-3959(02)00260-9.
24. The effect of hyaluronic acid and phospholipid based lubricants on friction within a human cartilage damage model / R. Forsey, J. Fisher, J. Thompson [et al.] // *Biomaterials*. — 2006. — Vol. 27 (26). — P. 4581–4590. — DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.04.018.
 25. Injectable hyaluronic-acid-doxycycline hydrogel therapy in experimental rabbit osteoarthritis / H. T. Lu, M. T. Sheu, Y. F. Lin [et al.] // *BMC Vet. Res.* — 2013. — Vol. 9. — Article ID 68. — DOI: 10.1186/1746-6148-9-68.
 26. Prasadam I. Aggravation of ADAMTS and matrix metalloproteinase production and role of ERK1/2 pathway in the interaction of osteoarthritic subchondral bone osteoblasts and articular cartilage chondrocytes — possible pathogenic role in osteoarthritis / I. Prasadam, R. Crawford, Y. Xiao // *J. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 39 (3). — P. 621–634. — DOI: 10.3899/jrheum.110777.
 27. Hyaluronan and intermittent hydrostatic pressure synergistically suppressed MMP-13 and Il-6 expressions in osteoblasts from OA subchondral bone / N. Hiraoka, Y. Takahashi, K. Arai [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2009. — Vol. 17, Suppl. 1. — P. S97. — DOI: 10.1016/S1063-4584(09)60186-2.
 28. Ding M. Effects of hyaluronan on three-dimensional microarchitecture of subchondral bone tissues in guinea pig primary osteoarthrosis / M. Ding, C. C. Danielsen, I. Hvid // *Bone*. — 2005. — Vol. 36 (3). — P. 489–501. — DOI: 10.1016/j.bone.2004.12.010/
 29. Intra-articular hyaluronan injections for the treatment of osteoarthritis: perspective for the mechanism of action / N. S. Piuze, R. J. Midura, G. F. Muschler, V. C. Hascall // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* — 2018. — Vol. 10 (2). — P. 55–57. — DOI: 10.1177/1759720X17752038.
 30. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee / H. Bagga, D. Burkhardt, P. Sambrook, L. March // *J. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 33. — P. 946–950.
 31. Hylan g-f 20: review of its safety and efficacy in the management of joint pain in osteoarthritis / A. Migliore, F. Giovannangeli, M. Granata, B. Laganà // *Clin. Med. Insights Arthritis Musculoskelet. Disord.* — 2010. — Vol. 3. — P. 55–68.
 32. Efficacy of hylan G-F 20 and sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee — a prospective randomized clinical trial / R. Raman, A. Dutta, N. Day [et al.] // *Knee*. — 2008. — Vol. 15 (4). — P. 318–324. — DOI: 10.1016/j.knee.2008.02.012.
 33. Comparison of two different molecular weight intra-articular injections of hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis / I. Gigis, E. Fotiadis, A. Nenopoulos [et al.] // *Hippokratia*. — 2016. — Vol. 20 (1). — P. 26–31.
 34. Efficacy of intraarticular hyaluronic acid in patients with osteoarthritis — a prospective clinical trial / O. Miltner, U. Schneider, C. H. Siebert [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2002. — Vol. 10. — P. 680–686.
 35. Васькова Н. В. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартроза коленных суставов / Н. В. Васькова, О. М. Лесняк // *Российский семейный врач*. — 2014. — Т. 18, № 3. — С. 29–34.
 36. Dougados M. Sodium hyaluronate therapy in osteoarthritis: arguments for a potential beneficial structural effect / M. Dougados // *Semin Arthritis Rheum*. — 2000. — Vol. 30 (2 Suppl 1). — P. 19–25.
 37. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis / R. R. Bannuru, C. H. Schmid, D. M. Kent [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2015. — Vol. 162 (1). — P. 46–54. — DOI: 10.7326/M14-1231.
 38. Safety and efficacy of US-approved viscosupplements for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials // V. Strand, L. F. McIntyre, W. R. Beach [et al.] // *J. Pain Res.* — 2015. — Vol. 8. — P. 217–228. — DOI: 10.2147/JPR.S83076.
 39. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis — meta-analysis / R. R. Bannuru, N. S. Natov, U. R. Dasi [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2011. — Vol. 19 (6). — P. 611–619. — DOI: 10.1016/j.joca.2010.09.014.
 40. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / R. R. Bannuru, N. S. Natov, I. E. Obadan [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 261. — P. 1704–1711. — DOI: 10.1002/art.24925.
 41. Is local viscosupplementation injection clinically superior to other therapies in the treatment of osteoarthritis of the knee: a systematic review of overlapping meta-analyses / K. A. Campbell, B. J. Erickson, B. M. Saltzman [et al.] // *Arthroscopy*. — 2015. — Vol. 31. — P. 2036–2045. — DOI: 10.1016/j.arthro.2015.03.030.
 42. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis / A. W. Rutjes, P. Juni, da B. R. Costa [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2012. — Vol. 157 (3). — P. 180–191.
 43. Product differences in intra-articular hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee / R. D. Altman, A. Bedi, J. Karlsson [et al.] // *Am. J. Sports. Med.* — 2016. — Vol. 44 (8). — P. 2158–2165. — DOI: 10.1177/0363546515609599.
 44. Bali J. P. Biochemical basis of the pharmacologic action of chondroitin sulfates on the osteoarticular system / J. P. Bali, H. Cousse, E. Neuzil // *Semin. Arthritis Rheum*. — 2001. — Vol. 31 (1). — P. 58–68.
 45. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis / T. E. McAlindon, M. P. LaValley, J. P. Gulin, D. T. Felson // *JAMA*. — 2000. — Vol. 283 (11). — P. 1469–1475.
 46. Аникин С. Г. Хондроитина сульфат: механизмы действия, эффективность и безопасность при терапии остеоартроза / С. Г. Аникин, Л. И. Алексеева // *Современная ревматология*. — 2012. — № 3. — С. 78–82.
 47. Шуба Н. М. Выбор структурно-модифицирующих и противовоспалительных препаратов у пациентов с остеоартрозом / Н. М. Шуба, Т. Д. Воронова, А. С. Крылова // *Український ревматологічний журнал*. — 2013. — № 2 (52). — С. 67–73.
 48. Hochberg M. C. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2010. — Vol. 18 (Suppl. 1). — P. S28–S31. — DOI: 10.1016/j.joca.2010.02.016.
 49. The effect of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate combined solution on cartilage formation in osteochondral defects of the rabbit knee: an experimental study / H. B. Tosun, M. Gurger, S. A. Gumustas [et al.] // *Ther. Clin. Risk Manag.* — 2017. — Vol. 13. — P. 523–532. — DOI: 10.2147/TCRM.S133635.
 50. Effectiveness of intra-articular injections of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study / F. Rivera, L. Bertignone, G. Grandi [et al.] // *J. Orthop. Traumatol.* — 2016. — Vol. 17 (1). — P. 27–33. — DOI: 10.1007/s10195-015-0388-1.
 51. Удовика М. И. Эффективность локальных инъекций гиалуроната натрия в терапии заболеваний мягких околосуставных тканей / М. И. Удовика, Е. В. Жилияев, О. Н. Анощенко // *Поликлиника*. — 2017. — № 2. — С. 98–104.
 52. Lateral epicondylitis injection therapy: a safety and efficacy analysis of hyaluronate versus corticosteroid injections / L. Gorelick, A. R. Gorelick, A. Saab // *Adv. Tech. Biol.*

Med. — 2015. — Vol. 3. — 130. — DOI: 10.4172/2379-1764.1000130.

53. Efficacy of a single-injection sodium hyaluronate treatment in lateral epicondylitis [web source] / Inam Ullah Khan, Ab-dus Saboor Awan, Aimal Sattar Khan [et al.] // J. Ayub. Med.

Coll. Abbottabad. — 2018. — Vol. 30 (1). — Available from: <http://jamc.ayubmed.edu.pk/index.php/jamc/article/view/3545>.

54. Noble P. W. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases / P. W. Noble, J. Liang, D. Jiang // *Physiol Rev.* 2011. — Vol. 91 (1). — P. 221–264. — DOI: 10.1152/physrev.00052.2009.

Стаття надійшла до редакції 20.02.2018

HYALURONIC ACID DRUGS IN THE TREATMENT OF JOINT PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW)

O. E. Vyrva, N. O. Ashukina

Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

✉ Oleg Vyrva, MD, Prof. in Orthopaedics and Traumatology: dr.olegvyrva@gmail.com

✉ Nataliya Ashukina, PhD in Biol. Sci.: nataliya.ashukina@gmail.com