



Отсрочка оперативного лечения при остеоартрите коленных суставов: эффективность и преимущества использования гиалуроната натрия с поперечными межмолекулярными связями

О.В. Теплякова^{✉1,2}, А.В. Жилияков¹

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

²ООО «Медицинское объединение "Новая больница"», Екатеринбург, Российская Федерация

Аннотация

Распространенность остеоартрита (ОА) коленных суставов (КС), демонстрирующая неуклонный рост в последние десятилетия, представляет собой серьезную клиническую и экономическую проблему. Подобная ситуация обуславливает активный поиск эффективных методов консервативного лечения, способных замедлить прогрессирование заболевания и отсрочить необходимость тотального эндопротезирования КС (ТЭКС). В статье приводится детальный анализ современного места внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты (ГК) в лечении ОА. Обосновывается необходимость персонализированного подхода к лечению, основанного на фенотипировании ОА, предлагаются консенсусные рекомендации Европейской консенсусной группы по вискозупплементации – EUROVISCO, которые определяют конкретные клинические ситуации для рационального применения ГК. Особое внимание уделяется препаратам ГК с поперечными межмолекулярными связями (кросс-линкам), которые благодаря увеличенному времени нахождения в суставе обеспечивают как продолжительный механический (амортизационный), так и отсроченный биологический (вискоиндукцию) эффекты. Рассматриваются преимущества инновационной технологии Crosslinked Hyaluronic Acid Platform – CHAP, реализованной в препарате Флексотрон Кросс®, позволяющей достичь более быстрого и выраженного эффекта по сравнению с другими кросс-линками. Приводятся данные, демонстрирующие влияние курсового применения ГК на возможность значительно отсрочить сроки проведения ТЭКС, предоставляя пациентам возможность для модификации образа жизни, в частности для снижения массы тела, что существенно уменьшает периоперационные риски. Дополнительно освещается проблема прогрессирования ОА в контралатеральном суставе после одностороннего ТЭКС и обсуждается протективная роль ГК в предотвращении его повреждения за счет снижения боли и нормализации паттернов движения.

Ключевые слова: остеоартрит, гиалуроновая кислота, кросс-линк, тотальное эндопротезирование, контралатеральный сустав

Для цитирования: Теплякова О.В., Жилияков А.В. Отсрочка оперативного лечения при остеоартрите коленных суставов: эффективность и преимущества использования гиалуроната натрия с поперечными межмолекулярными связями. *Consilium Medicum*. 2025;27(11):697–704. DOI: 10.26442/20751753.2025.11.203448

REVIEW

Delaying surgery for knee osteoarthritis: efficacy and benefits of using cross-linked sodium hyaluronate. A review

Olga V. Teplyakova^{✉1,2}, Andrey V. Zhilyakov¹

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

²Medical Association «New Hospital», Ekaterinburg, Russian Federation

Abstract

The prevalence of knee osteoarthritis (OA), which has been steadily increasing in recent decades, represents a serious clinical and economic problem. This situation necessitates an active search for effective conservative treatment methods capable of slowing disease progression and delaying the need for total knee arthroplasty (TKA). This article presents a detailed analysis of the current role of intra-articular administration of hyaluronic acid (HA) preparations in OA therapy. The necessity of personalized treatment approach based on OA phenotyping is justified, and consensus recommendations from the European expert group EUROVISCO are provided, defining specific clinical situations for rational use of HA. Special attention is given to cross-linked HA drugs that, due to their prolonged residence time in the joint, provide both long-lasting mechanical (shock absorption) and delayed biological (viscoinduction) effects. Advantages of the innovative CHAP technology implemented in Flexotron Cross® drug are discussed, allowing achieving faster and more pronounced analgesic effect compared to other cross-links. Data demonstrating the impact of course application of HA on significantly postponing TKA timelines are presented, providing patients with opportunities for lifestyle modification, particularly weight loss, which substantially reduces perioperative risks. Additionally, the issue of contralateral joint OA progression after unilateral TKA is addressed, discussing protective role of HA in preventing its damage by reducing pain and normalizing movement patterns.

Keywords: osteoarthritis, hyaluronic acid, cross-link, total arthroplasty, contralateral joint

For citation: Teplyakova OV, Zhilyakov AV. Delaying surgery for knee osteoarthritis: efficacy and benefits of using cross-linked sodium hyaluronate. A review. *Consilium Medicum*. 2025;27(11):697–704. DOI: 10.26442/20751753.2025.11.203448

Введение

В соответствии с данными Глобального исследования бремени болезней за 1990–2019 гг. во всем мире распространенность случаев остеоартрита (ОА) увеличилась на 113,25% – с 247,51 млн в 1990 г. до 527,81 млн в 2019 г., при этом по частоте встречаемости ОА коленных суставов (КС) занимает лидирующие позиции (60,6%), далее следуют ОА суставов кисти (23,7%), тазобедренных суставов (5,5%) и других локализаций (10,2%) [1]. Рост численности населения, его старение и эпидемия ожирения закономерно увеличили число случаев ОА, тем самым усугубив клиническое и экономическое бремя болезни [2, 3].

В настоящее время не существует лекарства, позволяющего полностью излечиться от ОА, но тем не менее в последнее время достигнуты значительные успехи по разработке методов лечения, способствующих замедлению прогрессирования заболевания, улучшению функции и качества жизни людей, живущих с ОА. Все эти достижения направлены на потенциальное предотвращение или, по крайней мере, продление времени до проведения тотального эндопротезирования КС (ТЭКС). Однако конкретная роль каждого лекарственного средства или изделия медицинского назначения должна устанавливаться не только исходя из показаний к применению, но и учитывая наиболее эффективную точку приложения в каждом конкретном случае.

Современный подход к использованию ГК в лечении ОА

Ежегодно миллионы людей прибегают к процедуре внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты (ГК) с целью уменьшения боли и снижения функциональной недостаточности, связанных с ОА КС. Благоприятное соотношение польза/риск для ГК подтверждено выводами многочисленных метаанализов [4–7].

Несмотря на быстрый рост рынка препаратов ГК [8], ряд специалистов ставят под сомнение целесообразность рекомендаций рассматриваемой методики в лечении ОА [9]. Данные противоречия нашли отражение в рекомендациях профессиональных сообществ по лечению ОА, где место ГК определяется от «категорически против» до «условно рекомендованной» [10]. В российских клинических рекомендациях указано, что взрослым пациентам с ОА при болевом синдроме и функциональных нарушениях в КС рекомендуется внутрисуставное введение средств на основе ГК, уровень убедительности рекомендаций – В [11]. Одной из причин таких разногласий является существующий подход к лечению ОА, который традиционно базируется на концепции, согласно которой одно заболевание предполагает единый стандарт рекомендаций [11, 12]. Однако хорошо известно, что ОА КС характеризуется значительным разнообразием проявлений: вовлечением разных зон сустава, разной степенью выраженности симптомов, а также наличием сопутствующей патологии. Показано, что ответ на лечение может зависеть от фенотипа ОА у каждого конкретного пациента [13]. В последние годы в некоторых рекомендациях национальных сообществ ревматологов впервые обращено внимание на необходимость персонализированной терапии ОА [14].

Принимая необходимость индивидуального подхода в терапии ОА, следует понимать, что действие любого зарегистрированного для лечения ОА препарата, включая ГК, затрагивает лишь ограниченное число звеньев патогенеза ОА, поэтому эффективность того или иного средства нельзя считать универсальной. Необходимо дифференцированно подходить к назначению препарата, учитывая индивидуальные особенности каждого пациента и выявляя предикторы позитивного ответа. Литературные сведения по данному вопросу остаются крайне ограниченными.

Соответственно, представляют интерес консенсусы по применению ГК в лечении ОА, предложенные Европей-

ской консенсусной группой по вискоsupплементации – EUROVISCO [15–18]. EUROVISCO – это созданная в 2014 г. рабочая группа европейских экспертов по ОА, целью которой является разработка согласованных рекомендаций по применению ГК в лечении данного заболевания. К 2025 г. в состав рабочей группы EUROVISCO входят 12 участников из 7 европейских стран, из которых 7 ревматологов, 3 хирурга-ортопеда и 2 специалиста по физиотерапии и реабилитации. Все они имеют опыт клинических исследований и в совокупности являются авторами более 600 публикаций по ОА, а также заняты клинической практикой и занимаются более 15 лет научными исследованиями, посвященными ГК. В ходе очередного заседания в 2025 г. экспертная группа EUROVISCO рассмотрела различные клинические ситуации из повседневной клинической практики. На основе анализа этих случаев с применением методики Дельфи данной группой даны рекомендации по использованию препаратов ГК в реальной клинической практике [18]. Иными словами, условно можно говорить о том, что усилия группы EUROVISCO направлены на фенотипизацию ОА, и именно от этого зависело решение о показаниях к использованию ГК. Подчеркнем, что рассмотрение реальных клинических ситуаций ранее отсутствовало в международных рекомендациях по лечению ОА.

Экспертами высказано практически единодушное согласие в отношении рациональности использования ГК при ОА КС в следующих случаях:

- наличие факторов риска прогрессирования ОА в сочетании с болевыми ощущениями и/или отрицательной рентгенологической динамикой;
- наличие боли в КС при выраженных нагрузках (при пробежке 5 км) в сочетании с доказательствами ОА, например наличием остеофита или минимального выпота в суставе (по данным ультразвукового исследования), что свидетельствует об активном требующем лечения процессе;
- эффективность НПВП, но плохая переносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или наличие имеющихся противопоказаний к НПВП (например, при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске), даже в случае продвинутой стадии ОА (K-L – III);
- эффективность НПВП, но наличие предпочтений и пожеланий пациента в пользу использования ГК для последующего снижения дозы или отмены НПВП, даже в случае продвинутой стадии ОА (K-L – III);
- симптоматический ОА КС у пациента, сохраняющего свою активность на фоне приема НПВП. Цель ГК в данном случае – снижение дозы или отмена анальгетиков;
- у пожилых пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями и противопоказаниями к хирургическому вмешательству. В этом случае применение ГК тем более оправдано, что альтернативных решений практически нет;
- у пациентов старческого возраста в случае ОА КС IV стадии по K-L, поскольку, по мнению экспертов, данной группе пациентов нецелесообразно предлагать ТЭКС, не испробовав все другие терапевтические процедуры, включая введение ГК. Соотношение польза/риск делает этот метод подходящим решением для пожилых и ослабленных пациентов [18].

Эксперты обращают внимание на то, что прогрессирующая выраженность боли до 8/10 баллов по Визуальной аналоговой шкале в течение последних 6 мес, сопровождающаяся значительным ограничением передвижения, например до 200 м с двумя тростями, является однозначным показанием для ТЭКС. Тем не менее, по мнению экспертов EUROVISCO, выбор пациента в отношении дальнейшей тактики имеет первостепенное значение и должен быть

уважаем. Даже в случае выраженного ОА КС (К-L – IV), когда вероятность успеха внутрисуставной терапии ГК невысока, данное лечение можно использовать для облегчения боли в течение нескольких месяцев, пока пациент не согласится на проведение операции [18].

Подобные консенсусы, направленные на индивидуализацию терапии, следует считать прогрессивными. Заметим, что в последние годы в Российской Федерации также ведется активная работа по созданию согласительных документов по использованию препаратов на основе ГК для оптимизации эффектов лечения при различных патологиях опорно-двигательного аппарата [19].

Место кросс-линков в группе препаратов ГК

ГК представляет собой полисахаридную цепочку, образованную повторяющимися остатками D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина. Независимо от источника происхождения ее химическая структура универсальна и идентична во всех организмах, т.е. она не обладает какой-либо видо- или тканеспецифичностью и не должна вызывать иммунный ответ со стороны организма [20]. Однако ГК, используемая в лечебных целях, различается по методам получения. Одними из первых препаратов ГК являлись средства, полученные из петушиных гребней, основным недостатком которых было наличие в составе некоторого количества эндотоксина. В связи с побочными эффектами и иммуногенностью данное поколение ГК в реальной практике в настоящее время практически не используется. Более безопасной для внутрисуставного введения является ГК, полученная путем бактериальной ферментации.

Помимо источника происхождения основными характеристиками, определяющими клинический эффект лечения, являются объем вводимого препарата, особенности его молекулярной структуры и величина молекулярной массы. Установлено, что биологическое действие ГК осуществляется посредством двух основных механизмов: ГК может действовать как пассивная структурная молекула и обеспечивать амортизационные свойства, но может выступать и как сигнальная молекула. Доказано, что реализация этих механизмов действия зависит прежде всего от размера молекулы [20, 21].

Линейная ГК действует преимущественно как сигнальная молекула, взаимодействуя с ее рецепторами на поверхности клеток. Основным рецептором для ГК является CD44, который в дальнейшем участвует в различных внутриклеточных процессах, обеспечивая ангиогенез, миграцию, агрегацию и пролиферацию клеток и играя решающую роль в купировании воспаления и заживлении ран [20, 22]. Период полураспада линейных ГК при введении в сустав составляет от 17 ч до 1,5 дня [23], в связи с чем при использовании данных молекул механические (амортизационные) свойства ГК не могут быть реализованы. Дегградация ГК в организме человека в этом случае осуществляется двумя путями, один из которых – специфический, опосредованный ферментом гиалуронидазой, а другой – неспецифический, реализуемый через воздействие активных форм кислорода [24, 25].

Пассивный (амортизационный) механизм действия ГК реализуется у молекул с очень высокой (Н) молекулярной массой. Кроме того, благодаря выраженной гидрофобности и вязкоэластичности, подобная ГК способна регулировать гидратацию тканей, осмотический баланс и физические свойства внеклеточного матрикса, формируя гидратированное внеклеточное пространство, в котором прочно удерживаются клетки, коллагеновые и эластиновые волокна [20, 26]. Однако следует отметить, что чрезвычайно большие молекулы не всегда могут иметь оптимальный биологический эффект. Слишком большие полипептидные цепи могут ограничивать доступность свободных рецеп-

торов на поверхности клеток, что приводит к более слабым биологическим эффектам, в частности к меньшему синтезу эндогенной ГК [27].

С целью устранения указанных недостатков исследователи предлагали различные технологии, позволяющие сделать продукт более устойчивым к ферментативному разрушению и, соответственно, увеличить продолжительность внутрисуставного действия ГК. Одной из предложенных технологий является сшивание молекул ГК между собой – создание так называемых кросс-линков. Еще в 2015 г. группой европейских экспертов подтверждено, что кросс-линкинг – проверенный и доказанный способ увеличения времени пребывания ГК в суставе (уровень доказательств IA) [28].

Основными требованиями, предъявляемыми к сшивающим агентам в молекулах кросс-линков, являются стабильность и отсутствие токсического эффекта. Применение в качестве связующего компонента диглицидилового эфира 1,4-бутандиола (BDDE) обеспечило повышенную устойчивость молекул к дегградации и, как следствие, длительный терапевтический эффект, который способен сохраняться до года и дольше. Кроме того, BDDE отличается гораздо меньшей степенью токсичности относительно применявшихся ранее химически активных реагентов-сшивателей (таких как дивинилсульфон в молекуле Hylan B). После распада BDDE высвобождаются неактивные метаболиты, что делает риски побочных эффектов, связанных с применением BDDE, минимальными [29, 30].

Одним из самых передовых следует считать процесс сшивки с применением BDDE посредством инновационной патентованной технологии Crosslinked Hyaluronic Acid Platform (СНАР). Для формирования поперечно-сшитого продукта на основе платформы СНАР используются два различных температурных режима и дополнительное время реакции, чтобы обеспечить максимально полное связывание линейных молекул ГК. В результате такой обработки продукт приобретает дополнительные свойства, позволяющие защищать его от дегградации. Важно подчеркнуть, что с течением времени происходит постепенный и равномерный распад поперечных связей с высвобождением линейных молекул ГК, способных связываться с соответствующими рецепторами (CD44) и реализовывать биологические эффекты, в частности вискоиндукцию собственной ГК. Соответственно, при однократном введении кросс-линка на протяжении продолжительного периода обеспечиваются как механические, так и выраженные биологические эффекты препарата.

Флексотрон® Кросс – первая на российском рынке молекула ГК, изготовленная по уникальной технологии СНАР (регистрация медицинского изделия №РЗН 2019/9067; производитель – SciVision Biotech Inc., Тайвань). Препарат вводится однократно и остается активным в суставах примерно в 20 раз дольше, чем линейная ГК. Технологические особенности синтеза кросс-линка ГК с использованием СНАР позволили получить определенные клинические преимущества по сравнению с другими поперечно-сшитыми препаратами ГК. Так, в ходе проспективного 6-месячного исследования, в котором приняли участие 132 пациента с диагнозом ОА КС II–III стадии по К-L, проведено рандомизированное сравнительное исследование эффективности препарата СНАР объемом 3 мл (производство – SciVision Biotech Inc., Тайвань, концентрация – 60 мг/мл, в России зарегистрирован как Флексотрон® Кросс) с результатами внутрисуставной терапии Synvisc-One объемом 6 мл (концентрация – 8 мг/мл). Значимое снижение болевых ощущений по Визуальной аналоговой шкале, индексу WOMAC наблюдали в обеих группах. В группе СНАР анальгетический эффект наступал быстрее (уже спустя 1 мес после инъекции) и был более выражен к концу 6-го месяца наблюдения [31]. В дру-

гом исследовании продемонстрированы преимущества ГК на основе СНАР по таким шкалам, как боль, скованность и физическая активность, по сравнению с другим поперечно-сшитым препаратом ГК – Дьюралан, при этом эффект сохраняется в течение 39 нед после проведения инъекционной терапии [32].

Именно за счет своих свойств Флексотрон® Кросс позиционируется как первый бионический кросс-линк, который моделирует эффекты в зависимости от степени поражения суставов. У пациентов с более выраженным ОА КС происходит достаточно быстрое достижение ожидаемого результата – снижение болевых ощущений за счет длительного нахождения в суставе препарата с высоковязкими свойствами, т.е. реализуется механический эффект лекарственного средства. Анальгетический эффект у пациентов с менее тяжелыми формами ОА наблюдается в несколько отсроченном периоде по мере постепенного разрушения межмолекулярных связей геля и активизации собственной вискоиндукции, а также противовоспалительных реакций. Несмотря на отсроченный период наступления биологического эффекта, он является стабильным и сохраняется в течение длительного времени.

Помимо использования ГК при ОА в последнее время большое внимание уделяется эффективности внутрисуставной терапии у профессиональных спортсменов. Избыточные спортивные нагрузки сопровождаются постоянным повреждением хряща, что приводит к его преждевременной дегенерации, воспалению суставов и, в конечном итоге, способствует раннему развитию ОА [33, 34]. У спортсменов уже в молодом возрасте могут наблюдаться симптомы, начиная от боли в КС до потери функции, что приводит к снижению работоспособности и раннему уходу из спорта. Активное спортивное население, страдающее от поражений хряща КС, представляет собой проблему для врачей, так как молодые люди имеют высокие ожидания и функциональные спортивные требования, в то время как каких-либо клинических рекомендаций по ведению данной группы пациентов не существует. Имеющиеся клинические данные, касающиеся использования ГК у спортсменов, очень ограничены, опубликовано лишь несколько исследований, которые тем не менее свидетельствуют о потенциальной роли инъекций ГК [35]. Большая часть полученных данных относится к исследованию эффектов линейных ГК. Однако учитывая длительное пребывание поперечносшитых молекул в суставах и их способность оказывать двойной эффект – как механический, так и биологический, существует потенциальная возможность достижения еще более выраженного терапевтического результата.

К вопросу о повторном использовании внутрисуставных инъекций ГК

После выполнения первичной внутрисуставной инъекции ГК перед врачом встают практические вопросы о сроках повторных инъекций, ожидаемых эффектах от повторных курсов терапии, критериях эффективности и дальнейшей тактике при неэффективности первичного курса локальной инъекционной терапии.

Впервые вопрос повторного использования препаратов ГК обсужден группой EUROVISCO в 2018 г. Ключевая проблема касалась сроков применения ГК после первичной инъекции. Экспертами достигнуто соглашение в отношении необходимости повторения локальной инъекционной терапии в случае возобновления боли, в то время как систематическое использование препаратов ГК у бессимптомных или малосимптомных пациентов не рекомендовано. Следовательно, в целом достигнут консенсус в отношении адаптации частоты лечения к индивидуальной ситуации пациента [15].

Отечественные клинические рекомендации во многом совпадают с мнением экспертов EUROVISCO, указывая на

то, что внутрисуставное применение ГК может приводить к клиническому эффекту различной степени выраженности и длительности, но его средняя продолжительность составляет 4–6 мес и более. Подчеркнуто, что выраженности и продолжительности эффекта сильно варьируют в зависимости от характеристик конкретного изделия медицинского назначения и клинических особенностей пациента [11].

Подавляющее большинство экспертов выделили 4 клинические ситуации, которые потенциально могут повлиять на решение врача о повторном лечении через 12 мес после первой инъекции даже при отсутствии клинических симптомов: ранняя стадия ОА, молодой возраст, наличие факторов риска прогрессирования ОА, занятия профессиональным спортом. Кроме того, тяжелые сопутствующие заболевания при наличии противопоказаний к НПВП и хирургическому вмешательству также рассматривались в качестве аргументов в пользу более раннего повторного лечения ГК [15].

Объективизация оценки эффективности терапии ГК также является важной задачей для практикующего врача. В соответствии с российскими рекомендациями положительным результатом лечения следует считать снижение болевых ощущений и улучшение функции сустава. В свою очередь эксперты EUROVISCO подчеркивают, что при оценке эффективности лечения в основу должна быть положена простая концепция «удовлетворенности пациента». Еще одним достаточно простым параметром, свидетельствующим о результативности лечения, является уменьшение боли в динамике. Например, снижение менее чем на 20% от исходного следует считать неэффективностью терапии [11, 15].

Немаловажным является решение вопроса о дальнейшей тактике в случае неэффективности первичного курса ГК. Признано, что основными причинами неудовлетворительного результата внутрисуставной терапии ГК являются неверная интерпретация источника боли, технически неправильное (внесуставное) выполнение инъекции, IV рентгенологическая степень ОА, тяжелое поражение бедренно-надколенного сочленения, боль, связанная с разрывом мениска. Значительно снижает шансы на успех внутрисуставной терапии наличие у пациента ожирения. Следовательно, авторы консенсуса обращают внимание на необходимость строгого клинического и рентгенологического анализа при отборе пациентов на лечение препаратами ГК, а также на необходимость использования визуализационного контроля в сложных случаях [15].

Крайне интересным представляется заключение экспертов EUROVISCO (2018 г.) о возможности режима однократной инъекции ГК: все члены группы поддержали утверждение о том, что только поперечно-сшитые ГК, к которым относится препарат Флексотрон® Кросс, позволяют использовать подобную схему [15]. Отметим, что несколько позже после формирования данного консенсуса появился препарат Флексотрон Ультра, который также используется в виде однократной инъекции. Несмотря на то что последний относится к линейным ГК, обоснованием для его однократного использования является его уникальный состав: в препарате одновременно содержатся две ГК с разной молекулярной массой. Фракция с молекулярной массой 3200 кДа обеспечивает высокие амортизационные свойства, тогда как второй компонент с массой 1200 кДа активизирует хондроциты, синовиоциты и дополнительно обладает противовоспалительным действием.

Возможность отсрочки хирургического лечения ОА при использовании препаратов ГК

Если непосредственным эффектом введения ГК при ОА является снижение болевого синдрома, то к положительному эффекту в долгосрочной перспективе следует отнести отсрочку хирургического лечения, в частности ТЭКС.

Самым веским доказательством того, что ГК может задержать ТЭКС, является четкая зависимость между количеством курсов ГК и временем до оперативного лечения (ОЛ). У пациентов, не получивших ГК, среднее время до ТЭКС составило около 0,7 года. При наличии только одного курса ГК среднее время до ТЭКС составило уже 1,4 года, и, наконец, у пациентов, получивших ≥ 5 курсов, отсрочка ТЭКС произошла в среднем на 3,6 года. Подчеркнем, что примерно 22,2% пациентов, получивших ≥ 5 курсов ГК, смогли отсрочить ТЭКС на 4,5 года и более [36]. Другими словами, медиана времени до операции ТЭКС составила 326 дней для когорты без ГК и 908 дней для пациентов, получивших курсы ГК. Разница в сроках ТЭКС для двух групп составила в среднем 582 дня, или 1,6 года [37].

Сразу же встает вопрос о том, а в чем заключается польза для пациента при отсрочке ТЭКС? Первый аргумент представлен в обзоре R. Altman и соавт. (2015 г.) и связан с постоперационными нежелательными явлениями, которые затрагивают около 6% пациентов, перенесших ТЭКС. Во время госпитализации удваивается риск обострения хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких. В ближайшем постоперационном периоде риск развития инфаркта миокарда возрастает в 8,8 раза. Общий показатель хирургических инфекций после ТЭКС составляет около 1%. Наконец, до 1,7% пациентов, перенесших ТЭКС, нуждаются в повторной операции из-за отторжения имплантата. Установлено, что показатели повторной госпитализации после ТЭКС составляют 4% в течение 30 дней после операции и 8% в течение 90 дней [36]. В совокупности приведенные данные свидетельствуют о том, что некоторые пациенты в силу осложнений в постоперационном периоде могут не получить ожидаемой пользы от ТЭКС. Очень наглядным является статистический расчет: ТЭКС действительно способна приводить к выраженному облегчению боли и функциональному улучшению через 12 мес, но за счет примерно четырехкратного повышения частоты серьезных нежелательных явлений по сравнению с группой, получившей консервативное лечение [38].

Вторым значимым аргументом в пользу возможности отсрочки протезирования КС является возможность модификации образа жизни в предоставленный промежуток времени. Известно, что у пациентов с ожирением наблюдаются более высокая распространенность тяжелого ОА (45,16% против 26,88% у лиц без ожирения), более длительное пребывание в больнице при проведении ТЭКС и более высокая частота послеоперационных осложнений, включая инфекции (11,83% против 4,30% соответственно). Соответственно, ожирение является независимым предиктором неблагоприятных послеоперационных результатов (отношение шансов 2,40, 95% доверительный интервал 1,30–4,50) [39]. Отметим, что рекомендации различных медицинских сообществ предлагают оптимальный темп снижения массы тела (МТ) 0,5–1 кг в неделю [40]. Несложно оценить, что период отсрочки предоставляет пациентам окно для уменьшения индекса МТ и существенного снижения риска постоперационных осложнений.

Кроме того, как показано в систематическом обзоре S. Panunzi и соавт. (2021 г.), потеря каждого 1% МТ сопровождается уменьшением выраженности болевых ощущений, функциональных нарушений и утренней скованности (по данным индекса WOMAC) приблизительно на 2%. Чтобы достичь уменьшения всех компонентов шкалы оценки WOMAC на 50%, необходимо снизить МТ на 25% от исходного уровня [41]. Не исключено, что в таком случае часть пациентов откажется от ОЛ в связи с уменьшением выраженности симптомов.

Более того, некоторые исследования указывают на сложную взаимосвязь между ТЭКС и долгосрочной смертностью у пациентов моложе 55 лет, в когорте которых наблю-

дается повышенная смертность через 12 лет после ОЛ [42]. Этот парадоксальный результат может быть связан с долгосрочным бременем ревизионной хирургии, которое ложится именно на эту более молодую когорту пациентов. После преодоления 12-летнего рубежа учащается частота отказов имплантатов и возрастает потребность в ревизионных операциях. Таким образом, повышенная смертность может быть не прямым следствием первичного ТЭКС, а последствием увеличения частоты осложнений и снижения мобильности, связанных с неизбежными ревизионными операциями, с которыми сталкивается эта молодая когорта [43]. Исследование, охватившее 9443 финских пациента после ТЭКС с максимальным периодом наблюдения 33 года, выявило схожую картину. В течение первых 10 лет после операции общий риск смертности был значительно ниже, чем в популяции, и составил 0,73. Однако через 10–20 лет после операции риск возрастал до 1,23, указывая на 23% превышение смертности над уровнем общей популяции. После 20 лет этот риск становился еще более выраженным и достигал 1,95 [44].

Все перечисленное указывает на наличие весомых аргументов в пользу отсрочки первичного ТЭКС, особенно у молодых пациентов.

Нагрузка на контралатеральный сустав в постоперационном периоде и протективное влияние ГК на неоперированный сустав

Известно, что у пациентов, которым проведено ТЭКС, наблюдаются периоперационные изменения, затрагивающие большинство показателей здоровья как индексного, так и контралатерального сустава. Изменения в оперированном суставе в большинстве случаев носят благоприятный характер, при этом состояние противоположного КС со временем демонстрирует ухудшение показателей. Уже через 1, 3 и 6 мес после операции наблюдается обострение боли в контралатеральном суставе у 14,6, 24,1 и 27,6% пациентов соответственно [45]. Примерно через 2 года после операции происходит значимое усиление боли в контралатеральном суставе, а через 3 года наблюдается выраженное ограничение подвижности [46]. Показательные результаты исследования J. Zeni и соавт. (2016 г.), включавшего 178 пациентов, которым проведено ТЭКС и у которых на исходном уровне не было показаний для хирургического вмешательства на противоположном суставе. В последующем 41 (23%) пациент перенес контралатеральное ТЭКС. Среднее время до контралатерального ТЭКС составило всего 3,2 года [47].

Столь быстрое прогрессирование ОА в контралатеральной конечности после одностороннего ТЭКС может быть связано с измененными паттернами движения и последующей перегрузкой сустава. Действительно, пациенты, которые ходили с более жестким паттерном походки, сопровождавшимся меньшей амплитудой сгибания колена, с большей вероятностью подвергались будущему контралатеральному ТЭКС [48]. Для решения обозначенной проблемы предложено применение так называемой «реконструктивной локальной инъекционной терапии», предусматривающей использование препаратов для внутрисуставного и периартикулярного введения в область контралатерального КС и имеющей направленность на восстановление функции опорно-двигательного аппарата. Данная инъекционная терапия предусматривает несколько задач. Снижение интенсивности боли в контралатеральном суставе в сочетании с физической амортизацией, позволяющей смягчить ударные нагрузки, могут быть реализованы за счет внутрисуставного введения препаратов ГК. В данном случае выбором будет являться кросс-линк Флексотрон® Кросс в виде однократной инъекции, что обеспечивает снижение болевых ощущений за счет не только длительного нахождения в суставе высоковязкостного средства, но и

постепенного разрушения межмолекулярных связей геля и активизации собственной вискоиндукции.

Внутрисуставная терапия может быть дополнена периартикулярным введением тропоколлагена I типа (препарата Флексотрон®). За счет восстановления сухожильно-связочных структур обеспечивается возможность выполнения физических упражнений и, соответственно, усиливается мышечный корсет вокруг сустава. Дополнительное снижение болевых ощущений в периартикулярных структурах способствует нормализации паттерна походки.

Заключение

Таким образом, является признанным использование ГК с целью отсрочки проведения ТЭКС, а также для предупреждения повреждений в контралатеральном КС после замены индексного сустава. Благодаря длительному нахождению в суставе, способности обеспечивать амортизацию и вязкоиндуктивные свойства, оптимальным выбором препарата для этой группы пациентов является третье поколение кросс-сшитых препаратов – Флексотрон® Кросс.

Раскрытие конфликта интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. О.В. Теплякова – концепция, дизайн, написание текста рукописи, обсуждение содержания статьи (60%); А.В. Жилияков – дизайн, написание текста рукописи, обсуждение содержания статьи (40%).

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. O.V. Teplyakova – concept, design, writing the manuscript text, discussion of the article content (60%); A.V. Zhilyakov – design, writing the manuscript text, discussion of the article content (40%).

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Литература/References

- Long H, Liu Q, Yin H, et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(7):1172-213. DOI:10.1002/art.42089
- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet.* 2019;393(10182):1745-79. DOI:10.1016/S0140-6736(19)30417-9
- O'Neill TW, McCabe PS, McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):312-26. DOI:10.1016/j.berh.2018.10.007
- Peck J, Slovek A, Miro P, et al. A Comprehensive Review of Viscosupplementation in Osteoarthritis of the Knee. *Orthop Rev (Pavia).* 2021;13(2):25549. DOI:10.52965/001c.25549
- Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, et al. Systematic Literature Review and Expert Opinion for the Use of Viscosupplementation with Hyaluronic Acid in Different Localizations of Osteoarthritis. *Orthop Res Rev.* 2021;13(2):55-73. DOI:10.2147/ORR.S336185
- Pavone V, Vescio A, Turchetta M, et al. Injection-Based Management of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Guidelines. *Front Pharmacol.* 2021;12:661805. DOI:10.3389/fphar.2021.661805
- Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):46-54. DOI:10.7326/M14-1231
- Allied Market Research. Viscosupplementation market research, 2031. Available at: <https://www.alliedmarketresearch.com/viscosupplementation-market>. Accessed: 28.08.2024.
- Pereira TV, Juni P, Saadat P, et al. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;378:e069722. DOI:10.1136/bmj-2022-069722
- Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA.* 2021;325(6):568-78. DOI:10.1001/jama.2020.22171
- Остеoarthritis коленного сустава. Клинические рекомендации Минздрава России. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1. Ссылка активна на 28.08.2024 [Osteoarthritis kolennogo sustava. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1. Accessed: 28.08.2024 (in Russian)].
- Gibbs AJ, Gray B, Wallis JA, et al. Recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: A systematic review of clinical practice guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2023;31(10):1280-322. DOI:10.1016/j.joca.2023.05.015
- Van Spil WE, Kubassova O, Boesen M, et al. Osteoarthritis phenotypes and novel therapeutic targets. *Biochem Pharmacol.* 2019;165:41-8. DOI:10.1016/j.bcp.2019.02.037
- Sellam J, Courties A, Eymard F, et al. Recommendations of the French Society of Rheumatology on pharmacological treatment of knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2020;87(6):548-55. DOI:10.1016/j.jbspin.2020.09.004
- Raman R, Henrotin Y, Chevalier X, et al. Decision Algorithms for the Retreatment with Viscosupplementation in Patients Suffering from Knee Osteoarthritis: Recommendations from the EUROpean Viscosupplementation COnsensus Group (EUROVISCO). *Cartilage.* 2018;9(3):263-75. DOI:10.1177/1947603517693043
- Conrozier T, Raman R, Chevalier X, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis. The contribution of EUROVISCO group. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X211018605. DOI:10.1177/1759720X211018605
- Conrozier T, Raman R, Diraçoglu D, et al. EUROVISCO Consensus Guidelines for the Use of Hyaluronic Acid Viscosupplementation in Knee Osteoarthritis Based on Patient Characteristics. *Cartilage.* 2024:19476035241271970. DOI:10.1177/19476035241271970
- Monfort J, Henrotin Y, Chevalier X, et al. EUROVISCO Good Medical Practice Recommendations for the Use of Viscosupplementation with Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis. *Cartilage.* 2025:19476035241286578. DOI:10.1177/19476035241286578
- Препараты гиалуроновой кислоты в травматологии и ортопедии. Ортобиологические аспекты. Проект консенсуса. *Травматология и ортопедия России.* 2024;30(2):215-30 [Hyaluronic acid preparations in traumatology and orthopedics. Orthobiological aspects. Consensus draft. *Traumatology and orthopedics of Russia.* 2024;30(2):215-30 (in Russian)].
- Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers (Basel).* 2018;10(7):701. DOI:10.3390/polym10070701
- Wu Y, Zhao S, Wang J, et al. Methods for determining the structure and physicochemical properties of hyaluronic acid and its derivatives: A review. *Int J Biol Macromol.* 2024;282(Pt 6):137603. DOI:10.1016/j.jbiomac.2024.137603
- Vigetti D, Karousou E, Viola M, et al. Hyaluronan: biosynthesis and signaling. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1840(8):2452-9. DOI:10.1016/j.bbagen.2014.02.001
- Felson DT, Anderson JJ. Hyaluronate sodium injections for osteoarthritis: hope, hype, and hard truths. *Arch Intern Med.* 2002;162(3):245-7. DOI:10.1001/archinte.162.3.245
- Sindelar M, Jilkova J, Kubala L, et al. Hyaluronidases and hyaluronate lyases: From humans to bacteriophages. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2021;208:112095. DOI:10.1016/j.colsurfb.2021.112095
- Berdiaki A, Neagu M, Spyridaki I, et al. Hyaluronan and Reactive Oxygen Species Signaling-Novel Cues from the Matrix? *Antioxidants (Basel).* 2023;12(4):824. DOI:10.3390/antiox12040824
- Volpi N, Schiller J, Stern R, Soltés L. Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. *Curr Med Chem.* 2009;16(14):1718-45. DOI:10.2174/092986709788186138
- Maheu E, Rannou F, Reginster JY. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4 Suppl):S28-33. DOI:10.1016/j.semarthrit.2015.11.008
- Henrotin Y, Raman R, Richette P, et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(2):140-9. DOI:10.1016/j.semarthrit.2015.04.011
- De Boule K, Glogau R, Kono T, et al. A review of the metabolism of 1,4-butanediol diglycidyl ether-cross-linked hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg.* 2013;39(12):1758-66. DOI:10.1111/dsu.12301
- Zhang T, Zhao S, Chen Y, et al. In-depth characterization of 1,4-butanediol diglycidyl ether substituted hyaluronic acid hydrogels. *Carbohydr Polym.* 2023;307:120611. DOI:10.1016/j.carbpol.2023.120611
- Sun SF, HS Wu, Lin HS, et al. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99(6):462-71. DOI:10.2106/JBJS.16.00469
- Ko PY, Li CY, Li CL, et al. Single Injection of Cross-Linked Hyaluronate in Knee Osteoarthritis: A 52-Week Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Pharmaceutics.* 2022;14(9):1783. DOI:10.3390/pharmaceutics14091783
- De Marziani L, Boffa A, Orazi S, et al. Joint Response to Exercise Is Affected by Knee Osteoarthritis: An Infrared Thermography Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(10):3399. DOI:10.3390/jcm12103399
- Vannini F, Spalding T, Andriolo L, et al. Sport and early osteoarthritis: the role of sport in aetiology, progression and treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(6):1786-96. DOI:10.1007/s00167-016-4090-5
- De Marziani L, Sangiorgio A, Bensa A, et al. Intra-articular injections in sport-active patients with degenerative cartilage lesions or osteoarthritis of the knee: a systematic review. *J Exp Orthop.* 2023;10(1):112. DOI:10.1186/s40634-023-00674-0

36. Altman R, Lim S, Steen RG, Dasa V. Hyaluronic Acid Injections Are Associated with Delay of Total Knee Replacement Surgery in Patients with Knee Osteoarthritis: Evidence from a Large U.S. Health Claims Database. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145776. DOI:10.1371/journal.pone.0145776
37. Altman R, Fredericson M, Bhattacharyya SK, et al. Association between Hyaluronic Acid Injections and Time-to-Total Knee Replacement Surgery. *J Knee Surg*. 2016;29(7):564-70. DOI:10.1055/s-0035-1568992
38. Skou ST, Roos EM, Laursen MB, et al. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1597-606. DOI:10.1056/NEJMoa1505467
39. Rahman A, Abid Hasan HM, Ali R, et al. Impact of Obesity on Joint Replacement Surgery Outcomes: A Comparative Study. *Cureus*. 2025;17(3):e80623. DOI:10.7759/cureus.80623
40. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Expert Panel, 2013. Expert Panel Report: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(Suppl. 2):S41-410. DOI:10.1002/oby.20660
41. Panunzi S, Maltese S, De Gaetano A, et al. Comparative efficacy of different weight loss treatments on knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Obes Rev*. 2021;22(8):e13230. DOI:10.1111/obr.13230
42. Kim S, Won SJ, Lee NK, Chang CB. Life Expectancy of Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: Comparison With General Population. *J Korean Med Sci*. 2024;39(11):e106. DOI:10.3346/jkms.2024.39.e106
43. Michet CJ 3rd, Schleck CD, Larson DR, et al. Cause-Specific Mortality Trends Following Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017;32(4):1292-97. DOI:10.1016/j.arth.2016.10.009
44. Visuri T, Mäkelä K, Pulkkinen P, et al. Long-term mortality and causes of death among patients with a total knee prosthesis in primary osteoarthritis. *Knee*. 2016;23(1):162-6. DOI:10.1016/j.knee.2015.09.002
45. Kamitani T, Wada O, Mizuno K, Kurita N. Contralateral knee pain exacerbation after total knee arthroplasty and its impact on functional activity. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2024;144(4):1713-70. DOI:10.1007/s00402-023-05163-8
46. Riddle DL, Perera RA, Stratford PW, et al. Progressing toward, and recovering from, knee replacement surgery: a five-year cohort study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(12):3304-13. DOI:10.1002/art.38139
47. Zeni J, Snyder-Mackler L. Baseline differences between individuals who did and did not have contralateral symptomatic OA progression after TKA. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016;24:S103. DOI:10.1016/j.joca.2016.01.209
48. Zeni JA Jr, Flowers P, Bade M, et al. Stiff knee gait may increase risk of second total knee arthroplasty. *J Orthop Res*. 2019;37(2):397-402. DOI:10.1002/jor.24175

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Теплякова Ольга Вячеславовна** – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО УГМУ, рук. Центра клинической ревматологии ООО «Медицинское объединение "Новая больница"». E-mail: oteplyakova69@gmail.com; SPIN-code: 3208-8679

Жилыков Андрей Викторович – д-р мед. наук, доц. каф. травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО УГМУ

✉ **Olga V. Teplyakova** – D. Sci. (Med.), Ural State Medical University, Medical Association «New Hospital». E-mail: oteplyakova69@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2114-0419

Andrey V. Zhilyakov – D. Sci. (Med.), Ural State Medical University. ORCID: 0000-0003-1261-3712

Статья поступила в редакцию / Submitted: 18.09.2025

Поступила после рецензирования / Submitted after peer review: 27.10.2025

Принята к печати / Accepted for publication: 24.11.2025



OMNIDOCTOR.RU