Прогресс в области питания, 2018; Том 20, N. 1: 537-544 DOI: 10.23751/pn.v20i4.7581 © Mattioli 1885

Или оригинальный художественный файл

Пероральный гиалуроновый препарат для лечения остеоартрита коленного сустава: систематический обзор

Simone Guadagna[1], *Дионисио Франко Баратгини*[1], *Marius Pricop*[2], *Șerban Roșu*[2]

[1] Opera Contract Research Organization Srl, Тимишоара, Румыния - E-mail: <url> guadagna@operacro.com; [2] Медицинский университет-кинотеатр и аптека "Victor Babes", Тимишоара, Румыния

Краткие сведения. *Цели исследования:* Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием суставов, поражающим примерно 27 миллионов человек в США, и, по прогнозам, его распространенность будет расти. В последнее время широко изучены симптоматические препараты замедленного действия при остеоартрите (SYSADOA), которые вызвали значительный интерес среди клиницистов и общественности. В частности, пероральное применение гиалуроновой кислоты (ГК) для лечения боли в колене стало источником большого количества исследований, и в настоящее время оно широко применяется в клиниках благодаря своей безопасности и относительной дешевизне. Целью данного исследования является обсуждение эффективности пероральной ГК при лечении ОА коленного сустава на основе самых последних данных из литературы, а также поощрение использования объективных показателей для более эффективного определения эффективности современных методов лечения ОА коленного сустава. *Методы:* Мы провели поиск в базе данных PubMed до 23.01.2018 на основе данных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, неконтролируемых исследований и когортных исследований, проведенных со взрослыми субъектами. Используемые для поиска слова содержали термины: гиалуроновая кислота для полости рта (ГК) и остеоартрит коленного сустава (ОА). Мы отобрали 15 соответствующих отчетов. Отзыв зарегистрирован в PROSPERO (Международный перспективный реестр системных тематических обзоров), регистрационный номер CRD42018104127. *Результаты:* Компании в Японии, США и Европе производили различные пероральные добавки, содержащие ГК в различных составах, которые были протестированы в ходе клинических испытаний. Подавляющее большинство проанализированных исследований выявили значительное улучшение показателей, включая ВАШ, WOMAC, JKOM и SF-36v2, у пациентов с ОА коленного сустава средней степени тяжести после короткого (1-4 месяца) ежедневного лечения пероральными препаратами ГК по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо. Интересно, что в нескольких исследованиях предлагалось использовать объективные показатели для оценки эффективности лечения ГК с помощью ультразвукового исследования и изокинетического динамометра, но они получили скромные и противоречивые результаты. *Выводы.:* Текущие клинические данные о пероральных препаратах ГК для лечения ОА коленного сустава легкой и умеренной степени тяжести являются многообещающими и соответствуют рекомендациям Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) по использованию SYSADOA. Однако для подтверждения этих данных необходимы более качественные исследования с большим объемом выборки и более длительным воздействием перорального лечения. В частности, требуются дополнительные усилия для стандартизации методов лечения (конечная доза ГК, молекулярная масса ГК и присутствие других активных молекул) и для объективной оценки результатов лечения пациентов.

Ключевые слова: Гиалуроновая кислота, Пероральные процедуры, Пищевая добавка, Колено, остеоартрит., Объективные меры

Введение

Остеоартрит (ОА) - наиболее распространенное хроническое заболевание суставов, поражающее примерно 27 миллионов человек в США, и, по прогнозам, это число будет расти (1). ОА может поражать любой сустав, но чаще всего это происходит в коленях, бедрах и кистях. При ОА хрящи и кости внутри сустава начинают разрушаться, и возникает воспалительный процесс. Эти изменения обычно развиваются медленно и со временем усугубляются. ОА может вызывать боль, скованность и отек, а также может привести к инвалидности. Тяжелый ОА лечится с помощью остеотомии или замены искусственного сустава, тогда как консервативные методы лечения включают внутрисуставную инъекцию гиалуроновой кислоты (ГК) (2). Было показано, что инъекции ГК улучшают симптомы в нескольких клинических испытаниях (3-6), хотя они представляют

некоторые трудности, такие как присутствие обученного персонала, потенциальный риск заражения (низкая частота, но высокая опасность) для пациентов, которым необходимо регулярно посещать больницу для получения этих инъекций, и боль в некоторых случаях. В то же время, диетические добавки, такие как ГК, глюкозамин и хондроитин, обычно назначаются и используются населением для лечения легкого ОА коленного сустава. Международные, основанные на фактических данных рекомендации соглашаются с тем, что лечение ОА коленного сустава требует как немедикаментозных, так и фармакологических подходов (7) и предлагают начать фоновую терапию хроническими симптоматическими препаратами замедленного действия от остеоартрита (СИСАДОА), такими как ГК (8). Использование пероральных препаратов ГК для лечения боли в колене было источником большого количества исследований в последние годы (9) (таблица 1). Целью данного обзора является обсуждение эффективности перорального применения ГК при лечении ОА коленного сустава у взрослых пациентов на основе самых последних данных литературы, а также поощрение использования объективных мер для более эффективного определения эффективности современных методов лечения остеоартрита коленного сустава.

Материал и методы

Поиск литературы проводился с использованием в качестве первичной медицинской поисковой системы базы данных PubMed. учитывая все статьи, опубликованные до 23/01/2018, зарегистрированный протокол рецензирования можно найти по адресу: https:// www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/104127_ PROTOCOL_20180910.pdf. Обзор был зарегистрирован в PROSPERO (Международный перспективный реестр систематических обзоров в https://www.crd.york. ac.uk/prospero/). Критериями включения были рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования, неконтролируемые исследования и когортные исследования..... Для поиска в реестре PubMed мы использовали следующие поисковые запросы: "оральный", "гиалуроновая кислота", "ГК", "остеоартрит коленного сустава", "ОА". Языковых ограничений на статьи для включения не было , и мы связались с авторами исследования, чтобы получить полный текст статьи, где была доступна только аннотация. Мы отобрали 15 релевантных отчетов, исключая несущественные статьи и работы, в которых нет полной статьи. Информация была получена из каждого включенного исследования с учетом: (1) типа перорального лечения ГК (пероральный препарат, доза ГК, продолжительность лечения, дополнительные мероприятия); (2) клинические конечные точки (с учетом субъективных показателей с использованием валидированных балльных систем или объективных показателей). Наконец, риск предвзятости отдельных исследований учитывался как на уровне исследования, так и на уровне результата. Рассматривались следующие параметры: иерархия клинических доказательств, размер выборки , качество представленных данных и статистический анализ. Предвзятость публикаций и выборочная отчетность в рамках исследований

Таблица 1: Крупнейшие компании и продукты oral HA на

рынке Продукт HA	Компания (страна)	Судебные процессы	Список литературы
		Сато Т., 2009	(12)
Hyabest Kewpie (Япония)		Таширо Т., 2012	(17)
Kojun Everlife (Япония)		Нагаока И., 2010	(14)
		Есимура М., 2012	(15)
		Есимура М., 2012	(16)
		Такамизава Н., 2016	(23)
Kojun premium	Everlife (Япония)	Кальман Д.С., 2008	(11)
Гиалуроновая кислота	Bioiberica (Испания)	Möller I, 2009	(13)
Mobilee	Bioiberica (Испания)	Martinez Puig D, 2013	(18)
		Сола Р., 2015 г.	(20)
		Санчес Дж., 2014 г.	(19)
Оральный диск	Bioiberica (Испания)	Нельсон Ф.Р., 2015 г.	(21)
Микробиологический	Viscos LLC (США)	Дженсен Г.С., 2015 г.	(22)
ферментат Сиалокс 300	River Pharma (Италия)	Риччи М., 2017	(24)
плюс Иалорал 1500	PharmaSuisse Labs (Италия)	Галлуччо Ф., 2015	(25)

вероятно, это повлияет на выбранную литературу для этого обзора из-за небольшого объема зарегистрированных исследований и качества данных в статьях

Результаты

Клинические испытания пероральной ГК для лечения ОА коленного сустава

Мы провели поиск в базе данных PubMed до 23/01/2018 на основе данных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, неконтролируемых исследований и когортных исследований (рисунок 1). Мы нашли 17 исследований, перечисленных в PubMed, и еще 3 исследования с помощью ручного поиска по библиографиям ранее опубликованных обзоров (9,10). Из этого списка были исключены 4 статьи из-за отсутствия полного текста, также после обращения к основным авторам, и одна статья была исключена из-за отсутствия клинических данных. В итоге мы отобрали следующие 15 релевантных отчетов (11-25). Эти клинические исследования могут быть подразделены в зависимости от компании, производящей пероральные препараты для лечения ГК, как показано в таблице 1.

В Японии компания Kewpie произвела продукт Hyabest, твердые капсулы с общим содержанием НА 240 мг в день (MW 900 кДа), полученный в результате размножения микроорганизмов. Гиабест был протестирован в 3 различных исследованиях (12,17) с участием 15-30 пациентов с ОА коленного сустава, принимавших тестируемое лечение ежедневно в течение от 1 до 12 месяцев. Значительное уменьшение боли и скованности в колене было зарегистрировано в группе ГК по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$) с использованием японского теста для измерения осанки коленного сустава-teoarthritis Measure (JKOM) (17) (Рисунок 2). Сато и др. также сообщили о значительных улучшениях в тесте WOMAC после ГК, но только у пациентов с сильной болью в колене (12).

До сих пор в Японии компания Everlife производила из экстрактов куриного гребня продукты kojun и kojun premium (25-72 мг в день), которые были протестированы в клинических испытаниях с участием 14-40 пациентов (14-16,23). Вас ре- ния в ХА опытных групп наблюдалось (15,23) (Рис. 3), и в ГА изделий помимо физических упражнений (14). Йошимура и соавторы также показали снижение повышенного уровня в моче как специфичного для хряща коллагена II типа (CTX-II), так и специфичного для кости коллагена I типа (NTx), указывая на то, что тестируемый продукт эффективен в ингибировании деградации хряща и ремоделирования кости (16).

В Испании Bioiberica производится из куриного гребня, экстрактов Hyal-joint, Mobilee и Oralvisc (48-60 мг ГА). Исследование с участием Hyal-joint (11) показало значительное улучшение показателей WOMAC, ВАШ и значительное снижение некоторых воспалительных цитокинов. Оральвиск (21) не показал явного улучшения показателей WOMAC , но некоторого улучшения показателей SF-36v2. Интересно, что в 4 исследованиях с Mobilee (13,18-20) использовались объективные показатели для оценки эффективности ГК. Moller et al. провели ретроспективное когортное исследование и показали уменьшение синовиального выпота после приема Mobilee с помощью ультра- сонографии (13). Эти данные были подтверждены в индивидуальном исследовании, проведенном Санчесом и сотрудниками (19) (Рисунок 4). Из трех испытаний, в которых тестировался изокинетический динамометр, в двух было обнаружено значительное увеличение мышечной силы при изокинетическом пиковом крутящем моменте при 240 ° (18,19) (рисунок 5) и в одном также при 180 ° (20), но только у мужчин.

Из оставшихся исследований продукты от компаний Viscos LLC в США, River Pharma и PharmaSuisse Laboratories в Италии показали соответственно незначительное снижение показателей боли по ВАШ (22), значительное улучшение показателей по шкале Американского общества коленного сустава (AKSS) и по ВАШ (24) и снижение показателей боли по ВАШ, но без контрольной группы (25).

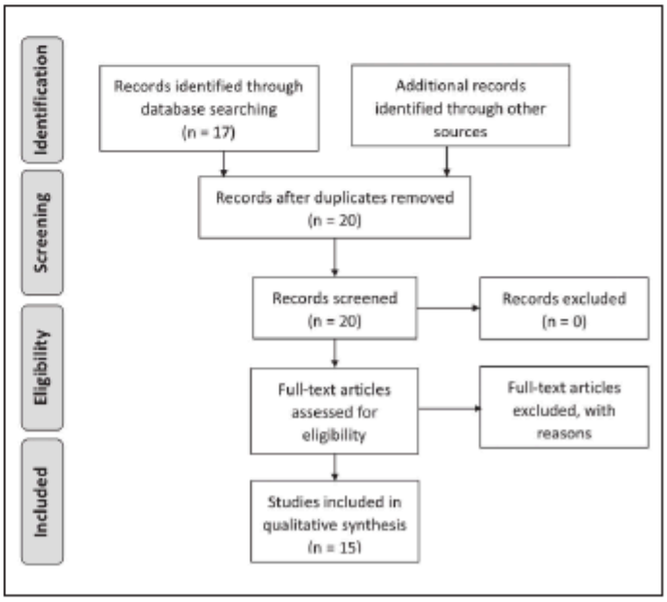

Рисунок 1: Схема потока информации в соответствии с PRISMA 2009 (35).

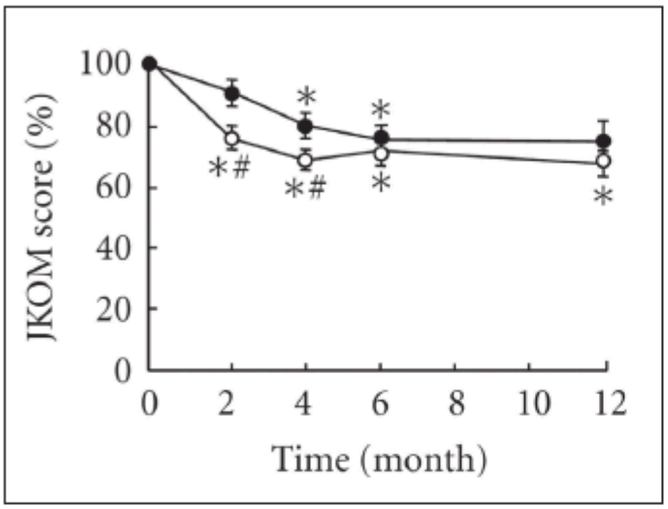

Рисунок 2: Изменение общего показателя остеоартрита коленного сустава в Японии по шкале (JKOM) у пациентов более молодого возраста (≤70 лет; 21 субъект). гиалуроновая кислота○; ○ плацебо. гиалуроновая кислота; ○ плацебо. ✓ Значения представлены как среднее значение ± SE. p<0,05 по сравнению с исходным уровнем; # p <0,05 по сравнению с группой плацебо (17).

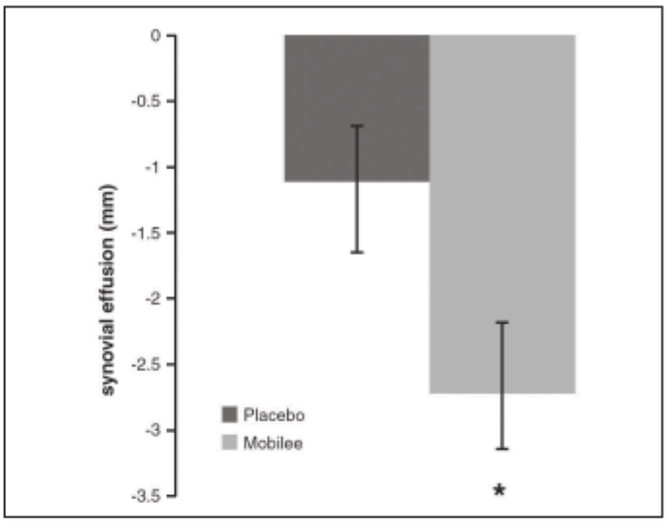

Рисунок 4: Ультразвуковое исследование коленного сустава проводилось после трехмесячного лечения препаратом Мобили или плацебо. Показатель синовиального выпота по сравнению с группой плацебо (среднее значение ± SD, *p < 0,05) (19).

Обсуждение

Гетерогенность препаратов ГК

ГК представляет собой высокомолекулярный (MW) полисахарид со средней массой от нескольких сотен до нескольких миллионов дальтон (26). ГК присутствует в каждой соединительной ткани и органе позвоночных животных. , в частности, обнаружен с самой высокой концентрацией в синовиальной жидкости (26,27). ГК используется в клиническом лечении остеоартрита (ОА), в основном в двух формах: внутрисуставные инъекции и пероральное введение.

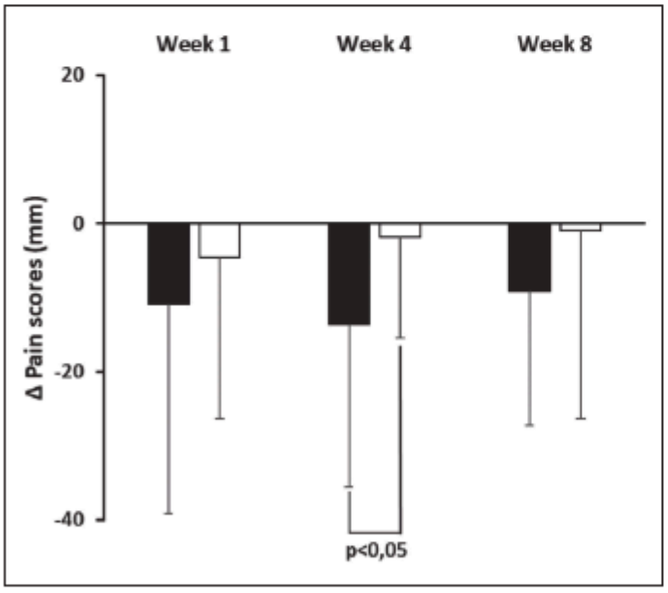

Рисунок 3: Изменения по сравнению с исходным уровнем показателей боли (ВАШ) для доминирующей стопы в группах тестирования и плацебо в течение 12-недельного вмешательства. Тестируемая группа (закрытая полоса) (n=19) и группа плацебо (открытая полоса) (n=19), среднее значение ± стандартное отклонение (адаптировано с 15).

При лечении полости рта наблюдается высокая гетерогенность состава используемых препаратов, различающихся содержанием присутствующих полисахаридов, дозами и добавлением других активных компонентов.

В клинических испытаниях, рассмотренных в настоящем обзоре, по- форму ляции ПО с MW в диапазоне от 900 КДА до 2,5 - 2,8 млн. Дальтон были использованы, с молекулами МВт около 900 КДА, который был в основном принят (Таблица 2). ГК не всасывается в организм в виде высокомолекулярного полимера с высокой массой после приема внутрь. В 2016 году Кимура и др. показано, что вводимая перорально ГК разлагается кишечными бактериями до олигосахаридов, всасывается в толстом кишечнике и впоследствии распределяется в организме (28). Эксперименты на модели эпителия кишечника клетки показали, что ГК редко адсорбируется при MW>7 ×104, а адсорбция выше при MW<5×103 кДа (29). У крыс и собак Balogh et al. сообщалось, что 99 меченных мтехнецием ГК в концентрации 1 × 106 накапливались в тканях, таких как суставы, через четыре часа после перорального введения (30). Дозу пероральных га приготов- ний в диапазоне от 20 до 120 мг в день с разных результатов в клинических условиях у пациентов (Таблица 2). Наконец, многие пищевые добавки, содержащие ГК

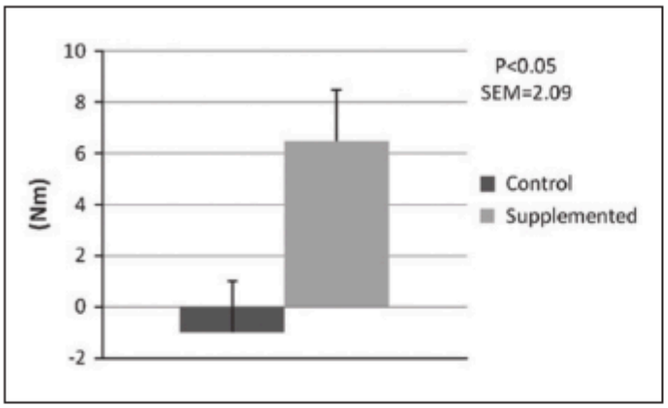

Рисунок 5: Изокинетический тест силы колена. Увеличение максимального пикового крутящего момента по сравнению с исходными значениями (Нм) для разгибания колена при 240°/с. (18).

обогащены другими компонентами, такими как коллаген, другие полисахариды, такие как глюкозаминсульфат и хондроитинсульфат, или витаминами, но соединений слишком много, чтобы анализировать их здесь, и в центре внимания этой работы остается компонент ГК.

Объективные меры для определения эффективных результатов

На сегодняшний день подавляющее большинство исследований, которые можно найти в литературе, использовали субъективные показатели для определения конечной эффективности лечения ГК. Как показано в таблице 3, наиболее часто используемой субъективной мерой является ВАШ (визуальная аналоговая шкала) (13-15, 21-24). VAS - это шкала психометрических реакций, с помощью которой добровольцы могут указать позицию вдоль непрерывной линии между двумя пунктами. конечные точки.

Наряду с VAS также широко используются WOMAC (исследование остеоартрита в университетах Западного Онтарио и Макмастера-dex) и SF-36v2 (краткая форма (36) обследования состояния здоровья V2) (таблица 3). WOMAC и SF-36v2 - это два стандартизированных вопросника, используемых медицинскими работниками для оценки состояния пациентов с остеоартритом.

Интересно, что в небольшом количестве исследований, проведенных компанией Bioi- berica в Испании, были предприняты попытки улучшить оценку воздействия ГК на остеоартрит коленного сустава с помощью некоторых объективных показателей, таких как ультразвуковое исследование и изокинетический намометр (13,18-20). В частности, ультразвуковое исследование имеет ряд преимуществ: оно позволяет получать изображения в режиме реального времени, оно безопасно и относительно дешево. Более того, некоторые клинические исследования выявили связь между показателями ультразвукового исследования и показателями ВАШ, индексом WOMAC и болью в медиальном колене (31,32). Тем не менее, ультразвуковая диагностика имеет некоторые недостатки: стандартные системы подсчета очков не были широко изучены (33), и она в значительной степени зависит от навыков оператора.

Изокинетический динамометр представляет собой довольно соответствии с переданным метод: он требует Biodex системы (Biodex медицинских систем, Нью-Йорк, США) с пятью repeti- ний на два угловых скоростей (180°/С и 240°/с). Испытуемые принимают сидячее положение с согнутыми бедрами на 90° и измеряют максимальную рабочую нагрузку (Дж), максимальный пиковый крутящий момент (Нм) и мощность (Вт) при 180°/ с и 240°/ с .

Таблица 2: Состав продуктов, включенных в список

Продукт	Состав	Ссылки
Hyabest	ГА при 240 мг (MBT 900 кДа) MF	(12,17)
Kojun	Смесь ГК с экстрактами прополиса, витаминами и	(14)
Kojun Premium	т.д. в дозе 1800 мг (ГК 27 мг) CCE Смесь ГК в дозе 4800	(15,16)
Гиал-Джойнт	мг (ГК 72 мг) CCE Смесь ГК (ГК 25,2 мг) CCE	(23)
Мобильный	Смесь ГК с коллагеном и другими	(11)
Оральный Диск	полисахаридами (ГК 48 мг; MW 1000 кДа) CCE Mobilee 80 мг (ГК	(13,18-20)
Микробиологический ферментат	48-60 мг) CCE Смесь ГК с GAGs в дозе 80 мг (ГК	(21)
Сиалокс 300 плюс	56 мг) CCE ГК 45 мл (MW 2,5 - 2,8 млн. Дальтон)	(22)
Иалорал 1500	MF ГК 300 мг, экстракт босвеллии зубчатой 100	(24)
	мг, АКБА 10 мг MF ГК, CS, кератиновый матрикс,	
	марганец и пиперин (ГК 120 мг) MF	(25)

CCE = экстракт куриного гребня

MF = микробиологическая ферментация

Исследования, в которых использовалась эта методика, показали контрастные и скромные положительные результаты в группах, получавших ГК, по сравнению с контрольными группами. Это может быть связано с тем фактом, что у пациентов с ОА избыток синовиальной жидкости может вызывать боль и, следовательно, препятствовать изокинетической оценке мышечной силы.

Заключение

ОА коленного сустава является распространенной проблемой среди населения, и число пациентов, страдающих этим заболеванием, растет. Использование пероральных препаратов ГК в настоящее время широко распространено из-за их безопасности и относительной низкой стоимости. Различные клинические исследования показали, что умеренное эф- эффективность пероральных га лечения для уменьшения боли и IM- доказывая колено функции, без побочных эффектов.

Однако на текущую литературу по данному вопросу влияет ряд ограничений: различные конечные точки эффективности, дозы ГК от 25 до 300 мг и смеси с другими компонентами, молекулярные массы от 900 кДа до 2,8 МиллионДа. Кроме того, качество результатов тоже повторно , подготовленное в целом низкий размер выборки групп и короткой продолжительности терапии. Европейское общество клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартроза thritis (ESCEO) рекомендует длительную фоновую терапию продолжительностью в несколько месяцев, но только в одном из рассмотренных исследований лечение ГК продлевается более чем на 6 месяцев (17).

Наконец, в большинстве этих исследований использовались дополнительные объективные показатели, такие как шкалы VAS и WOMAC, для оценки эффективности пероральной ГК. Объективные показатели для определения эффективных результатов, редко используется в Ана- лизированных клиническим испытаниям (4 из 15 исследований) и получил скромные и противоречивые результаты. В частности, эти методы не смогли непосредственно количественно оценить качество жизни пациента.

В проанализированных испытаниях диапазон движений (ROM) коленного сустава, измеренный с помощью гониометра, никогда не использовался в качестве конечной точки. Хотя это не считается лучшим методом оценки инвалидности пациентов при тяжелом ОА (34), это простое и объективное измерение остается часто используемым инструментом в повседневной практике ортопедов, и его можно легко соотнести с конкретными шкалами, такими как VAS и WOMAC, для улучшения оценки состояния пациента.

В заключение, текущие клинические данные о пероральных препаратах ГК для лечения ОА коленного сустава легкой и умеренной степени тяжести являются многообещающими и соответствуют рекомендациям ESCEO по использованию SYSADOA. Однако для подтверждения этих данных необходимы более качественные исследования с большим объемом выборки и длительным лечением (более 6 месяцев) пероральными препаратами . Более того, необходима дальнейшая работа по стандартизации перорального применения ГК в составах и дозах и для оценки клинических результатов с помощью объективных показателей.

Финансирование:

Эта работа была полностью профинансирована Opera CRO, Тимишоара (Румыния).

Список литературы

1. Уоллес И.Дж., Уортингтон С., Фелсон Д.Т., Юрмейн Р.Д., Рен К.Т., Майянен Х. и др. Распространенность остеоартрита коленного сустава удвоилась с середины 20 века. Протокол Natl Academy Sci США, 2017; 114:9332-6. doi: 10.1073/pnas.1703856114.
2. Беллами Н., Кэмпбелл Дж., Уэлч В., Джи Т.Л., Борн Р., Уэллс Г.А. Вискосупплементация для лечения остеоартрита коленного сустава. Система базы данных Cochrane. Rev., John Wiley & Sons, Ltd; 2006. doi: 10.1002/14651858.CD005321.pub2. 3.
Листрат В., Айрал Х, Патарнелло Ф., Бонварле Дж.П., Симонне Дж.,

Таблица 3. Основные конечные точки, измеренные во включенных статьях, Конечная точка ВАШ 7 WOMAC / JKOM 5 SF-36v2 3 Изокинетический динамометр 3 Ультразвуковое исследование 2 Другое 4

Количество статей	% от общего количества статей	Ссылки
47		(13-15,21-24)
33		(11,12,17,21,25)
20		(11,18,19)
20		(18-20)
13		(13,19)
27		(14,16,18,24)

Амор Б. и др. Артроскопическая оценка потенциальной модифицирующей структуру активности гиалуронана (Hyalgan) при остеоартрите коленного сустава. Хрящевой остеоартрит 1997; 5:153-60.

4. Фриззьеро Л., Говони Э., Баккини П. Внутрисуставная гиалуронкароновая кислота в лечении остеоартрита коленного сустава: клинико-морфологическое исследование. Clin Exp Rheumatol 1998;16:441-9.

5. Pasquali Ronchetti I, Guerra D, Taparelli F, Boraldi F, Bergамини Дж., Мори Дж. и др. Морфологический анализ биоптатов синовиальной оболочки коленного сустава из рандомизированного контролируемого клинического исследования, сравнивающего эффекты гиалуроната натрия (Гиалган) и метилпреднизолона ацетата (Депомедрол) при остеоартрите. Rheumatol Oxf на английском языке 2001; 40: 158-69.

6. Джабб Р.В., Пива С., Бейнат Л., Дакре Дж., Гишен П. Одингодичное рандомизированное плацебо- (физиологический раствор) контролируемое клиническое исследование гиалуроната натрия (Гиалган) с концентрацией 500-730 кДа при радиоваскулярных изменениях при остеоартрите коленного сустава. Международная клиническая практика 2003; 57:467-74.

7. Кутоло М., Беренбаум Ф., Хохберг М., Пунци Л., Регинster J-Y. Комментарий к последним терапевтическим рекомендациям по лечению остеоартрита. Семин, Ревматический артрит, 2015; 44:611-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.12.003.

8. Брюйер О., Купер К., Пеллетье Ж.-П., Бранко Дж., Луиза Брэнди М., Гильмен Ф. и др. Рекомендация по алгоритму для лечения остеоартрита коленного сустава в Европе и на международном уровне: отчет целевой группы Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO). Семин Ревматоидный артрит 2014;44:253-63. doi: 10.1016/дж.семартрит.2014.05.014.

9. О.Э. М., Таширо Т., Йошида Х., Нисияма Х., Масуда Ю., Маруяма К. и др. Гиалуроновая кислота для приема внутрь снимает боль в колене: обзор. Nutr J 2015; 15. doi: 10.1186/s12937-016-0128-2. 10. Сансоне В., Консонни О., Майорано Э. Нутрицевтики и хондропротекторные средства для лечения остеоартрита: описательный обзор. Спорный ресурс в лечении остеоартрита. -Vitro 2014;63:64.

11. Кальман Д.С., Хаймер М., Вальдеон А., Шварц Х., Шелдон Е. Влияние натурального экстракта куриных гребешков с высоким содержанием гиалуроновой кислоты (Hyal-Joint®) на облегчение боли и качество жизни пациентов с остеоартрозом коленного сустава: пилотное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Nutr J 2008;7. doi: 10.1186/ 1475-2891-7-3.

12. Сато Т., Ивасо Х. Исследование эффективности гиалуроновой кислоты (Hyabest®(J)) в лечении остеоартрита коленного сустава у пациентов в Соединенных Штатах. J Новый Рем Клин 2009;58:249-256.

13. Моллер И., Мартинес-Пуч Д., Четрит С. LB012 УСТНАЯ РЕКЛАМА-ПРИМЕНЕНИЕ НАТУРАЛЬНОГО ЭКСТРАКТА, БОГАТОГО ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОА КОЛЕННОГО СУСТАВА С СИНОВИТОМ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. Клинический диетолог, 2009;4:171- 172.

14. Нагаока I, Набэсима К., Мураками С., Ямамото Т., Ватанабэ К., Томонага А. и др. Оценка влияния дополнительной диеты, содержащей экстракт куриных гребешков, на симптомы и метаболизм хряща у пациентов с заболеваниями коленного сустава остеоартрит. Exp Ther Med 2010;1:817-27. doi: 10.3892/ etm.2010.114. 15. Есимура М., Аоба Ю., Найто К., Ватари Т., Мураками С., Есимура К. и др. Влияние добавки, содержащей экстракт куриного гребня, на уменьшение субклинических болей в суставах у футболистов университетского уровня . Exp Ther Med 2012;3:457-62. doi: 10.3892/ etm.2011.431. 16. Есимура М., Аоба Ю., Ватари Т., Момомура Р., Ватанабэ К., Томонага А. и др. Оценка влияния добавки, содержащей экстракт куриного гребня, на метаболизм хрящей и костей у спортсменов. Опыт 2012; 4:577-80. doi: 10.3892/ etm.2012.646. 17. Таширо Т., Сейно С., Сато Т., Мацуока Р., Масуда Ю., Фукуи N. Пероральный прием полимерной гиалуроновой кислоты устраняет симптомы остеоартрита коленного сустава: двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в течение 12-месячного периода. Sci World J 2012; 2012: 1-8. doi:10.1100/2012/167928.

18. Мартинес-Пуч Д., Меллер И., Фернандес С., Четрит С. Ф.-эффективность перорального приема йогурта с добавлением препарата, содержащего гиалуроновую кислоту (MobileeTM), у взрослых с легким дискомфортом в суставах: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое интервенционное исследование. Медитер Дж. Нутряной метаболизм 2013; 6:63-8. doi: 10.1007/s12349-012-0108- 9.

19. Санчес Дж., Бонет Мл., Кейер Дж., ван Шотхорст Э.М., Меллер I, Четрит С и др. Транскриптомика клеток крови как источник потенциальных биомаркеров улучшения здоровья суставов: эффекты перорального приема экстракта петушиных гребней, богатого гиалуроновой кислотой. Genes Nutr 2014;9. doi: 10.1007/s12263-014- 0417-3.

20. Solà R, Valls R-M, Martorell I, Giralt M, Pedret A, Talтавулл Н. и др. Нежирный йогурт с добавлением экстракта петушиного гребня влияет на функцию суставов у взрослых с легкой болью в колене: Рандомизированное двойное слепое параллельное lel плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности. Пищевая функция 2015; 6:3531-9. doi: 10.1039/C5FO00321K.

21. Нельсон Ф.Р., Звирбулис Р.А., Зонка Б., Ли КВ, Тернер С.М., Пасирб М. и др. Воздействие перорального препарата, содержащего гиалуроновую кислоту (Oralvisc®), на пациентов с остеоартрозом коленного сустава с ожирением определялось по результатам анализа боли, функции, брадикинина, лептина, воспалительных цитокинов и содержания тяжелой воды. Rheu- matol Int 2015;35:43-52. doi: 10.1007/s00296-014-3047- 6.

22. Дженсен Г.С., Аттридж В.Л., Леннингер М.Р., Бенсон К. Ф. Устный Прием жидкой высокомолекулярной гиалуронаны ассоциируется с облегчением хронической боли и сокращением использования обезболивающих препаратов: результаты рандомизированного двойного слепого пилотного исследования, контролируемого плацебо. J Med Food 2015;18:95- 101. doi: 10.1089/jmf.2013.0174.

23. Такамизава Н., Шиоя Н., Нагаока Х., Учино Т. Эффекты и безопасность пищевой добавки, содержащей гиалуроновую кислоту, полученную из куриных гребешков, при болях в коленях, скованности и дискомфорте - рандомизированное двойное слепое плацебо- контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах. Jpn Pharmacol 2016;44:207-17. 24. Ricci M, Micheloni GM, Berti M, Perusi F, Sambugaro E,

Vecchini E, et al. Клиническое сравнение перорального введения и вискозаправки гиалуроновой кислотой (ГК) на ранних стадиях остеоартрита коленного сустава. Хирургия опорно-двигательного аппарата, 2017; 101:45-9. doi: 10.1007/s12306-016-0428- x.

25. Галлуччо Ф., Барскова Т., Цериник М. Краткосрочный эффект о комбинации гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата и кератинового матрикса при раннем симптоматическом остеоартрозе коленного сустава . Eur J Ревматол 2015;2:106-8. doi: 10.5152/eur- Ревматол.2015.0019.

26. Фрейзер Дж., Лоран Т.К., Лоран Уб. Гиалуроновая кислота: ее природа-, распределение, функции и оборот. Дж Интерн Мед 1997;242:27-33. 27. Балаш Е. А., Уотсон Д Дафф если, Роземан С. гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости. I. Молекулярные параметры гиалуроновой кислоты в жидкостях человека в норме и при артрите. Ревматоидный артрит 1967; 10:357-76.

28. Кимура М., Маэсима Т., Кубота Т., Курихара Х., Масуда Ю., Nomura Y. Абсорбция гиалуроновой кислоты, вводимой перорально. J Med Food 2016;19:1172-9. doi: 10.1089/jmf.2016.3725.

29. Хисада Н., Сацу Х., Мори А., Тоцука М., Камей Дж., Нозава Т. и др. Низкомолекулярный гиалуронан проникает через монослои клеток Caco-2 кишечника человека по параклеточному пути. Biosci Biotechnol Biochem 2008;72:1111-4. doi: 10.1271/bbb.70748.

30. Балог Л., Поляк А., Мате Д., Кирали Р., Турочи Дж., Терез М. и др. Поглощение, усвоение и тканевого сродства с высоким молекулярным весом, гиалуроновая кислота при пероральном применении у крыс и собак. J Agric Food Chem 2008; 56:10582-93. doi: 10.1021/jf8017029. и др. Боль у пациентов с одинаковыми

31. Ву Пи-Т, Шао Си-Джей, Ву К-К, Ву Т-К, Черн Т-К, Куо Л-К, рентгенологическими степенями ос- теоартрита в обоих коленях: значение ультразвукового исследования по шкале Грея. Остеоартрит хряща 2012;20:1507-13. doi: 10.1016/j. joca.2012.08.021. 32. Сербан О., Пороян М., Деак М., Козма Ф., Соломон С, Lenghel м, и соавт. Боль в двусторонний артроз коленного сустава - кор- отношения между клинического осмотра, рентгенологических, и UL- trasonographical выводы. Медицинское ультразвуковое исследование 2016;18:318-25.

33. Hartung W, Kellner H, Strunk J, Sattler H, Schmidt WA, Ehrenstein B, et al. Разработка и оценка нового ультразвукового исследования крупных суставов при ревматоидном артрите: Один год опыта повседневной клинической практики: Стандартизированный ультразвуковой анализ крупных суставов. Решение по лечению артрита 2012;64:675-82. doi: 10.1002/ acr.21574.

34. Уайлд В, Ленгерран Э., Брантон Л., Дьепп П., Губер-Ман-Хилл Р., Манн С. и др. Помогает ли измерение диапазона движений тазобедренного и коленного суставов оценить инвалидность у людей, перенесших эндопротезирование сустава? Orthop Traumatol Surg Res 2014;100:187-90. doi: 10.1016/j. otsr.2013.09.016. 35. Мохер Д., Либерати А., Тецлафф Дж., Альтман Д.Г. Предпочтительный ответ- перенос материалов для систематических обзоров и метаанализов: Заявление PRISMA. PLoS Med 2009; 6: 6.

Корреспонденция:
Симона Гуаданья
Opera Contract Research
Organization Srl, Тимишоара, Румыния Тел.:
+39 3511251844 Электронная
почта: guadagna@operacro.com