



УДК: 616.72-007.2-08:615.27

DOI: 10.51309/2411-6858-2021-20-1-80-96

ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ ВЕЛИКИХ СУГЛОБІВ

Калашніков О. В., Сулима О.М., Осадчук Т.І., Калашніков А. В.,
Заєць В.Б., Нізалов Т. В., Козак Р.А., Черняк П.С.

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ, Україна

HYALURONIC ACID PREPARATIONS IN BIG JOINT OSTEOARTHRITIS MANAGEMENT

Kalashnikov O. V., Sulyma O. M., Osadchuk T. I., Kalashnikov A. V.,
Zayets V. B., Nizalov T. V., Kozak R. A., Cherniak P. S.

SI "The Institute of Traumatology and Orthopedics
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Резюме. Авторами статті проаналізований досвід вітчизняних та зарубіжних спеціалістів з ефективності використання препаратів ГК в лікуванні остеоартрозу великих суглобів. **Мета дослідження.** Провести аналіз джерел літератури з метою визначення ефективності використання препаратів ГК в лікуванні остеоартрозу великих суглобів. **Матеріали і методи.** Статті в профільних наукових журналах та збірках, інтернет ресурс **Результати.** Проведений аналіз літературних джерел визначив важливу роль ГК в живленні та функціонуванні суглобового хряща. Дослідники схиляються до думки, що ідеальний препарат ГК повинен бути максимально приближеним до фізіологічної ГК синовіальної рідини суглоба. Цим параметрам повністю відповідає розроблений препарат Артро-Пач. **Висновки.** Застосування сучасних ін'єкційних препаратів ГК доцільно використовувати при 1-3 стадії ОА. Протизапальний ефект препаратів ГК обумовлює можливість зменшення дози і часу прийому нестероїдних протизапальних засобів і як наслідок - зниження ризику розвитку багатьох несприятливих побічних ефектів НПЗЗ. Високий рівень безпеки препаратів ГК, відсутність серйозних побічних ефектів при їх тривалому застосуванні обумовлюють їх широке використання в клінічній практиці сучасних ортопедів

Ключові слова: остеоартроз великих суглобів, лікування, препарати гіалуринової кислоти, ефективність

Остеоартроз (ОА) відноситься до числа найбільш поширених захворювань опорно-рухового апарату. Частота остеоартрозу в популяції складає 6,43 % і корелює з віком, досягаючи 13,9 % у осіб старше 45 років [1, 2] і 97 % у осіб старше 60 років [3]. Ця патологія суглобів є основною причиною виникнення больового синдрому, контрактур та вторинних синовітів, а тимчасова та постійна непрацездатність при ній виросла в 3–5 разів [4].

Osteoarthritis (OA) is one of the most spread musculoskeletal disorders. Its frequency among the population reaches 6.43% and correlates with the age, achieving 13.9% in patients after 45 years old [1,2], and 97% - in those after 60 [3]. This joint pathology is the main background of the pain syndrome, contractures, and secondary synovites, and causes the raise in temporarily and constant inability to work in 3-5 times [4].

За даними поліклінічного відділення ДУ “Інститут травматології та ортопедії НАМН України” кожний третій дорослий відвідувач – це хворий на ОА [5]. Якщо раніше дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів зустрічалися у літніх осіб, то зараз приблизно 30 % хворих ледь минули 40-річний рубіж [6]. Близько 12 % дорослого населення США і Європи страждають на остеоартроз великих суглобів [7]. За прогнозам J.M. Hootman із співавторами, до 2030 року в США очікується збільшення кількості діагностованого остеоартрозу до 67 мільйонів порівняно з 47,8 мільйонами в 2005 р. [8]. В Україні поширеність захворюваності на остеоартроз складає майже 500 осіб на 100 тисяч населення [9]. Усе це свідчить про високу медичну та соціальну значимість ОА як проблеми, що призводить до значних економічних витрат. Тому обґрунтування підходів до лікування хворих на ОА залишається на сьогоднішній день актуальним питанням сучасної ортопедії.

ОА розуміється як клінічний синдром, який об'єднує гетерогенну групу захворювань різної етіології, але з подібними біологічними, морфологічними і клінічними проявами і кінцевим результатом, в основі яких лежить ураження всіх компонентів суглоба, в першу чергу – хряща, а також субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули і періартикулярних м'язів [10]. ОА належить до багатofакторних захворювань суглобів. Серед факторів ризику значне місце займають травми, запальні процеси та дисплазії кісткової та хрящової тканин, в 26 % випадків причини виникнення дегенеративно-дистрофічного процесу є невідзначеними [11, 12, 13]. В першу чергу при розвитку ОА страждає суглобовий хрящ, тому дозвольте зупинитися на даних гістології, щодо його будови та розвитку патологічного процесу при остеоартрозі.

Відомо що **хрящ** – це різновид сполучної тканини, який складається з **клітин** та великої кількості гідрофільного **міжклітинного аморфного матриксу**.

According to the records of the polyclinic department at the SI “The Institute of Traumatology and Orthopedics, NAMS of Ukraine”, one out of three adult visitors suffer from OA [5]. In the past, degenerative-dystrophic diseases of joints were typical of older people, but nowadays approximately 30% of the patients are hardly after 40 [6]. About 12% of the adult population in the USA and Europe have big joints osteoarthritis [7]. According to J.M. Hootman et al., by the year 2030, the USA expects the amount of diagnosed osteoarthritis to rise to 67 million of cases, compared to 47.8 mln in 2005 [8]. In Ukraine, the spread of osteoarthritis equals almost 500 persons out of each 100 thousand of population [9]. The mentioned above approves high medical and social essence of OA as a problem, leading to significant economic loss. Appropriately grounded approach to OA management remains topical for current orthopedics.

OA is explained as a clinical syndrome, a totality of a heterogenic group of diseases with different etiology, but similar biologic, morphologic, and clinical expression, as well as final result, lying on the damage to all components of a joint: starting from the cartilage, it then extends to the subchondral bone, synovial membranes, ligaments, capsule, and periarticular muscles [10]. OA relates to multifactor diseases. Among the risk factors, large place belongs to traumas, inflammation processes, bone and cartilage dysplasia, and in 26% of cases, the backgrounds of degenerative-dystrophic processes remain undetermined [11, 12, 13]. Within the AO development, joint cartilage is the first to suffer. We'd like to detail its structure and the pathology development in osteoarthritis.

The cartilage is known as a kind of connective tissue, comprising of the cells and a lot of hydrophilic intercellular amorphous matrix.



Саме за рахунок великої кількості міжклітинного матриксу хрящ відрізняється високим рівнем пружності та опороздатності. **Розділяють гіаліновий** (суглобовий), **еластичний** (представлений в вушній раковині, деяких хрящах гортані) та **волокнистий** (міжхребцевих дисках, місцях кріплення сухожилків) види хрящів. Суглобовий (гіаліновий) хрящ немає власного кровопостачання. Трофіка відбувається за рахунок субхондральної кістки (вона кровопостачається) та синовіальної рідини, шляхом дифузії [14].

Хрящ на 70-80 % складається з води, органічні сполуки складають 10-15% та солі – 4-7%. Клітинний склад хряща представлений хондробластами, хондроцитами та хондрокластами. Міжклітинний матрикс представлений **колагеном та протеогліканами**, які синтезуються хондробластами та хондроцитами. **Протеоглікан** – речовина, яка утримує волокна колагену у зібраному (структурованому) стані, укріплює їх. Протеоглікани складаються з **білкової частини та глюкозамінгліканів** (ГАГ). ГАГ підрозділяється на 7 типів, основними з них є з **гіалуронова кислоти** (ГК) та **хондроїтин сульфат** [14, 15].

В залежності від структурності, оформленості та направленості колагенових волокон (укріплених протеогліканами) проявляються властивості хряща: в гіаліновому та волокнистому хрящах – колагенові волокна чітко структуровані, міцно укріплені протеогліканами, в еластичному хрящі – колагенові волокна розташовані хаотично, у вигляді сітки. Функція суглобу напряму залежить від кількості в його структурі ГК: чим більше гіалуронової кислоти → тим більше протеогліканів → тим міцніший «каркас» хряща → тим краще він проявляє свої пружні властивості та не руйнується; чим менше ГК → тим менше води та протеогліканів → виникає крихкість та розволокнення колагену → деформація та руйнування при

Thanks to this amount of intercellular matrix, the cartilage is specific with its high resilience and weight-bearing capacity. Among the types of cartilage, distinguished are hyaline (articular), elastic (represented in an ear auricle), and fibrous cartilage (forming intervertebral disks, ligament attaching points). The articular (hyaline) cartilage has no own blood supply. Its trophic occurs at the account of the subchondral bone (with blood supply) and synovial fluid, by the way of diffusion [14].

The cartilage consists of 70-80% of water, 10-15% of organic compounds, and 4-7% of salts. Its cellular composition includes chondroblasts, chondrocytes, and chondroclasts. The intercellular matrix comprises collagen and proteoglycans, the products of chondroblasts and chondrocytes. Proteoglycans are the substances holding collagen fibers in the collected (structured) conditions, enforces them. Proteoglycans consist of a protein component and glycosaminoglycans (GAG). GAG are subdivided into 7 types. Among them, basic are hyaluronic acid (HA) and chondroitin sulphate [14, 15].

The features of the cartilage get expressed depending on the extent of the collagen fibers structure, shape, and direction (enforced with proteoglycans): collagen fibers in hyaline and fibrous cartilage and well-structured, strongly enforced with proteoglycans, while the fibers of the elastic cartilage are placed chaotically, reminding a net. The function of a joint depends directly on the quantity of HA in its structure: as much hyaluronic acid does it contain, → as more proteoglycans, → as stronger is the cartilage 'framework', → as better are its elasticity and resistance; as less HA is there, → as less water and proteoglycans, → fragility and separation of collagen fibers → destruction upon loading. The lack of the weight-bearing capacity of the cartilage

навантаженні. При втраті опороздатності хряща – збільшується навантаження на кістку, та виникає остеосклероз замикаючої пластини, що також порушує мікроциркуляцію та погіршує трофіку хряща [15, 16].

Синовіальна рідина – це в'язко-еластична рідина, що містить у складі: електроліти, полісахариди, **гіалуронову кислоту**, заповнює порожнину суглобів та виконує наступні функції: внутрішньосуглобова лубрикація (попереджає тертя суглобових поверхонь і їх зношування); підвищує рухливість суглобу; забезпечує живлення суглобового хряща; являється додатковим амортизатором. Синовіальна рідина продукується синовіальною оболонкою суглоба і заповнює його порожнину. У нормі прозора або злегка жовтувата. При низькому навантаженні на суглоб – всмоктується в пори хрящової тканини, при збільшенні тиску – витискається з пор і забезпечує змащування. Саме тому ковзання суглобового хряща при значних фізичних навантаженнях відбувається майже без тертя [15, 16].

Гіалуронова кислота є високомолекулярною природною сполукою, зформованою з дисахаридів, що містять 1,4-глюкуронові кислоти і 1,3-N-ацетилглюкозамин.

Загальноприйнятою є думка про важливу роль ГК в структурі та функції суглобового хряща та синовіальної рідини суглоба. Вплив на функцію хондроцитів відбувається за рахунок взаємодії з CD44-клітинним рецептором; це взаємодія інгібує деградацію протеогліканів, апоптоз хондроцитів, а також утворення матричних металопротеїназ. В результаті ГК перешкоджає руйнуванню хряща і сприяє регенерації хондроцитів [17].

При субхондральному остеосклерозі (прояви OA II+ ст) втрачається кровопостачання хряща з боку кістки, що порушує його трофіку. Без трофіки хрящ втрачає здатність синтезувати ГК, втрачає щільність (ГК в складі протеогліканів вже не фіксує колагенові волокна, як наслідок

causes the increase of the load on the bone and osteosclerosis of the closing plate; this distorts microcirculation and harms the trophic of the cartilage [15, 16].

Synovial fluid is the viscous-elastic liquid, containing electrolytes, polysaccharides, **hyaluronic acid**, fills the joint cavity and fulfills the following functions: promotes joint's mobility; ensures nutrition to the joint cartilage; provides an additional amortization. Synovial fluid is a product of a joint's synovial membrane, and fills its cavity. In normal conditions it is transparent or slightly yellowish. If the load is low, the liquid is absorbed through pores of the cartilage, but when the load increases – it is pressed out and ensures lubrication. That's why upon significant physical loadings, articular cartilage slides without almost any friction [15, 16].

Hyaluronic acid is a high-molecular natural compound, comprising of polysaccharides, that contain 1,4-glucuronic acids and 1.3-N-acetylglucosamine.

Generally accepted is the opinion about the essential role of HA for structure and function of articular cartilage and synovial fluid. The function of chondrocytes is driven by the interaction with CD44-cellular receptor; this interaction inhibits the proteoglycans degradation, chondrocytes apoptosis, and matrix metalloproteinases formation. Consequently, the HA prevents destruction of the cartilage and promotes regeneration of chondrocytes [17].

During the subchondral osteosclerosis (expressions of OA, stage 2+), the blood supply to cartilage from bone impairs, harming its trophic. Without the trophic, the cartilage loses its ability to produce HA, its density decreases (because HA as a component of proteoglycans doesn't enforce collagen fibers and they arrange chaotically); the process of distraction of the cartilage under the loads starts. When the synovial



останні розташовуються в хаотичному порядку) та починає руйнуватись від навантажень. При відсутності достатньої кількості ГК в синовіальній рідині, втрачається лубрикація, хрящ руйнує один одного своєю нерівною, шероховатою поверхнею. Це призводить до запалення, де включається вже синовіальна оболонка, єдине джерело ГК в такій патологічній ситуації. Як наслідок, синовіальна рідина стає більш рідкою та бідною ГК, з запальними цитокінами, які продовжують деструкцію хряща. Для відновлення фізіологічної роботи суглоба необхідно введення екзогенної ГК [16, 17].

Починаючи з 1974 р, коли J.G. Peyron і E.A. Balazs [18] вперше запропонували використовувати внутрішньосуглобове введення екзогенної ГК, на її застосування в клінічній практиці поклалися великі надії, причому основний акцент робився на здатність ГК відновлювати втрачені реологічні властивості синовіальної рідини [18, 19]. Доцільність та клінічна ефективність використання препаратів ГК залишаються предметом дискусій. Огляди опублікованих оригінальних клінічних досліджень і мета аналізів призводять співтовариство ортопедів до суперечливих висновків, аж до того що ефективність гіалуронатів, як класу ставиться під сумнів [20]. Так, з аналізу 10 актуальних клінічних рекомендацій по неоперативному лікуванню гонартроза 30 % фахівців не рекомендують застосування препаратів ГК (AAOS, NICE), 30% – рекомендують використовувати їх за вузькими показами (EULAR, ACR), а 40% - чітких рекомендацій не дають (OARSI) [21]. Зокрема, обговорюється метааналіз, який показує ефективність всього на рівні 0,34 (0,22-0,46), проте підкуповує тривалість позитивної дії протягом 6 міс [22], що робить можливість використання даного виду терапії надзвичайно перспективною. Значний ефект, за даними різних авторів, визначається між 5-й і 13-й тижнями після введення, але клінічне поліпшення визначається також через 14-26 тижнів, а у деяких пацієнтів і довше [23].

fluid lacks of appropriate amount of HA, the lubrication disappears; one cartilage ruins the other one with its uneven, harsh surface. This process leads to inflammation, involving the synovial membrane, the only source of the HA in this severe situation. Consequently, the synovial fluid becomes more liquid and poor in HA, with inflammatory cytokines, proceeding with the destruction of the cartilage. Recovery of the joint's physiological function requires adding as external HA [16, 17].

Since 1974, when J.G. Peyron і E.A. Balazs [18] were the first to propose an intraarticular injection of exogenous HA, clinical practice hope strongly thereon, emphasizing the ability of HA to restore the lost rheological features of the synovial fluid [18, 19]. Although, the expediency and clinical efficiency of HA preparations still remains under discussion. Reviews of published original clinical studies and meta-analyses brings orthopedic surgeons to ambiguous conclusions, event to doubts in the efficiency of hyaluronates as a class [20]. Thus, the analysis of 10 current clinical recommendations on non-surgical gonarthrosis management, 30% of the experts do not recommend HA preparations (AAOS, NICE), 30% recommend to use it with fairly narrow indications (EULAR, ACR), and 40% abstained from clear recommendations (OARSI) [21]. Amongst others, discussed is a meta-analysis, demonstrating the efficiency on the level of 0.34 (0.22-0.46), but profitable is the six months' duration of positive effect [22], making this kind of therapy very perspective. According to different authors, the significant effect arises between the 5th and the 13th weeks after the administration, while clinical improvement is observed in 14-26 weeks, and even longer in certain patients [23].

Значимість проблеми ОА визначається тим, що істотна частина хворих даним захворюванням мають коморбідну патологію, до них відносяться серцево-судинні (ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність), цукровий діабет і ряд інших захворювань [24]. Всі вони сприяють зменшенню фізичної активності пацієнта і порушенню живлення хряща, а також запускають каскади прозапальних цитокінів [25]. У зв'язку з наявністю коморбідності виділено ряд субтипів ОА [26]. Відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства з вивчення ОА (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI) 2014 р вибір лікувальної тактики залежить не тільки від локалізації ураження, а й від наявності коморбідної патології [23, 27]. При наявності коморбідної патології, наявності болі, що не купується призначенням медикаментів або при наявності протипоказань для застосування анальгетиків слід розглядати питання про використання внутрішньосуглобового лікування, в тому числі з використанням препаратів гіалуронової кислоти [28]

Застосування препаратів гіалуронової кислоти забезпечує відстрочку потреби в ендопротезуванні суглоба [29, 30], вони надають анальгетичний ефект, подібний з таким у нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП) [31]; все це робить дану групу препаратів унікальною. На думку авторитетних експертів, найбільший ефект препаратів ГК відзначається при призначенні їх в ранній стадії ОА, але він присутній і в пізній стадії захворювання, коли неможливо провести хірургічне втручання [32].

Продовжується дискусія, щодо вибору препаратів ГК з низькомолекулярним (НМВ) чи високомолекулярним вмістом (ВМВ). Більшість дослідників схиляється до більш ефективного призначення

The matter of OA is so important, because the reasonable share of the patients with this disease have comorbid pathologies like cardiovascular disorders (ischemic heart disease, arterial hypertension, chronic cardiac insufficiency), diabetes mellitus, and some others [24]. All them reduce a patient's physical activity and impair nutrition of the cartilage, start the cascades of anti-inflammatory cytokines [25]. Due to this comorbidity, distinguishes were subtypes of OA [26]. According to the guidelines by the Osteoarthritis Research Society International, (OARSI), 2014, the choice of treatment tactics depends not only on localization of the lesion, but also on a comorbid pathology [23, 27]. If there is a comorbid pathology, pain unmanageable with analgesics, or contraindications against analgesic drugs, one should consider the matter of intra-articular treatment, including the use of the hyaluronic acid preparations [28].

The use of hyaluronic acid preparations postpones the joint's total arthroplasty [29, 30]. They have an analgesic effect, similar to the same of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) [31]; it makes this group of medicines unique. According to thought leaders, HA has the strongest effect, if applied on early stages of OA; although, it remains notable on later stages also, if surgical treatment is impossible [32].

Discussed remains the choice for HA preparations with low (LMC) molecular content compared to high (HMC). The majority of researchers consider HMC HA to be more efficient [33-37]. In clinical studies, C.P. Chen et al. [38] compared hylan G-F 20 with Hya-Joint (molecular weight 500–730 kDa) with a conclusion that after the use of HMC HA, the concentration of anti-inflammatory cytokines is higher. In meta-analysis, H. Zhao et al. [39] studied 20 researches involving 2024 patients.



препаратів ВМВ ГК. [33-37]. У клінічних дослідженнях С.Р. Chen і співавт. [38] порівнювали гілан G-F 20 з Нуа-Joint (молекулярна маса 500–730 кДа) і прийшли до висновку, що концентрація протизапальних цитокінів вище при використанні ВМВ-препарату ГК. У метааналізу Н. Zhao і співавт. [39] проаналізовано 20 досліджень, що включали 3034 пацієнта. Автори стверджують, що ВМК-ГК має перевагу в досягненні знеболюючої дії в перші два-три місяця від початку лікування, в віддалені строки результати терапії в групах з призначення ВМВ-ГК та НМВ-ГК не розрізнялися.

Сучасний препарат ГК для внутрішньо-суглобового введення повинен відповідати фізико-хімічним властивостям подібним до синовіальної ГК суглоба і таким чином забезпечувати якість, ефективність, безпеку та зручність його використання. Представником цієї групи лікарських засобів є препарат Artro-Patch (Артро-Патч), який представлений на ринку України фармацевтичною фірмою Юрія-фарм. Artro-Patch – це біологічно-інертний гель на основі стабілізованої гіалуронової кислоти, що призначений для внутрішньосуглобового введення з метою відновлення в'язко-еластичних властивостей синовіальної рідини при травматичних та дегенеративних ураженнях синовіальних суглобів, що проявляються больовим синдромом та/або зниженням мобільності. Фізико-хімічні властивості препарату Artro-Patch, які зумовлюють його ефективність представлені в табл.1.

The authors declare the HMC-NA has better anesthetic effect within the first two-three months after the treatment started. Long-terms results after the use of HMC and LMC NA were identic.

The modern NA preparation for intra-articular administration must have physical and chemical features identical to the same of a natural synovial fluid of the joint, so ensuring its quality, efficiency, and convenience. A representative of this group of pharmaceutic means is Artro-Patch, distributed on Ukrainian market by Yuriya Pharm pharmaceutic company. Artro-Patch in a biologically inactive gel based on the stabilized hyaluronic acid, designed for intraarticular administration to restore viscous-elastic properties of the synovial fluid in traumatic and degenerative joint disorders expressed by pain syndrome and/or restrained mobility. Physical-chemical features of Artro-Patch predetermining its efficiency are represented on table 1.

Таблиця 1. Фізико-хімічні властивості препарату Arthro-Patch, які забезпечують його ефективність

Фізико-хімічні вимоги до сучасного препарату ГК а властивості препарату Arthro-Patch	Фізіологічний ефект
1	2
Об'єм синовіальної рідини -3-3,5 мл Артро-Патч – 3 мл	Середній фізіологічний об'єм колінного суглоба 3 – 3,5мл. <i>(найчастіше ОА розвивається саме в колінному суглобі)</i> . <ul style="list-style-type: none">• Більше 3,5 мл призводить до розвитку компартмент синдрому,• Менше 3мл – недостатній об'єм для заповнення суглобової порожнини, що веде до тертя суглобових поверхонь
Середня молекулярна вага (1000кДа-4000кДа) Артро-Патч – 2300кДа	Цей діапазон – «золота середина» поєднує в собі і патогенетичні властивості (протизапальні та знеболюючі) та механічні (лубрикація та амортизація) <ul style="list-style-type: none">• Більше 4000кДа – не забезпечує протизапальні та знеболюючі властивості• Менше 1000кДа – відсутні достатні механічні властивості (слабкі лубрикація та амортизація)
Концентрація (%) Артро-Патч –3%	ГК після введення в суглоб розщепляється ферментами гіалуронідазами. <ul style="list-style-type: none">• Чим концентрованіша ГК, тим триваліший ефект• 3% - найвища концентрація на сьогодні
Кількість (мг) ГК ~100мг Артро-Патч 90мг	<ul style="list-style-type: none">• 100 мг – середньо-курсва доза лікування остеоартрозу
Зшита ГК ГК зшивають з метою продовження тривалості терапевтичного ефекту Артро-Патч – зшита ГК	<ul style="list-style-type: none">• Зшита ГК – довший період ферментної біодеградації та забезпечення амортизуючих властивостей• Незшита ГК – короткий період ферментної біодеградації, відсутність амортизуючого ефекту Зшита ГК більш ефективна (і чим вища концентрація % - тим краще) в покращенні в'язко-еластичних властивостей синовіальної рідини при ОА ніж незшита.
Склад. Ферментне походження. Не має містити сторонніх домішок Артро - Патч – ферментного походження, не містить сторонніх (алергенних) речовин	<ul style="list-style-type: none">• Ферментне походження – ідентична «рідній» гіалуронової кислоти• Тваринне походження (<i>півнячі гребні/хрящі акули і тд.</i>) мають алергенні властивості• Додаткові складники - хондроїтин-сульфат та глюкозамін-сульфат (які є субстратами метаболізму хряща, в суглобі будуть виконувати роль «будівельного сміття»). Видобуваються з панцирів (<i>хітину</i>) ракоподібних. Володіють сильними алергенними властивостями.



1	2
<p>В'язко-еластичні властивості¹</p> <p>В нормі показники синовіальної рідини: Еластичність – 23 Па В'язкість – 7 та більше Па</p> <p>Артро-Патч: Еластичність (G') – 23 Па В'язкість (G'') 42 Па</p>	<p>В'язкість гелю ГК відповідає за текучі властивості; (<i>Артро-Патч має в'язкість 42 Па, тому буде утримуватись в суглобовій щілині та виконувати свою функцію, не розтікатись в нижні частини капсули під силою тяжіння</i>)</p> <p>Еластичність – чим більший показник тим краще. Гель поглинає удар (стрибки, біг), але якщо показник надто великий, це є ризиком розриву гелю.</p> <p><i>В'язко-еластичні характеристики – комплексне поняття. В спокої в Артро-Патчі переважають показники в'язкості (текучості) над еластичністю (амортизації) (2:1). При навантаженні еластичність збільшується, збільшуючи її ударопоглинання/амортизацію.</i></p>
<p>Тривалість терапевтичного ефекту</p> <p>Артро-Патч: – до 12 міс за 1 ін'єкцію</p>	<p>Наразі 12 місяців – це найбільша тривалість ефекту, яку можна забезпечити після 1 ін'єкції ГК.</p>

Table 1. Physical and chemical features of Arthro-Patch ensuring its efficiency

Physical and chemical requirements to HA preparation and Arthro-Patch feature	Physiological effect
1	2
<p>Synovial fluid volume – 3-3.5 ml</p> <p>Arthro-Patch – 3 ml</p>	<p>3 – 3.5 ml – the mean physiological volume of a knee (<i>AO most frequently develops in the knee</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> • The dose over 3.5 ml causes compartment syndrome, • The dose less than 3 ml is not enough to fill the joint cavity, so friction between cartilage surfaces remain
<p>Average molecular weight (1000kDa-4000 kDa)</p> <p>Arthro-Patch – 2300 kDa</p>	<p>This range is the “golden mean” combining anti-pathogenic (anti-inflammatory and pain-relieving) and mechanical (lubrication and amortization) features</p> <ul style="list-style-type: none"> • Over 4000kDa doesn't ensure anti-inflammation and pain relief • Less than 1000 kDa lacks of appropriate mechanical features (weak lubrication and amortization)
<p>Concentration (%)</p> <p>Arthro-Patch – 3%</p>	<p>After HA administration into the joint, it gets fermented with hyaluronizades.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The higher is the concentration of HA, the longer lasts its effect • 3% is the highest concentration nowadays
<p>Amount (mg) HA ~100mg</p> <p>Arthro-Patch 90 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 100 mg – an average dose for OA treatment course

1	2
Cross-linked HA for longer therapeutic effect Artro-Patch – cross-linked HA	<ul style="list-style-type: none"> • Cross-linked HA has longer period of fermented biodegradation thus ensuring amortization • Non-cross-linked HA – short fermented bio-degradation period, no amortization The cross-linked HA is more efficient (and as better, as higher is the HA concentration) to improve viscosity and elasticity of the synovial liquid in OA, compared to the non-cross-linked one.
Composition. Enzymatic origin. Artro-Patch is of enzymatic origin, without foreign (allergenic) substances	<ul style="list-style-type: none"> • Enzymatic origin similar to the “native” hyaluronic acid • Animal origin (<i>cockscombs/shark cartilage</i>) can cause allergy • Supplement components – chondroitin-sulphate and glucosamine-sulphate (<i>cartilage metabolism substrates, will act as “building debris”</i>) are made from crustaceans’ shells (<i>chitin</i>) and are strong allergens.
Viscous-elastic features ² Normal values of synovial fluid: elasticity – 23 Pa, viscosity – 7 and more Pa Artro-Patch: Elasticity (G') – 23 Pa Viscosity (G'') 42 Pa	HA gel's viscosity is in charge of its fluidity; (<i>the viscosity of Artro-Patch is 42 Pa, thus it shall remain in the joint gap and act not diffusing into the capsule's lower portions under the effect of gravity</i>). The highest is the elasticity, the better. The gel absorbs shocks (while jumping, running), but if this value is too large, the gel is under the risk of abruption. <i>Viscous-elastic feature is a complex notion. Viscosity (fluidity) in Artro-Patch in still prevails its elasticity (amortization) (2:1). Under the loading, its elasticity growth, increasing shock-absorbing/amortization.</i>
Therapeutic effect duration Artro-Patch: up to 12 months after 1 injection	Nowadays, 12 months is the longest possible duration of an effect after a single HA administration.

Таким чином, застосування сучасних ін'єкційних препаратів ГК доцільно використовувати при 1-3 стадії ОА. Протизапальний ефект препаратів ГК обумовлює можливість зменшення дози і часу прийому нестероїдних протизапальних засобів і як наслідок - зниження ризику розвитку багатьох несприятливих побічних ефектів НПЗЗ. Високий рівень безпеки препаратів ГК, відсутність серйозних побічних ефектів при їх тривалому застосуванні обумовлюють їх широке використання в клінічній практиці сучасних ортопедів.

Thus, intra-articular injectable modern HA preparations are expedient at the 1-3 stages of OA. The HA preparation's anti-inflammatory effect predetermines the possibility to reduce dose and frequency of non-steroid anti-inflammatory drugs, consequently decreasing the risk of many NSAID's unfavorable side effects. High security of HA preparations, no serious side effects within long use stipulate their wide application in clinical practice of orthopedic surgeons nowadays.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests during their work over this article.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів під час підготовки статті.



Література / References

1. International comparative evaluation of fixed-bearing non-posterior-stabilized and posterior-stabilized total knee replacements / Comfort T., Baste V., Froufe M. A. [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2014. – Vol. 96, Suppl. 1. – P. 65-72. doi:10.2106/JBJS.N.00462
2. Progressing toward, and recovering from, knee replacement surgery: a five-year cohort study / Riddle D. L., Perera R. A., Stratford P. W. [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65, № 12. – P. 3304-3313. . doi:10.1002/art.38139
3. Reliability of the hip-to-ankle radiograph in determining the knee and implant alignment after total knee arthroplasty / Skyttä E. T., Naarämäki V., Koivikko M., Huhtala H., Remes V. // *Acta Orthop. Belg.* – 2011. – Vol. 77. – P. 329-335. PMID: 21846000
4. Насонова В.А. Ревматические болезни в России в начале XXI века. / В.А. Насонова, О.М. Фоломеева, Ш.Ф. Эрдес // *Научно-практ. ревматол.* 2003. – №. – 6-10.
5. Гайко Г.В. Сучасні підходи до профілактики та лікування остеоартрозу / Г.В. Гайко, А.Т. Бруско // *Літопис травматології та ортопедії.* – 2008. – № 1 – 2. – С. 157-160.
6. Reduction of total knee replacement wear with vitamin E blended highly cross-linked ultra-high molecular weight polyethylene / Vaidya C., Alvarez E., Vinciguerra J., Bruce D.A., Des Jardins J.D. // *Proc. Inst. Mech. Eng. H.* – 2011. – Vol.225, № 1. – P. 1-7. doi:10.1243/09544119JEIM774
7. Assess and release the tight ligament / L.A. Whiteside, J. Bellemans, M.D. Ries, J. M.K. Victor // *Total knee arthroplasty.* – Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2005. – P. 170–176. ISBN 10 3-540-20242-0 Springer Berlin Heidelberg New York.
8. Зоря В. И. Деформирующий артроз коленного сустава: Рук-во для врачей / В.И. Зоря, Г.Д. Лазышвили, Д.Е. Шпаковский. – М. : Литтерра, 2010. – 320.
9. Результати математичного моделювання напружено-деформованого стану компонентів ендопротезу при виконанні тотального ендопротезування колінного суглоба / Калашніков А.В., Осадчук Т.І., Лазарев І.А., Калашніков О.В. // *Проблеми травматології та остеосинтезу.* – 2019. – №4. – С. 4-23.
10. Osteoarthritis – a disease of the joint as an organ / Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. // *Arthritis Rheum.* 2012. – Vol.64. – P. 1697-707. doi: 10.1002/art.34453
11. Гайко Г.В. Остеоартроз кульшового суглоба: чинники виникнення та прогресування, лікування та профілактика / Г.В. Гайко, О.В. Калашніков // *Науковий журнал МОЗ України.* – 2014. – Т.5, № 1 – С. 70–77.
12. Калашніков О.В. Особливості розвитку та перебігу остеоартрозу кульшового суглоба диспластичного генезу / О.В. Калашніков // *Український журнал Екстремальної медицини імені Г.О. Можаява.* – 2013, № 1, Т. 14. – С. 34–37.
13. Гайко Г.В. Післятравматичний коксартроз і особливості його перебігу / Г.В. Гайко, О.В. Калашніков, А.Т. Бруско // *Спортивна медицина.* – 2013. – № 1. – С. 47–50.
14. Получение бесклеточного матрикса хряща трахеи для тканеинженерных конструкций / Барановский Д.С., Демченко А.Г., Оганесян Р.В., Лебедев Г.В., Берсенева Д.А. // *Вестник Российской академии медицинских наук.* – 2017. – Т. 72, № 4. – С. 254–260. – doi:10.15690/vramn723.
15. Быков, В. Л. Гистология, цитология и эмбриология: атлас : учебное пособие / В. Л. Быков, С. И. Юшканцева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 296 с.; 2015. – 293 с.

16. Ноздрин В. И. Гистология в кратком изложении : текст и атлас / В. И. Ноздрин [и др.]. – Москва : Ретинويدы, 2019. – 376с. ISBN: 5931180508
17. Олюнин ЮА. Использование препаратов гиалуроновой кислоты в комплексной терапии остеоартроза / Современная ревматология.– 2016.– Т.10, № 2.– С. 64-69 doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-64-69
18. Peyron J.G. Preliminary clinical assessment of Nahyaluronate injection into human arthritic joints / Peyron J.G., Balazs E.A. // *Pathol. Biol. (Paris)*.– 1974.– Vol.22, № 8. – P. 731-736.
19. Беленький А.Г. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартроза. Учебное пособие / Беленький А.Г. – Москва. – 2005. –28 с.
20. Zhu J. Intraarticular hyaluronate injection for knee osteoarthritis – reconsider the rationale / J. Zhu, P. Lei, Y. Hu // *Ann. Transl. Med.*–2015. – Vol. 15, № 3. – P. 210-214. – doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.07.21
21. Altman R.D. Assessment of clinical practice guideline methodology for the treatment of knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronic acid / R.D. Altman, E. Schemitsch, A. Bedi // *Semin Arthritis Rheum.* – 2015.– Vol.45, № 2. – P. 132-139. – P. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.04.013
22. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – metaanalysis / Bannuru R.R., Natov N.S., Dasi U.R., et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2011. – Vol.19. – P. 611-9. doi10.1016/j.joca.2010.09.014
23. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / Mc Alindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2014. – Vol.22. – P. 363-388. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003
24. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives / Wang P.S., Avorn J., Brookhart M.A. et al. // *Hypertension*. – 2005. –Vol.46, № 2. – P. 273–279. doi: 10.1161/01.HYP.0000172753.96583.e1
25. Comorbid conditions in the AMICA study patients: effects on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists / Caporali R., Cimmino M.A., Sarzi-Puttini P. et al. // *In Seminars in arthritis and rheumatism*. – 2005. – Vol.35, №1. – P. 31–37. doi: 10.1016 /j.semarthrit.2005.02.004
26. Conaghan P.G. Osteoarthritis in 2012: parallel evolution of OA phenotypes andtherapies / P.G. Conaghan // *Nat Rev Rheumatol*. – 2013. – Vol.9, № 2. – P. 68-70. doi: 10.1038/nrrheum.2012.225.
27. Чичасова Н.В. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом-2014: место препаратов гиалуроновой кислоты / Н.В. Чичасова, Г.Р. Имаметдинова // *Современная ревматология*. –2015. – Vol.9, № 4. – P. 37-43 doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-37-43.
28. Проценко Г.О. Альтернативний підхід до лікування остеоартрозу з коморбідними станами / Г.О. Проценко, К.А. Іванова // 2013. – Ліки України. – №1.– С. 84–88.
29. Алексеева Л.И. Новые подходы к ведению больных остеоартрозом в реальной клинической практике/ Л.И. Алексеева // *Практическая медицина*.– 2015.–Т.2, № 3.– С. 77-83.
30. Балабанова Р.М. Место препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза / Р.М. Балабанова // *Современная ревматология*.– 2014.– Т.8, № 3.– С. 73-76.– doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-73-76



31. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis / Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. // *Semin Arthritis Rheum.* 2013. – Vol.43. – P. 593-99. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002
32. Петухов А.И. Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты для лечения гоартроза с позиций доказательной медицины / А.И. Петухов, Н.Н. Корнилов, Т.А. Куляба // *Научно-практическая ревматология.* – 2018. – Т.56, № 2.– С. 239–248. doi: 10.14412/1995-4484-2018-239-248
33. Inflammatory and immunological responses to hyaluronan preparations. Study of a murine biocompatibility model / Ottaviani R.A., Wooley P., Song Z., et al. // *J. Bone Joint Surg. Am.*– 2007. – Vol.89, № 1. – P. 148-57. doi:10.2106/JBJS.E.01135
34. Changes in gait after bilateral meniscectomy in sheep: effect of two hyaluronan preparations / Cake M., Read R., Edwards S., et al. // *J. Orthop Sci.* – 2008. – Vol.13, № 6. – P. 514-23. doi: 10.1007/s00776-008-1279-6
35. Significant synovial pathology in a meniscectomy model of osteoarthritis: modification by intra-articular hyaluronan therapy / Smith M.M., Cake M.A., Ghosh P., et al. // *Rheumatology (Oxford).* –2008. – Vol.47, № 8. – P. 1172-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken219
36. Intra-articular injections of hyaluronan solutions of different elastoviscosity reduce nociceptive nerve activity in a model of osteoarthritic knee joint of the guinea pig / Gomis A., Miralles A., Schmidt R.F., et al. // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2009. – Vol.17, № 6. – P. 798-804. doi10.1016/j.joca.2008. 11.013
37. Evaluation of longterm antinociceptive properties of stabilized hyaluronic acid preparation (NASHA) in an animal model of repetitive joint pain / Boettger M.K., Kammel D., Harrison A., et al. // *Arthritis Res Ther.* – 2011. – Vol.13, № 4. – P. 108-110. doi: 10.1186/ar3394.
38. Chen C.P. Changes of synovial fluid protein concentrations in supra-patellar bursitis patients after the injection of different molecular weights of hyaluronic acid / C.P. Chen / *Exper. Gerontol.* – 2014. – Vol. 52. – P. 30-35. doi 10.1016/j.exger. 2014. 01.016
39. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis A Meta-Analysis. / Zhao H., Liu H., Liang X., et al. // *Bio Drugs.* – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 387-396. doi: 10.1017/s40259-016-0186-1

HYALURONIC ACID PREPARATIONS IN BIG JOINT OSTEOARTHRITIS MANAGEMENT

Kalashnikov O. V., Sulyma O. M., Osadchuk T. I., Kalashnikov A. V., Zayets V. B., Nizalov T. V., Kozak R. A., Cherniak P. S.

SI "The Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Abstract. *The authors of the paper analyzed the experience of domestic and foreign experts on the efficiency of HA preparation in big joint osteoarthritis management. **Task of the study** is to analyze literature sources to identify the efficiency of HA preparations in big joints osteoarthritis management. **Materials and methods:** articles published by specialized scientific journals, paper collections, internet sources. **Results:** The analysis of literature sources determined the essential role of HA in joint cartilage nutrition and function. The researches tend to believe that an ideal HA preparation must be as close as possible to the physiological HA of joint's synovial fluid. The HA preparation elaborated in our state, Artropatch meets these demands completely. **Conclusions.** Modern HA injectable preparations are expedient on the 1-3 stage of OA. Anti-inflammatory effect of HA preparations predetermines the possibility to decrease the intake dose and period of non-steroid anti-inflammatory drugs, consequently decreasing the risk of many unfavorable side effects of NSAIPs. The high safety level of HA preparations and no significant side effects after long-term treatment make them widely used in clinical practice of modern orthopedic surgeons.*

Keywords: *big joints osteoarthritis, management, hyaluronic acid preparations, efficiency*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОВАНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА БОЛЬШИХ СУСТАВОВ.

Калашиников Ал. В., Сулима А. Н., Калашиников А. В. Заец В. Б., Низалов Т. В., Козак Р. А., Черняк П. С.

ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г.Киев, Украина

Резюме Авторами статьи проанализирован опыт отечественных и зарубежных специалистов по эффективности использования препаратов ГК в лечении остеоартроза крупных суставов. **Цель исследования.** Провести анализ источников литературы с целью определения эффективности использования препаратов ГК в лечении остеоартроза крупных суставов **Материалы и методы.** Статьи в профильных научных журналах и сборниках, интернет ресурс **Результаты.** Проведенный анализ литературных источников определил важную роль ГК в питании и функционировании суставного хряща. Исследователи склоняются к мнению, что идеальный препарат ГК должен быть максимально приближен к физиологической ГК синовиальной жидкости сустава. Этим параметрам полностью соответствует разработанный отечественный препарат Артро-Пач. **Выводы.** Применение современных инъекционных препаратов ГК целесообразно использовать при 1-3 стадии ОА. Противовоспалительный эффект препаратов ГК обуславливает возможность уменьшения дозы и времени приема нестероидных противовоспалительных средств и как следствие - снижение риска развития многих неблагоприятных побочных эффектов НПВС. Высокий уровень безопасности препаратов ГК, отсутствие серьезных побочных эффектов при их длительном применении обуславливают их широкое использование в клинической практике современных ортопедов

Ключевые слова: *остеоартроз крупных суставов, лечение, препараты гиалуроновой кислоты, эффективность*

**Відомості про авторів:**

Калашніков Олексій Валерійович, доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділу травматології та ортопедії дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», вул. Бульварно-Кудрявська, 27. м. Київ, 01601, Україна.

E-mail: Kalashnikov26@ukr.net. ORCID: 0000-0003-1546-2235.

Сулима Олексій Миколайович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу травматології та ортопедії дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», вул. Бульварно-Кудрявська, 27. м. Київ, 01601, Україна.

Тел: 067-501-06-61, ORCID: 0000-0003-1546-2235.

Осадчук Тарас Іванович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу травматології та ортопедії дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», вул. Бульварно-Кудрявська, 27. м. Київ, 01601, Україна.

Тел: 095-645-23-86, ORCID: 0000-0003-1546-2235.

Заєць Володимир Борисович, кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу травматології та ортопедії дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», вул. Бульварно-Кудрявська, 27. м. Київ, 01601, Україна.

Тел: 050-358-24-01, ORCID: 0000-0002-2352-3264.

Нізалов Тарас Володимирович: лікар відділу травматології та ортопедії дорослих ДУ «ІТО НАМН України», вул. Бульварно-Кудрявська, 27. м. Київ, 01601, Україна.

Тел: 067-960-72-21, ORCID: 0000-0002-8328-0073

Козак Роман Анатолійович: лікар відділу травматології та ортопедії дорослих ДУ «ІТО НАМН України», вул. Бульварно-Кудрявська, 27. м. Київ, 01601, Україна.

Тел: 098-245-52-28, ORCID: 0000-0002-5132-027X

Черняк Павло Сергійович: лікар наукового організаційно-методичного відділу ДУ «ІТО НАМН України», вул. Бульварно-Кудрявська, 27. м. Київ, 01601, Україна.

Тел: 097-740-50-05, ORCID: 0000-0003-2699-5352.

Information about authors:

Kalashnikov Oleksiy Valeriyovich: MD, science specialist of the Department of Traumatology and Orthopedics of Adults of SI "ITO NAMN of Ukraine", Bulvarno-Kudryavskaya st., 27, Kiev, 01601, Ukraine.

E-mail: Kalashnikov26@ukr.net. ORCID: 0000-0003-1546-2235.

Sulyma Oleksiy Mykolayovych, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Department of Traumatology and Orthopedics of Adults of SI "ITO NAMN of Ukraine", Bulvarno-Kudryavskaya st., 27, Kiev, 01601, Ukraine.

Contact phone: 067-501-06-61, ORCID: 0000-0003-1546-2235.

Osadchuk Taras Ivanovych: Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Department of Traumatology and Orthopedics of Adults of SI "ITO NAMN of Ukraine", Bulvarno-Kudryavskaya st., 27, Kiev, 01601, Ukraine, contact phone: 095-645-23-86, ORCID: 0000-0003-1546-2235.

Zayets Volodymyr Borysovych: Candidate of Medical Sciences, Researcher of the Department of Traumatology and Orthopedics of Adults of SI "ITO NAMN of Ukraine", Bulvarno-Kudryavskaya st., 27, Kiev, 01601, Ukraine.

Contact phone: 050-358-24-01, ORCID: 0000-0002-2352-3264

Nizalov Taras Volodymyrovych: doctor of the Department of Traumatology and Orthopedics of Adults of SI “ITO NAMN of Ukraine”, Bulvarno-Kudryavskaya st., 27, Kiev, 01601, Ukraine.

Contact phone: +38 (067) 960 72 21. ORCID: 0000-0002-8328-0073

Kozak Roman Anatoliyovych: doctor of the Department of Traumatology and Orthopedics of Adults of SI “ITO NAMN of Ukraine”, Bulvarno-Kudryavskaya st., 27, Kiev, 01601, Ukraine,

Contact phone.:+38 (098) 245 52 28. ORCID: 0000-0002-5132-027X

Chernyak Pavlo Serhiiovych: doctor of the Department of scientific organizational and methodical t of Adults of SI “ITO NAMN of Ukraine”, Bulvarno-Kudryavskaya st., 27, Kiev, 01601, Ukraine.

Contact phone 38 (097) 740 50 05. ORCID: 0000-0003-2699-5352

Сведения об авторах:

Калашников Алексей Валерьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела травматологии и ортопедии взрослых ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», ул. Бульварно-Кудрявская, 27 г. Киев, 01601, Украина.

E-mail: Kalashnikov26@ukr.net. ORCID: 0000-0003-1546-2235.

Сулима Алексей Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела травматологии и ортопедии взрослых ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», ул. Бульварно-Кудрявская, 27 г. Киев, 01601, Украина.

Тел: 067-501-06-61 ORCID: 0000-0003-1546-2235.

Осадчук Тарас Иванович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела травматологии и ортопедии взрослых ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», ул. Бульварно-Кудрявская, 27 г. Киев, 01601, Украина.

Тел: 095-645-23-86 ORCID: 0000-0003-1546-2235.

Заец Владимир Борисович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела травматологии и ортопедии взрослых ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», ул. Бульварно-Кудрявская, 27 г. Киев, 01601, Украина.

Тел: 050-358-24-01. ORCID: 0000-0002-2352-3264

Низалов Тарас Владимирович: врач отдела травматологии и ортопедии взрослых ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», ул. Бульварно-Кудрявская, 27 г. Киев, 01601, Украина.

Тел: 067-960-72-21 ORCID: 0000-0002-8328-0073

Козак Роман Анатолиевич: врач отдела травматологии и ортопедии взрослых ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», ул. Бульварно-Кудрявская, 27 г. Киев, 01601, Украина.

Тел: 38 (097) 740 50 05, ORCID: 0000-0002-5132-027X

Черняк Павел Сергеевич: врач научного организационно-методического отдела ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», ул. Бульварно-Кудрявская, 27 г. Киев, 01601, Украина.

Тел: 38 (097) 740 50 05 ORCID: 0000-0003-2699-5352

**Для кореспонденції:**

Калашніков Олексій Валерійович, доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділу травматології та ортопедії дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», вул. Бульварно-Кудрявська, 27. м. Київ, 01601, Україна.

Тел: 050-687-11-82, E-mail: Kalashnikov26@ukr.net.

For correspondence:

Kalashnikov Oleksiy Valeriyovich: MD, science specialist of the Department of Traumatology and Orthopedics of Adults of SI "ITO NAMN of Ukraine", Bulvarno-Kudryavskaya st., 27, Kiev, 01601, Ukraine, contact

Phone.: 050-687-11-82, E-mail: Kalashnikov26@ukr.net.

Для корреспонденции:

Калашников Алексей Валерьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела травматологии и ортопедии взрослых ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», ул. Бульварно-Кудрявская, 27 г. Киев, 01601, Украина.

Тел: 050-687-11-82, E-mail: Kalashnikov26@ukr.net.