Nghiên cứu tổng quan

THOÁI HÓA KHỚP GỐI: CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ THEO GIAI ĐOẠN TỪ BẢO TỒN ĐẾN THAY KHỚP

Knee osteoarthritis: diagnosis and stage-based management from conservative care to arthroplasty

Phạm Thế Hiển[1,*]

[1]*Bệnh viện Nguyễn Tri Phương TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam*

*Tác giả liên hệ | Corresponding author: drphthehien@gmail.com

TÓM TẮT

Mục tiêu: Trình bày một cách tiếp cận thực hành, toàn diện và theo giai đoạn đối với thoái hóa khớp (THK) gối – từ nhận diện sớm, điều trị không dùng thuốc, dùng thuốc, tiêm nội khớp, đến các kỹ thuật tái tạo sụn và phẫu thuật thay khớp – lấy nguyên tắc "chẩn đoán càng sớm, điều trị càng hiệu quả" làm sợi chỉ xuyên suốt. **Phương pháp**: Tổng quan tường thuật dựa trên các tổng quan hệ thống, network meta-analysis, hướng dẫn thực hành và nghiên cứu cơ chế được lập chỉ mục trên PubMed (2003–2025), đối chiếu với kinh nghiệm lâm sàng của tác giả trong lĩnh vực cơ xương khớp và y học thể thao, trong đó có một khối lượng lớn hình ảnh siêu âm khớp gối được ghi nhận qua nhiều giai đoạn bệnh. **Kết luận**: Quản lý THK gối hiệu quả không nằm ở việc tìm ra một biện pháp đơn lẻ, mà ở việc phối hợp đồng thời và đúng trình tự các nhóm can thiệp trên, được điều chỉnh theo giai đoạn bệnh và đặc điểm riêng của từng bệnh nhân.

Từ khóa: thoái hóa khớp gối; chẩn đoán hình ảnh; điều trị theo giai đoạn; hyaluronic acid; huyết tương giàu tiểu cầu; thay khớp gối.

ABSTRACT

Objectives: To present a comprehensive, stage-based practical approach to knee osteoarthritis (OA) — from early recognition, non-pharmacological treatment, pharmacotherapy, and intra-articular injections, to cartilage restoration techniques and joint replacement surgery — organized around the principle that earlier diagnosis enables more effective treatment. **Scope**: This narrative review draws on systematic reviews, network meta-analyses, practice guidelines and mechanistic studies indexed in PubMed (2003–2025), set against the author's clinical experience in musculoskeletal and sports medicine, including a large body of staged knee ultrasound imaging. **Conclusion**: Effective knee OA management is not about finding a single best measure, but about appropriately sequencing and combining these intervention groups, tailored to the disease stage and individual patient characteristics.

Keywords: knee osteoarthritis; imaging diagnosis; stage-based management; hyaluronic acid; platelet-rich plasma; total knee arthroplasty.

Received: 05/09/2026 |	Accepted: 01/10/2026 |	Publication date: 01/12/2026 |

©The author. This **open-access** work is licensed under a CC BY 4.0 License

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp (THK) gối là bệnh lý cơ xương khớp mạn tính phổ biến nhất ở người trưởng thành, đặc trưng bởi sự phối hợp giữa mất sụn khớp, biến đổi xương dưới sụn, viêm màng hoạt dịch và nhạy cảm hóa đau. Trong nhiều năm khám và theo dõi bệnh nhân THK

gối, người viết nhận thấy phần lớn khó khăn trong điều trị không đến từ việc thiếu công cụ, mà từ việc các công cụ sẵn có – thay đổi lối sống, thuốc, tiêm nội khớp, phẫu thuật – thường được sử dụng rời rạc, tách khỏi giai đoạn bệnh thực tế của từng bệnh nhân.[1]

Một hình ảnh quen thuộc trong phòng khám là bệnh nhân chỉ được tiêm HA khi đã đau nhiều năm hoặc dùng thuốc giảm đau kéo dài mà chưa từng được đánh giá lại giai đoạn bệnh. Cách làm này bỏ lỡ một thực tế sinh học quan trọng: mỗi giai đoạn Kellgren–Lawrence (KL) có một cửa sổ điều trị ưu tiên khác nhau, và hiệu quả của gần như mọi biện pháp – từ tập luyện, SYSADOA, đến HA hay các kỹ thuật bảo tồn sụn – đều giảm dần khi bệnh tiến triển. Nói cách khác, chẩn đoán càng sớm thì điều trị càng có khả năng hiệu quả, và ngược lại.

Đây cũng là lý do bài viết dành một phần đáng kể cho vai trò của siêu âm và cộng hưởng từ định lượng bên cạnh X-quang kinh điển: từ kinh nghiệm cá nhân với một khối lượng lớn hình ảnh và video siêu âm khớp gối được ghi nhận qua nhiều giai đoạn bệnh, người viết cho rằng đây là công cụ thực hành bị đánh giá thấp trong việc bắt được thoái hóa khớp từ trước khi X-quang kịp thay đổi.

Bài tổng quan được tổ chức theo trình tự một bác sĩ lâm sàng thường đi qua khi tiếp cận một bệnh nhân THK gối: nhận diện cơ chế bệnh sinh và giai đoạn bệnh; lựa chọn phương tiện chẩn đoán phù hợp; xây dựng nền tảng điều trị không dùng thuốc (giảm cân, tập luyện); sử dụng hợp lý thuốc giảm đau – kháng viêm và SYSADOA; cân nhắc tiêm nội khớp hyaluronic acid và huyết tương giàu tiểu cầu; xem xét các kỹ thuật tái tạo sụn ở bệnh nhân trẻ; và cuối cùng, phẫu thuật thay khớp khi các biện pháp bảo tồn không còn đủ. Mục tiêu là gộp các mảnh nội dung này thành một thuật toán quyết định tích hợp, thay vì một danh sách các lựa chọn rời rạc.

II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

1. Cơ chế bệnh sinh và nhận diện giai đoạn thoái hóa khớp gối

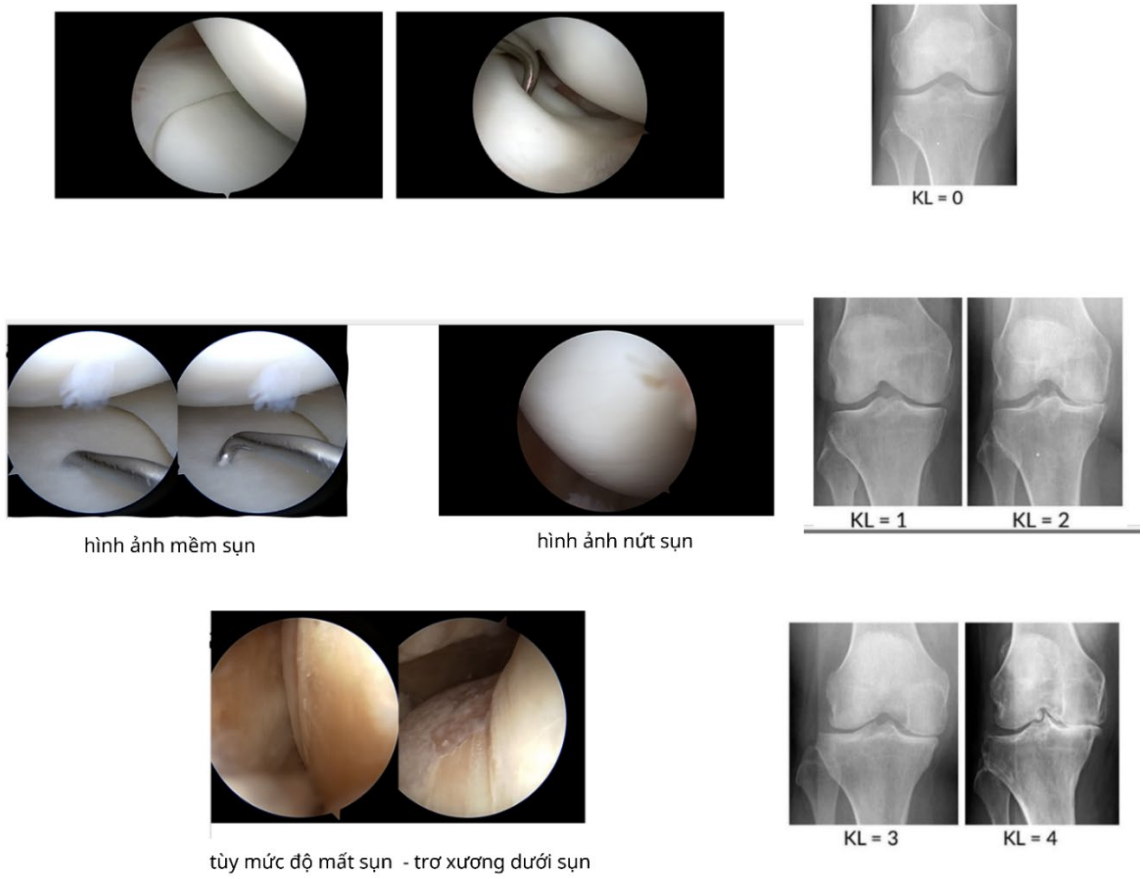
THK gối không chỉ là hiện tượng mất sụn đơn thuần. Bệnh sinh bao gồm thoái hóa sụn khớp tiến triển qua các mức độ (phân độ Outerbridge cải tiến: từ sụn mềm, nứt bề mặt, nứt sâu đến lộ xương dưới sụn), kèm theo biến đổi xương dưới sụn, viêm màng hoạt dịch mức độ thấp và nhạy cảm hóa đau ở một số bệnh nhân. Về hình ảnh học, phân độ Kellgren–Lawrence (KL) trên X-quang vẫn là công cụ phân tầng phổ biến nhất trong thực hành (**Hình 1**), dù không phản ánh đầy đủ mức độ tổn thương sụn thực tế trên bề mặt khớp.

Việc nhận diện đúng giai đoạn bệnh là bước đầu tiên quyết định chiến lược điều trị (**Bảng 1**). Nhìn tổng thể, mục tiêu điều trị xoay quanh bốn trục bổ sung cho nhau: giảm hao mòn cơ học, kiểm soát viêm – giảm đau an toàn, duy trì sức khỏe của phần sụn còn lại và, khi có chỉ định, kích thích tái tạo hoặc thay thế sụn/khớp. Bốn trục này không loại trừ nhau mà thường được phối hợp đồng thời, với trọng số khác nhau tùy theo từng giai đoạn của bệnh.

2. Phương tiện chẩn đoán và giá trị của chẩn đoán sớm

Đánh giá lâm sàng (tính chất đau, hạn chế vận động, dấu hiệu tràn dịch/viêm màng hoạt dịch) là bước đầu tiên và xuyên suốt quá trình theo dõi. X-quang khớp gối tư thế chịu lực

(thường quy hai tư thế) cho phép phân độ KL và đánh giá độ hẹp khe khớp, biến dạng trục chi, nhưng có một nhược điểm cố hữu: chỉ ghi nhận được thay đổi khi sụn khớp đã mất một phần đáng kể. Không ít bệnh nhân đến khám với triệu chứng rõ và tổn thương sụn thực sự trên siêu âm, trong khi X-quang vẫn còn bình thường hoặc mới ở mức KL I.



Hình 1. Đối chiếu phân độ Kellgren–Lawrence (X-quang) và Outerbridge cải tiến (tổn thương sụn khớp)

Bảng 1. Chiến lược điều trị thoái hóa khớp gối theo giai đoạn Kellgren–Lawrence

Giai đoạn KL	Đặc điểm & mục tiêu chính	Không dùng thuốc	Thuốc & tiêm nội khớp	Phẫu thuật / tái tạo
KL I–II	Khe khớp còn tốt; mục tiêu bảo tồn tối đa	Giảm cân, tập luyện có hướng dẫn là nền tảng điều trị	Giảm đau đường uống/tại chỗ; SYSADOA có thể cân nhắc; HA khi triệu chứng còn tồn tại	Chưa đặt ra
KL III	Hẹp khe khớp rõ; "vùng đáp ứng tốt" của điều trị bảo tồn tăng cường	Tiếp tục tối ưu lối sống, tập luyện; thủy trị liệu nếu đau nhiều	HA có thể lặp lại sau 6–12 tháng; PRP cân nhắc khi HA thất bại; corticosteroid giới hạn cho đợt viêm cấp	Cân nhắc kỹ thuật bảo tồn sụn nếu tổn thương khu trú, bệnh nhân trẻ
KL IV	Hẹp khe khớp nặng/mất hoàn toàn; gần ngưỡng phẫu thuật	Prehabilitation cơ tứ đầu; tối ưu hóa bệnh đồng mắc	Bằng chứng HA/PRP hạn chế; không dùng để trì hoãn mổ vô thời hạn	Thay khớp gối toàn phần khi đã có chỉ định rõ

Siêu âm: công cụ thực hành để bắt được thoái hóa khớp ở giai đoạn rất sớm

Đây là phần người viết có nhiều dữ liệu thực tế nhất để chia sẻ. Qua theo dõi một lượng lớn hình ảnh và video siêu âm khớp gối được ghi nhận theo từng giai đoạn bệnh, có thể thấy siêu âm cho phép quan sát trực tiếp bề mặt sụn (mất độ bóng, mỏng khu trú), tràn dịch khớp lượng ít, dày và tăng sinh mạch máu màng hoạt dịch, cùng các dấu hiệu viêm hoạt dịch phản ứng – tất cả đều có thể xuất hiện từ trước khi X-quang cho thấy hẹp khe khớp rõ rệt (**Hình S1**). Nhờ tính chất động (real-time), không xâm lấn, chi phí thấp và có thể lặp lại nhiều lần theo thời gian trên cùng một bệnh nhân, siêu âm là phương tiện phù hợp nhất trong thực hành thường quy để tầm soát và theo dõi tiến triển thoái hóa khớp gối ở giai đoạn sớm, đồng thời hỗ trợ trực tiếp cho các thủ thuật tiêm nội khớp dưới hướng dẫn hình ảnh.

Cộng hưởng từ và các kỹ thuật lập bản đồ sụn khớp (cartilage mapping)

Cộng hưởng từ (MRI) thường quy cho phép đánh giá trực tiếp bề mặt sụn khớp, tổn thương sụn chêm và dây chằng phối hợp, hữu ích khi cần loại trừ các tổn thương cấu trúc khác hoặc lập kế hoạch cho các kỹ thuật bảo tồn sụn. Xa hơn MRI hình thái học thường quy, các kỹ thuật MRI định lượng (cartilage mapping) cho phép phát hiện những biến đổi vi cấu trúc của sụn khi bề mặt sụn vẫn còn nguyên vẹn (**Hình S2**). MRI T2-mapping đo thời gian thư giãn T2 của từng điểm ảnh trong lớp sụn; thời gian T2 kéo dài phản ánh sự mất tổ chức của mạng lưới collagen và tăng hàm lượng nước trong sụn – một trong những thay đổi sinh hóa sớm nhất của thoái hóa khớp. dGEMRIC (delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage) dựa trên nguyên lý chất đối quang gadolinium tích điện âm phân bố tỷ lệ nghịch với mật độ glycosaminoglycan (proteoglycan) trong sụn, qua đó ước lượng gián tiếp hàm lượng proteoglycan còn lại. Cả hai kỹ thuật đều có khả năng phát hiện tổn thương sụn ở giai đoạn tiền X-quang, nhưng hiện chủ yếu được sử dụng trong nghiên cứu hơn là trong thực hành thường quy do chi phí, thời gian chụp kéo dài và tính sẵn có còn hạn chế.

Đây không chỉ là một nhận xét về hình ảnh học. Các phân tích gộp hiện đại về hyaluronic acid cho thấy bệnh nhân ở giai đoạn KL thấp, triệu chứng mới khởi phát có xu hướng đáp ứng tốt hơn rõ rệt so với thoái hóa khớp rất nặng.[2,3] và nguyên tắc sinh học tương tự cũng đúng với phần lớn các biện pháp không dùng thuốc, SYSADOA và kỹ thuật bảo tồn sụn được trình bày ở các phần sau: sụn khớp và màng hoạt dịch giai đoạn sớm còn khả năng hồi phục một phần, trong khi ở giai đoạn muộn, tổn thương cấu trúc không hồi phục đã chiếm ưu thế. Đầu tư vào chẩn đoán sớm – trong đó siêu âm thường quy là công cụ khả thi nhất về mặt chi phí và thời gian – vì vậy không đơn thuần là một bước hành chính, mà còn trực tiếp quyết định độ rộng của cửa sổ cơ hội điều trị hiệu quả phía sau.

3. Điều trị không dùng thuốc: giảm cân và các dạng bài tập theo từng giai đoạn

Giảm cân: mục tiêu và chiến lược cụ thể

Thay đổi lối sống là nền tảng điều trị ở mọi giai đoạn THK gối, đặc biệt là giai đoạn sớm, và là can thiệp có tỷ lệ lợi ích/nguy cơ thuận lợi nhất. Về mặt cơ học, mỗi 1 kg cân nặng giảm được ước tính làm giảm khoảng 4 kg lực ép lên

khớp gối khi đi bộ.[4] đây là lý do giảm cân có hiệu quả vượt trội so với mức giảm cân tuyệt đối được gợi ý. Về mặt lâm sàng, có thể chia thành 3 ngưỡng mục tiêu: giảm khoảng 5% cân nặng ban đầu bắt đầu tạo ra sự khác biệt có thể nhận thấy; giảm 5–10% thường đi kèm với cải thiện rõ rệt về đau và chức năng; và giảm trên 10% cho hiệu quả tối ưu, kể cả trên các chỉ dấu viêm toàn thân.[5] Ở người châu Á, mục tiêu chỉ số khối cơ thể dưới 23 kg/m² thường được tham khảo thay vì áp dụng trực tiếp ngưỡng của người da trắng.

Về chiến lược cụ thể, nên tạo mức thâm hụt năng lượng khoảng 500–750 kcal/ngày (tương ứng giảm khoảng 0,5–1 kg/tuần), ưu tiên mô hình ăn kiểu Địa Trung Hải (nhiều rau củ, cá, dầu olive, hạn chế đường tự do và thực phẩm chế biến sẵn) và đảm bảo đủ đạm (khoảng 1,0–1,2 g/kg/ngày) để hạn chế mất khối cơ trong quá trình giảm cân. Bằng chứng từ các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng cho thấy kết hợp đồng thời chế độ ăn giảm năng lượng với chương trình tập luyện có giám sát cho hiệu quả giảm đau và cải thiện chức năng vượt trội so với áp dụng đơn lẻ chế độ ăn hoặc tập luyện [6]; theo dõi cân nặng định kỳ và hỗ trợ hành vi (đặt mục tiêu cụ thể, nhật ký ăn uống) giúp duy trì kết quả lâu dài.

Các dạng bài tập theo từng giai đoạn

Về tập luyện, nguyên tắc FITT (tần suất, cường độ, thời gian, loại hình) được áp dụng linh hoạt theo từng giai đoạn bệnh và mức độ đau. Các phân tích gộp cho thấy hiệu quả giảm đau phụ thuộc vào loại hình và liều lượng bài tập, chứ không có một loại hình duy nhất ưu việt tuyệt đối đối với mọi bệnh nhân.[7] vì vậy nên phối hợp nhiều nhóm bài tập bổ sung cho nhau thay vì chỉ chọn một loại hình (**Bảng S1**, **Hình S3**). Ở giai đoạn sớm (KL I–II), trọng tâm là aerobic tác động thấp và tăng cường cơ tứ đầu đùi với cường độ tăng dần; sang giai đoạn trung bình (KL III), khi đau khi chịu lực đã rõ hơn, nên chuyển ưu tiên sang các hình thức giảm tải khớp như đạp xe và thủy trị liệu; và ở giai đoạn cận phẫu thuật (KL IV có chỉ định thay khớp), một chương trình tăng cường cơ tứ đầu trước mổ có giám sát (prehabilitation) có thể cải thiện phục hồi chức năng sớm sau phẫu thuật thay khớp.[8]

Thuốc hỗ trợ giảm cân khi thay đổi lối sống chưa đủ

Ở bệnh nhân béo phì không đạt mục tiêu giảm cân sau 3–6 tháng thay đổi lối sống tích cực, có thể phối hợp thêm thuốc hỗ trợ giảm cân dưới sự theo dõi của chuyên khoa nội tiết – dinh dưỡng, xem đây là một cấu phần trong chiến lược đa chuyên khoa chứ không thay thế chế độ ăn và tập luyện (**Bảng S2**). Việc lựa chọn thuốc cần cân nhắc đối tượng chỉ định, bệnh đồng mắc, khả năng chi trả (vì cần duy trì lâu dài để giữ hiệu quả) và tác dụng phụ.

4. Thuốc giảm đau và kháng viêm: bậc thang tăng – giảm và dự phòng đau mạn tính

Nguyên tắc chung là giảm đau an toàn và đầy đủ, áp dụng khái niệm bậc thang giảm đau (mô phỏng theo bậc thang giảm đau của Tổ chức Y tế Thế giới) theo hướng điều chỉnh hai chiều: bước lên khi đau chưa kiểm soát đủ, và bước xuống khi đau đã ổn định, thay vì giữ nguyên một mức thuốc cố định trong thời gian dài. Một sai lầm thực hành phổ biến là điều trị dưới mức cần thiết (undertreatment) trong thời gian kéo dài, khiến bệnh nhân phải chịu đựng đau mạn tính – đây là yếu tố thúc đẩy nhạy cảm

hóa đau trung ương, teo cơ do giảm vận động và trầm trọng hóa tâm lý, khiến việc kiểm soát đau về sau khó khăn hơn nhiều so với can thiệp sớm và đủ liều.[1]

Bậc 1: giảm đau nền, nguy cơ thấp

Paracetamol và NSAIDs tại chỗ (dạng gel/kem) là lựa chọn hàng đầu nhờ tính an toàn, đặc biệt ở người lớn tuổi hoặc có bệnh lý dạ dày – ruột.[1] Nếu sau khoảng 2–4 tuần đáp ứng không đủ để bệnh nhân duy trì sinh hoạt và tập luyện, cần chủ động bước lên bậc kế tiếp thay vì kéo dài bậc 1 một cách không hiệu quả.

Bậc 2: kháng viêm đường toàn thân và thuốc hỗ trợ thần kinh – đau

NSAIDs đường uống, ưu tiên nhóm chọn lọc COX-2 khi có nguy cơ tiêu hóa, mang lại hiệu quả giảm đau tốt hơn nhưng nên dùng ở liều thấp nhất có hiệu quả, hạn chế dùng liên tục quá 4 tuần và cân nhắc nguy cơ tim mạch – thận – tiêu hóa theo từng bệnh nhân; cần đánh giá lại định kỳ thay vì kê đơn kéo dài mà không theo dõi. Khi có bằng chứng về nhạy cảm hóa đau trung ương (đau lan tỏa hơn dự kiến so với tổn thương cấu trúc, đau về đêm, đáp ứng kém với NSAIDs), duloxetine có vai trò bổ sung và nên được cân nhắc sớm thay vì chỉ tăng liều NSAIDs. Corticosteroid tiêm nội khớp thuộc bậc này khi có đợt viêm màng hoạt dịch cấp với tràn dịch rõ: tác dụng giảm đau nhanh nhưng thường không duy trì quá vài tháng, nên giới hạn khoảng 3 lần mỗi năm, và là biện pháp bắc cầu (bridge) ngắn hạn, không thay thế cho hyaluronic acid hay các chiến lược điều trị nền.

Bậc 3: đau nặng, kháng trị – vai trò hạn chế của opioid

Ở đợt đau cấp rất nặng không đáp ứng với các bậc trên, opioid yếu có thể được cân nhắc trong thời gian ngắn nhất có thể, kèm đánh giá lại sớm; do nguy cơ lệ thuộc, táo bón, té ngã và không cải thiện chức năng dài hạn, opioid nói chung không được khuyến cáo dùng thường quy hay kéo dài trong THK gối. Khi đã cần đến bậc này, đó thường là dấu hiệu cho thấy cần đánh giá lại toàn bộ chiến lược điều trị (chẩn đoán, giai đoạn bệnh, chỉ định tiêm nội khớp hoặc phẫu thuật) hơn là tiếp tục leo thang thuốc giảm đau đơn thuần.

Thông điệp dự phòng đau mạn tính: đánh giá đau nên được thực hiện ở mọi lần khám bằng thang điểm đơn giản (VAS/NRS), với ngưỡng can thiệp rõ ràng để bước lên bậc kế tiếp khi cần, thay vì chờ đến khi bệnh nhân đã có đau mạn tính và nhạy cảm hóa đau trung ương mới điều chỉnh phác đồ – tại thời điểm đó, hiệu quả của mọi biện pháp giảm đau, kể cả tiêm nội khớp, thường đã giảm đi rõ rệt

5. SYSADOA (Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis)

SYSADOA là nhóm thuốc tác dụng chậm trên triệu chứng, bao gồm glucosamine, chondroitin sulfate, diacerein và chiết xuất avocado – đậu nành không xà phòng hóa, được cho là có cơ chế điều hòa chuyển hóa sụn và giảm viêm mức độ nhẹ. Đặc điểm chung của nhóm là khởi phát tác dụng chậm (thường sau vài tuần đến vài tháng) và mức độ bằng chứng lâm sàng về cải thiện đau/chức năng còn khiêm tốn, không đồng nhất giữa các guideline và giữa các chế phẩm cụ thể.

Một nghiên cứu tiền lâm sàng trên mô hình thỏ so sánh trực tiếp nhiều SYSADOA khác nhau cho thấy có sự khác biệt về hiệu quả mô học giữa các sản phẩm.[13] gợi ý nguyên tắc tương tự như với HA: không nên xem

SYSADOA là một nhóm thuốc đồng nhất, và cần đọc bằng chứng của từng hoạt chất/chế phẩm cụ thể thay vì suy diễn chung cho cả nhóm.

6. Hyaluronic acid tiêm nội khớp: đọc đúng chế phẩm để chọn đúng bệnh nhân

HA nội sinh không đơn thuần là một chất bôi trơn cơ học, mà là một glycosaminoglycan thiết yếu của môi trường nội khớp, có vai trò cơ học (nhớt – đàn hồi) lẫn sinh học qua tương tác với CD44 và các thụ thể TLR2/TLR4; HA trọng lượng phân tử cao có xu hướng thúc đẩy đáp ứng chống viêm, trong khi các đoạn HA bị phân mảnh nhỏ lại có thể liên quan tín hiệu tiền viêm.[14,15,16] Cơ chế tác dụng của HA tiêm nội khớp (IA-HA) vì vậy không nên bị đơn giản hóa thành "bổ sung chất nhờn". Đây cũng là phần bài viết muốn đi sâu nhất, vì trong thực hành kê đơn hằng ngày, việc chọn HA theo tên thương mại hoặc theo thói quen phổ biến hơn nhiều so với việc đọc có hệ thống đặc tính kỹ thuật của từng chế phẩm rồi đối chiếu với kiểu hình bệnh nhân trước mặt. Nội dung dưới đây được đối chiếu trực tiếp với nhãn sản phẩm (product insert/IFU) và y văn lập chỉ mục trên PubMed tại thời điểm biên soạn, thay vì trích dẫn lại các con số lưu truyền phổ biến nhưng chưa được kiểm chứng.

Y văn thường mô tả HA trong dịch khớp khỏe mạnh có trọng lượng phân tử rất cao (nhiều tổng quan trích dẫn khoảng 6–7 triệu Da), giảm xuống và phân mảnh nhiều hơn trong khớp thoái hóa. Tuy nhiên, các phép đo trực tiếp trên dịch khớp người cho thấy khoảng dao động rộng hơn nhiều so với một con số cố định — trọng lượng phân tử trung bình theo khối lượng của HA trong dịch khớp bình thường dao động từ dưới 1 đến khoảng 7 triệu Da tùy mẫu, với xu hướng dịch chuyển sang các phân đoạn trọng lượng thấp hơn ở khớp thoái hóa.[17,18] Vì vậy, con số "6–7 triệu Da ở khớp khỏe, thấp hơn nhiều trong bệnh lý" nên được hiểu là minh họa một xu hướng sinh học, không phải là một ngưỡng đo lường tuyệt đối áp dụng cho mọi bệnh nhân.

Các trục đặc tính kỹ thuật độc lập của một chế phẩm HA

Để phân loại đúng một chế phẩm HA, bác sĩ điều trị cần trả lời sáu câu hỏi độc lập với nhau — không câu nào suy ra được từ câu còn lại, và cần đọc riêng biệt thay vì gộp chung.[19,20]: (1) trọng lượng phân tử là bao nhiêu kDa, theo đúng trị số nhà sản xuất công bố; (2) cấu trúc polymer là linear hay cross-linked (hylan); (3) nguồn gốc sản xuất là động vật (avian) hay lên men sinh học; (4) nồng độ mg/mL và tổng liều mg thực nhận trong một bơm tiêm là bao nhiêu — đây là hai thông số khác nhau, ví dụ 20 mg/mL × 2 mL = 40 mg HA trong khi 10 mg/mL × 2 mL chỉ là 20 mg; (5) đặc tính lưu biến (độ nhớt, độ đàn hồi) và phác đồ số mũi tiêm ra sao; và (6) chế phẩm có được bổ sung hệ ổn định/chống oxy hóa (mannitol, sorbitol) hay không. Một sai lầm thường gặp là xem trọng lượng phân tử cao đồng nghĩa với cross-linked, hoặc suy diễn nồng độ/tổng liều từ tên nhóm phân loại thay vì đọc trực tiếp trên nhãn — **Bảng S3** minh họa cách đọc đúng thông qua một số chế phẩm quốc tế thường được nhắc đến trong y văn.

Thành phần phối hợp: mannitol/sorbitol và hệ chống oxy hóa

Về trục thứ sáu, HA nội khớp trong môi trường viêm chịu thoái biến nhanh hơn do các

gốc tự do (reactive oxygen species) được bạch cầu và tế bào hoạt dịch phóng thích; một số chế phẩm bổ sung polyol (mannitol hoặc sorbitol) với cơ chế được xác lập tốt nhất là trung hòa gốc tự do, giúp bảo tồn đặc tính lưu biến của HA trong điều kiện stress oxy hóa in vitro.[26] Một nghiên cứu tiền lâm sàng trên tế bào sụn người cho thấy sorbitol làm giảm stress oxy hóa, giảm apoptosis và một số chất trung gian viêm – dị hóa so với HA không bổ sung.[27] Riêng khẳng định phổ biến rằng "mannitol ức chế trực tiếp MMP-3 và IL-1β, kéo dài đáng kể thời gian bán hủy của HA" chưa có nguồn PubMed đủ mạnh để xác nhận ở mức độ chắc chắn đó — dữ liệu gần nhất chỉ cho thấy mannitol giảm biểu hiện MMP-13/ADAMTS4 cảm ứng bởi IL-1β trên một dòng tế bào sụn, công bố trên một tạp chí không được lập chỉ mục PubMed/MEDLINE.[28] Vì vậy, nên tư vấn và trình bày lợi ích của polyol ở mức "có thể làm chậm thoái biến HA và khởi phát giảm đau nhanh hơn trong một số thử nghiệm", chứ chưa nên khẳng định chắc chắn về kéo dài thời gian bán hủy hay tác động trực tiếp lên MMP-3 — đây là một trục đáng đọc trên nhãn sản phẩm nhưng chưa nên xem là yếu tố quyết định khi lựa chọn.

Khung tham chiếu theo giai đoạn Kellgren–Lawrence

Vị trí tổng quát của HA theo giai đoạn KL đã nêu ở **Bảng 1**; các phân tích gộp gần đây cho thấy bệnh nhân giai đoạn KL thấp, triệu chứng mới khởi phát có xu hướng đáp ứng tốt hơn rõ rệt so với thoái hóa khớp rất nặng.[2,3] và nhóm HMW/UHMW có tín hiệu giảm đau thuận lợi hơn LMW ở khoảng 4–6 tháng trong một số network meta-analysis.[29,30] với đáp ứng tốt hơn ở bệnh nhân trẻ tuổi, KL thấp và triệu chứng ban đầu rõ.[31] **Bảng S4** trình bày một khung tham chiếu thực hành phổ biến dựa trên các tín hiệu này — không phải một quy tắc bắt buộc, vì bằng chứng so sánh trực tiếp về hiệu quả giữa các nhóm MW theo từng giai đoạn KL cụ thể còn hạn chế và nên được điều chỉnh theo kiểu hình bệnh nhân ở **Bảng 2**.

Bác sĩ điều trị cần lưu ý rằng HA chỉ là một nửa của kế hoạch điều trị: hiệu quả bền vững chỉ đạt được khi phối hợp với chương trình tập luyện tăng cường cơ tứ đầu và kiểm soát cân nặng (Mục 3). HA giúp giảm đau đủ để tạo "cửa sổ cơ hội" cho bệnh nhân tham gia tập luyện phục hồi chức năng, qua đó phân phối lại tải trọng khớp một cách bền vững hơn so với việc chỉ dựa vào thuốc tiêm.

Chọn HA theo kiểu hình bệnh nhân

Bên cạnh giai đoạn KL, việc chọn đúng loại HA còn phụ thuộc vào kiểu hình lâm sàng cụ thể của từng bệnh nhân đối chiếu với các trục kỹ thuật trong **Bảng S3** và **Bảng 2.**

Bảng 2. Tình huống lâm sàng thường gặp và gợi ý lựa chọn HA tương ứng

Tình huống lâm sàng	Cách tiếp cận thực hành	Gợi ý loại HA (theo Bảng S3, Bảng S4)
Đau cấp, viêm màng hoạt dịch/tràn dịch rõ	Xử trí thành phần viêm trước (nghỉ ngơi, có thể hút dịch/corticosteroid); không chỉ đơn thuần đổi sang HA "mạnh hơn"	Nếu vẫn quyết định tiêm: ưu tiên độ nhớt vừa phải, không cross-linked mạnh; có thể cân nhắc chế phẩm có polyol, dù lợi ích còn ở mức bằng chứng sơ bộ
THK trung bình – nặng (KL III), đau nhiều khi chịu lực, muốn ít lần tiêm	Ưu tiên phác đồ gọn, tư vấn kỹ về đáp ứng đạt bình nguyên sau khoảng hai tháng	HMW/UHMW, cross-linked, phác đồ một mũi; tín hiệu giảm đau thuận lợi hơn ở 4–6 tháng.[29,30]
THK rất sớm (KL I), triệu chứng nhẹ, ưu tiên chi phí	Bắt đầu bằng phác đồ kinh điển nhiều mũi, theo dõi đáp ứng qua từng đợt	LMW/MMW, phác đồ đa liều (3–5 mũi/đợt); ưu tiên hiệu ứng kích thích chuyển hóa sụn qua CD44
Đã từng thất bại với một loại HA trước đó	Xác định rõ loại HA đã dùng, mức độ và thời gian đáp ứng, lý do thất bại trước khi đổi chế phẩm hoặc lặp lại phác đồ cũ	Đổi sang chế phẩm khác trục kỹ thuật với loại đã thất bại (ví dụ từ LMW nhiều mũi sang HMW/UHMW cross-linked một mũi), thay vì chỉ đổi tên thương mại cùng nhóm
Nghi ngờ dị ứng nguồn gốc động vật (trứng, lông vũ)	Khai thác kỹ tiền sử dị ứng trước khi kê đơn	Chế phẩm nguồn gốc lên men sinh học (non-avian)
THK rất nặng, biến dạng khớp rõ (KL IV)	Đặt kỳ vọng lợi ích thận trọng; không dùng HA để trì hoãn phẫu thuật khi đã có chỉ định rõ	Không có loại HA nào cho hiệu quả đủ lớn ở giai đoạn này; ưu tiên đánh giá chỉ định thay khớp (Mục 9)

An toàn và quản lý phản ứng bất lợi

HA tiêm nội khớp nhìn chung có độ an toàn cao, với phần lớn phản ứng bất lợi là tại chỗ, nhẹ và tự giới hạn: một network meta-analysis trên 74 nghiên cứu và 13.032 người bệnh ghi nhận tỷ lệ phản ứng tại chỗ khoảng 8,5%, không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các sản phẩm.[32] Phản ứng viêm cấp tính mạnh, sưng đau dữ dội xảy ra sớm sau tiêm và dễ nhầm với nhiễm trùng khớp thực sự ("pseudo-septic reaction") được mô tả kinh điển đầu tiên và rõ nhất với hylan G-F 20 (chế phẩm cross-linked) trong các báo cáo từ thập niên 1990–2000.[33,34] Tuy nhiên, một nghiên cứu thực chứng quy mô lớn hơn, dựa trên dữ liệu thực hành lâm sàng thường quy gần đây, không xác nhận nguy cơ vượt trội của nhóm cross-linked/nguồn gốc động vật so với HA tuyến tính khi so sánh trực tiếp.[35] Do đó, bác sĩ điều trị nên khai thác kỹ tiền sử phản ứng với lần tiêm trước và loại chế phẩm đã dùng, nhưng không nên khẳng định chắc chắn rằng nguy cơ này chỉ giới hạn ở nhóm HMW/cross-linked; cần phân biệt với nhiễm trùng khớp khi có sưng, nóng, đau tăng nhanh kèm theo triệu chứng toàn thân. Về mặt kỹ thuật, nồng độ HA không phù hợp hoặc

tiêm sai vị trí — vào mô mềm quanh khớp thay vì đúng khoang khớp — là nguyên nhân thực hành phổ biến gây phản ứng bất lợi tại chỗ; lựa chọn nồng độ và trọng lượng phân tử phù hợp với từng bệnh nhân quan trọng hơn việc chọn chế phẩm có nồng độ cao nhất trên thị trường.

Trình tự thực hành để chọn đúng chế phẩm HA cho từng bệnh nhân

Để tránh chọn HA theo cảm tính, có thể áp dụng trình tự đọc và quyết định theo chín bước sau: (1) xác định chẩn đoán, giai đoạn KL và kiểu hình bệnh nhân (**Bảng 1**, **Bảng 2**); (2) xác định mục tiêu điều trị (giảm đau, phục hồi chức năng, hỗ trợ tập luyện); (3) đọc trọng lượng phân tử theo trị số kDa nhà sản xuất công bố (**Bảng S3**), không suy diễn từ tên gọi phân loại; (4) kiểm tra cấu trúc polymer là linear hay cross-linked; (5) kiểm tra nguồn gốc sản xuất (avian hay lên men sinh học); (6) đọc nồng độ mg/mL; (7) tính tổng lượng HA thực nhận mg/bơm tiêm và tổng liều cả liệu trình; (8) tìm dữ liệu lưu biến (viscosity, G', G'') và phác đồ số mũi của chính sản phẩm; và (9) đối chiếu bằng chứng lâm sàng (RCT/meta-analysis) của chính chế phẩm/phác đồ đó với đặc điểm bệnh nhân trước mặt, thay vì suy diễn từ dữ liệu chung của "HA" sang một sản phẩm cụ thể. Sau tiêm, cần tư vấn bệnh nhân rằng đáp ứng thường không tức thì và có thể đạt bình nguyên sau khoảng 2 tháng, đồng thời lên kế hoạch đánh giá lại đau/chức năng để quyết định tiếp tục, đổi chế phẩm hoặc chuyển hướng điều trị nếu thất bại.

Bên cạnh việc chọn đúng chế phẩm, kỹ thuật tiêm cũng ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu quả và độ an toàn. Tiêm dưới hướng dẫn siêu âm giúp xác nhận đường kim vào đúng khoang khớp, tránh tiêm vào mô mềm hoặc mạch máu quanh khớp, đồng thời cho phép đánh giá nhanh tình trạng tràn dịch/viêm hoạt dịch ngay trước khi tiêm để quyết định có nên hút dịch hay trì hoãn tiêm HA (**Hình S4**) – một lợi ích thực hành gắn liền với vai trò của siêu âm trong chẩn đoán sớm đã trình bày ở Mục 2.

7. Huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) và chiến lược phối hợp

Huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) ngày càng được so sánh trực tiếp với HA trong điều trị THK gối, và xu hướng chung khá nhất quán: một số phân tích gộp từ nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng cho thấy PRP cải thiện đau (VAS) và chức năng (WOMAC) tốt hơn HA ở mốc 6 và 12 tháng, rõ nhất với PRP nghèo bạch cầu [36], và một network meta-analysis các liệu pháp sinh học tiêm nội khớp trên hơn 3.400 bệnh nhân cũng ghi nhận PRP hiệu quả hơn cả HA lẫn corticosteroid ở mốc 12 tháng.[37] Ở giai đoạn THK sớm–trung bình (KL II–III), phối hợp PRP–HA có thể cải thiện đau và chức năng tốt hơn HA đơn thuần, dù mức độ khác biệt không đồng nhất giữa các nghiên cứu và cần được diễn giải thận trọng theo từng công thức phối hợp cụ thể.[38,39]

Về mặt thực hành, dữ liệu so sánh PRP–HA hữu ích để tư vấn kỳ vọng cho bệnh nhân trước khi lựa chọn liệu pháp tiêm, nhưng không nên suy diễn kết quả của một công thức phối hợp cụ thể sang mọi chế phẩm thương mại khác trên thị trường.

8. Kỹ thuật tái tạo và phục hồi sụn khớp

Ở bệnh nhân trẻ tuổi hoặc có tổn thương sụn khu trú chưa lan tỏa, các kỹ thuật bảo tồn/tái tạo sụn có thể được cân nhắc trước khi tính đến thay khớp, bao gồm: rửa khớp và làm sạch (debridement/lavage); các kỹ thuật kích thích

tủy xương như vi gãy xương dưới sụn (microfracture); các kỹ thuật phục hồi sụn như cấy ghép tế bào sụn tự thân (ACI), ghép xương – sụn tự thân hoặc đồng loại (osteochondral autograft/allograft); và đục xương chỉnh trục (HTO) khi có lệch trục chi phối hợp với tổn thương khu trú một khoang.[40] Lựa chọn kỹ thuật phụ thuộc vào kích thước, độ sâu và vị trí tổn thương, tình trạng trục chi, tuổi và mức độ hoạt động của bệnh nhân; các phương pháp này thường không phù hợp khi đã có thoái hóa lan tỏa nặng (KL III–IV) trên toàn bộ khớp

9. Phẫu thuật thay khớp gối toàn phần

Thay khớp gối toàn phần được chỉ định khi THK ở giai đoạn nặng (thường KL IV) gây ảnh hưởng rõ rệt đến chức năng và chất lượng cuộc sống, dù đã được điều trị bảo tồn đầy đủ. Trước phẫu thuật, chương trình prehabilitation nhằm tăng cường cơ tứ đầu đùi có thể cải thiện khả năng phục hồi chức năng sớm sau mổ.[8] Đồng thời, cần tối ưu hóa các bệnh đồng mắc (kiểm soát đường huyết, giảm cân nếu béo phì nặng, kiểm soát huyết áp, ngừng hút thuốc). Một nguyên tắc thực hành quan trọng là không nên trì hoãn vô thời hạn một chỉ định thay khớp đã rõ ràng bằng các biện pháp bảo tồn kéo dài, vì việc trì hoãn quá lâu có thể dẫn đến teo cơ, biến dạng khớp nặng hơn và kết quả phục hồi sau mổ kém hơn.



Hình 2. Thuật toán thực hành tích hợp lựa chọn điều trị thoái hóa khớp gối theo giai đoạn

(Nguồn: minh họa của tác giả, xây dựng từ nội dung bài viết)

10. Thuật toán thực hành tích hợp theo giai đoạn

Gộp lại các nội dung trên thành một trình tự làm việc duy nhất, có thể đề xuất một quy trình thực hành tám bước (**Hình 2**): (1) xác định chẩn đoán và giai đoạn bệnh qua lâm sàng, X-quang và hình ảnh học bổ sung khi cần; (2) đánh giá kiểu hình bệnh nhân (tuổi, chỉ số khối cơ thể, mức độ hoạt động, viêm màng hoạt dịch, tiền sử điều trị); (3) thiết lập nền tảng điều trị không

dùng thuốc (giảm cân, tập luyện theo giai đoạn); (4) sử dụng thuốc giảm đau – kháng viêm hợp lý và cân nhắc SYSADOA; (5) xem xét tiêm nội khớp (HA, PRP hoặc phối hợp) khi triệu chứng còn tồn tại; (6) cân nhắc kỹ thuật bảo tồn/tái tạo sụn ở bệnh nhân trẻ có tổn thương khu trú; (7) đánh giá chỉ định phẫu thuật thay khớp khi đã đủ tiêu chuẩn và điều trị bảo tồn không còn hiệu quả; và (8) theo dõi định kỳ, đánh giá lại đáp ứng và điều chỉnh chiến lược khi cần. Tám bước này không phải là một trình tự cứng nhắc phải đi hết mới quay lại bước 1 – trên thực tế, mỗi lần tái khám là một dịp để đi lại vòng lặp từ bước (2), vì kiểu hình và mức độ đáp ứng của bệnh nhân có thể thay đổi theo thời gian.

III. KẾT LUẬN

Nếu phải tóm gọn toàn bộ bài viết trong một câu, đó sẽ là: quản lý thoái hóa khớp gối hiệu quả không nằm ở việc tìm ra "một biện pháp tốt nhất", mà ở việc phối hợp đồng thời và đúng trình tự nhiều nhóm can thiệp theo giai đoạn bệnh và kiểu hình của từng bệnh nhân.

Điểm khởi đầu, và cũng là điểm dễ bị bỏ qua nhất trong thực hành, là chẩn đoán sớm – kết hợp lâm sàng, X-quang, siêu âm và khi cần, các kỹ thuật cộng hưởng từ định lượng. Sụn khớp và màng hoạt dịch ở giai đoạn sớm còn khả năng đáp ứng tốt hơn rõ rệt so với giai đoạn muộn, nên mọi biện pháp phía sau – từ giảm cân, tập luyện có hướng dẫn, thuốc giảm đau – kháng viêm theo bậc thang an toàn tăng dần, đến các liệu pháp tiêm nội khớp như HA và PRP được chọn theo đúng đặc tính kỹ thuật của sản phẩm thay vì tên thương mại – đều phát huy hiệu quả tốt hơn khi được bắt đầu sớm. Ở nhóm bệnh nhân trẻ có tổn thương sụn khu trú, các kỹ thuật bảo tồn/tái tạo sụn có thể kéo dài thêm thời gian trước khi cần đến phẫu thuật; và khi đã có chỉ định thay khớp gối rõ ràng, điều nên tránh là trì hoãn vô thời hạn bằng các biện pháp bảo tồn kéo dài không còn mang lại lợi ích tương xứng.

Thuật toán thực hành tám bước được đề xuất trong bài viết không nhằm thay thế đánh giá lâm sàng, mà nhằm giúp chuẩn hóa quy trình ra quyết định và làm điểm khởi đầu cho các nghiên cứu so sánh hiệu quả – chi phí giữa các chiến lược điều trị cụ thể trên bệnh nhân Việt Nam trong thời gian tới.

LỜI CẢM ƠN

Nội dung bài viết được tác giả phát triển và cập nhật từ tài liệu giảng dạy, bài giảng hội nghị chuyên ngành và bài viết chuyên môn do chính tác giả biên soạn trên nền tảng học thuật cá nhân, đồng thời bổ sung và đối chiếu với y văn quốc tế được lập chỉ mục trên PubMed. Tác giả không nhận được nguồn tài trợ nào cho việc thực hiện bài viết này và cam kết không có xung đột lợi ích liên quan đến nội dung được trình bày.

PHỤ LỤC

Các Hình S1-S4, Bảng S1-S4 Có thể truy cập trong phụ lục tại địa chỉ: https://tapchi.ydn.edu.vn/index.php/yduoc/vi/article/view/128

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149-162. DOI:10.1002/acr.24131

2. Cao Y, et al. Quantitative analysis of the efficacy and associated factors of intra-articular hyaluronic acid with respect to osteoarthritis symptoms: a systematic review of randomized trials and model-based meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2025;33(6):666-679. DOI:10.1016/j.joca.2025.01.008

3. Migliorini F, Maffulli N, Simeone F, et al. Intra-articular hyaluronic acid injections may be beneficial in patients with less advanced knee osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Sports Med*. 2025;55(8):1953-1969. DOI:10.1007/s40279-025-02265-8

4. Messier SP, Gutekunst DJ, Davis C, DeVita P. Weight loss reduces knee-joint loads in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(7):2026-2032. DOI:10.1002/art.21139

5. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):433-439. DOI:10.1136/ard.2006.065904

6. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(12):1263-1273. DOI:10.1001/jama.2013.277669

7. Juhl C, Christensen R, Roos EM, Zhang W, Lund H. Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(3):622-636. DOI:10.1002/art.38290

8. Skoffer B, Dalgas U, Mechlenburg I. Progressive resistance training before and after total hip and knee arthroplasty: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2015;29(1):14-29. DOI:10.1177/0269215514537093

9. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med*. 2005;142(7):532-546. DOI:10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00012

10. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002. DOI:10.1056/nejmoa2032183

11. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216. DOI:10.1056/nejmoa2206038

12. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9741):595-605. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60888-4

13. Permuy M, Guede D, López-Peña M, et al. Comparison of various SYSADOA for the osteoarthritis treatment: an experimental study in rabbits. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:120. DOI:10.1186/s12891-015-0572-8

14. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:321. DOI:10.1186/s12891-

015-0775-z

15. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(2):54-67. DOI:10.1186/ar623

16. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch E. Anti-inflammatory effects of intra-articular hyaluronic acid: a systematic review. *Cartilage*. 2019;10(1):43-52. DOI:10.1177/1947603517749919

17. Adam N, Ghosh P. Hyaluronan molecular weight and polydispersity in some commercial intra-articular injectable preparations and in synovial fluid. *Inflamm Res*. 2001;50(6):294-299. DOI:10.1007/PL00000247

18. Temple-Wong MM, Ren S, Quach P, et al. Hyaluronan concentration and size distribution in human knee synovial fluid: variations with age and cartilage degeneration. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:18. DOI:10.1186/s13075-016-0922-4

19. Ferkel E, Manjoo A, Martins D, Bhandari M, Sethi P, Nicholls M. Intra-articular hyaluronic acid treatments for knee osteoarthritis: a systematic review of product properties. *Cartilage*. 2023;14(4):424-432. DOI:10.1177/19476035231154530

20. Lu KH, Lu PWA, Lin CW, Lu EWH, Yang SF. Different molecular weights of hyaluronan research in knee osteoarthritis: a state-of-the-art review. *Matrix Biol*. 2023;117:46-71. DOI:10.1016/j.matbio.2023.02.006

21. US Food and Drug Administration. HYALGAN (sodium hyaluronate), PMA P950027. Approved May 28, 1997.

22. US Food and Drug Administration. ORTHOVISC high molecular weight hyaluronan, PMA P030019. Approved February 4, 2004.

23. Haute Autorité de Santé. ARTHRUM H 2%—Avis de la Commission. 2015.

24. US Food and Drug Administration. SYNVISC (hylan G-F 20), PMA P940015. Approved August 8, 1997.

25. Leighton R, Fitzpatrick J, Smith H, et al. Systematic clinical evidence review of NASHA (Durolane hyaluronic acid) for the treatment of knee osteoarthritis. *Open Access Rheumatol*. 2018;10:43-54. DOI:10.2147/OARRR.S162127

26. Conrozier T, Mathieu P, Rinaudo M. Mannitol preserves the viscoelastic properties of hyaluronic acid in an in vitro model of oxidative stress. *Rheumatol Ther*. 2014;1(1):45-54. DOI:10.1007/s40744-014-0001-8

27. Mongkhon JM, Thach M, Shi Q, Fernandes JC, Fahmi H, Benderdour M. Sorbitol-modified hyaluronic acid reduces oxidative stress, apoptosis and mediators of inflammation and catabolism in human osteoarthritic chondrocytes. *Inflamm Res*. 2014;63(8):691-701. DOI:10.1007/s00011-014-0738-2

28. Grange L, Kessler J, Conrozier T. Addition of mannitol to hyaluronic acid enhances the inhibition of matrix metalloprotease expression in IL-1β stimulated human C-20/A4 chondrocytes. *Orthop Sports Med Open Access J*. 2020;4(2). DOI:10.32474/OSMOAJ.2020.04.000181

29. Hummer CD, et al. High molecular weight intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21:702.

DOI:10.1186/s12891-020-03729-w

30. Migliorini F, et al. Comparison of different molecular weights of intra-articular hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: a level I Bayesian network meta-analysis. *Biomedicines*. 2025;13(1):175. DOI:10.3390/biomedicines13010175

31. Chevalier X, Sheehan B. Predictors of clinical benefit with intra-articular hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis: a narrative review. *Curr Rheumatol Rev*. 2024;20(4):379-387. DOI:10.2174/0115733971274662240108074038

32. Bannuru RR, et al. Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(12):2022-2041. DOI:10.1016/j.joca.2016.07.010

33. Puttick MP, Wade JP, Chalmers A, Connell DG, Rangno KK. Acute local reactions after intraarticular hylan for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 1995;22(7):1311-1314.

34. Goldberg VM, Coutts RD. Pseudoseptic reactions to hylan viscosupplementation: diagnosis and treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(419):130-137. DOI:10.1097/00003086-200402000-00021

35. Ong KL, Farr J, Gudeman AS, et al. Risk of severe acute localized reactions for different intraarticular hyaluronic acid knee injections in a real-world setting. *Cartilage*. 2021;13(1 Suppl):376S-386S. DOI:10.1177/19476035211025815

36. Belk JW, Kraeutler MJ, Houck DA, et al. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Sports Med*. 2021;49(1):249-260. DOI:10.1177/0363546520909397

37. Migliorini F, Driessen A, Quack V, et al. Comparison between intra-articular infiltrations of placebo, steroids, hyaluronic and PRP for knee osteoarthritis: a Bayesian network meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2021;141(9):1473-1490. DOI:10.1007/s00402-020-03551-y

38. Baria MR, Vasileff WK, Borchers J, et al. Treating knee osteoarthritis with platelet-rich plasma and hyaluronic acid combination therapy: a systematic review. *Am J Sports Med*. 2022;50(1):273-281. DOI:10.1177/0363546521998010

39. Karasavvidis T, Totlis T, Gilat R, Cole BJ. Platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid improves pain and function compared with hyaluronic acid alone in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthroscopy*. 2021;37(4):1277-1287. DOI:10.1016/j.arthro.2020.11.052

40. Richter DL, Schenck RC Jr, Wascher DC, Treme G. Knee articular cartilage repair and restoration techniques: a review of the literature. *Sports Health*. 2016;8(2):153-160. DOI:10.1177/1941738115611350