

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К  
ЛЕЧЕНИЮ  
ДЕФОРМИРУЮЩЕГО АРТРОЗА  
КОЛЕННОГО СУСТАВА.

*fermathron.*

Применение препаратов увеличивающих  
вязкоэластичность синовиальной жидкости



**АРТРОЗ** - хроническое мультифакторное заболевание суставов, связанное с первичным нарушением гомеостаза в суставном хряще, зависящим напрямую от вязкоэластичности синовиальной жидкости и приводящим к его частичному или полному разрушению с неспецифической воспалительно-пролиферативной реакцией окружающих тканей, проявляющееся первично болями и ограничением движений в суставе.

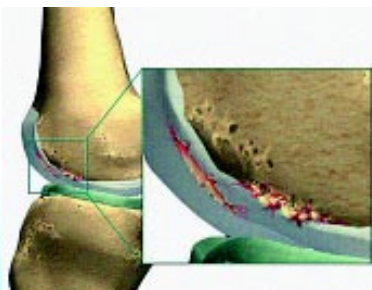
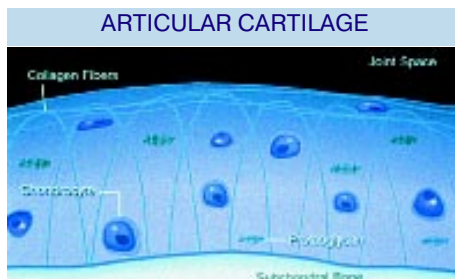
Наиболее часто употребляющийся термин в отечественной медицине – остеоартроз (ОА) – по нашему мнению и по мнению Лучихиной, 2001, как бы размывает суть основы патологии, означая наличие изменений в субхондральной кости и появление краевых остеофитов, что относится к поздней стадии заболевания, которая отражает включение уже вторичных (по отношению к поражению хряща и изменениям вязкоэластичных свойств внутрисуставной среды) патогенетических механизмов, связанных с нарушенной функцией сустава и патологическим перераспределением нагрузок на его отделы.

### ПАТОГЕНЕЗ ОА.

Ведущими в патогенезе артроза являются дегенерация и деструкция суставного хряща, развивающегося вследствие несоответствия между механической нагрузкой на суставную поверхность хряща и его способностью противостоять этой нагрузке.

Изменение суставного хряща может быть обусловлено как врожденными, так и приобретенными внутренними и внешними факторами, то есть носит характер мультифакторности.

Морфологически изменения в суставном хряще представлены в начале его помутнением, сухостью, шероховатостью, потерей эластичности и упругости. Затем происходит его разволокнение, растрескивание, изъязвление с обнажением подлежащей кости и отделением в суставную полость хрящевых фрагментов. В результате увеличивается коэффициент трения между суставными поверхностями, хрящ теряет свои свойства амортизатора, уменьшающего давление на подлежащую кость, формируется зона субхондрального остеосклероза.

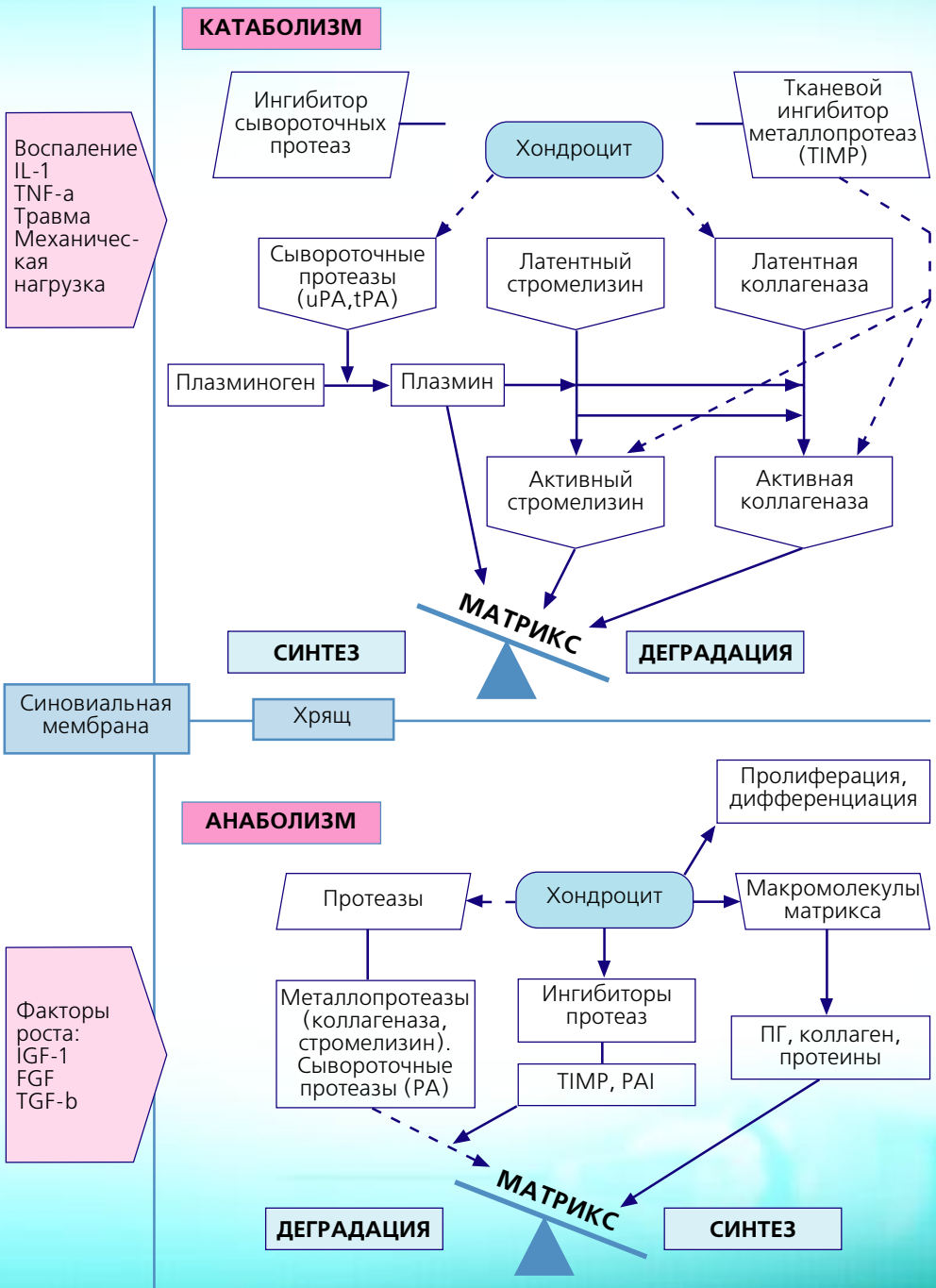


Основным патофизиологическим звеном, отвечающим за прогрессирование разрушения суставного хряща, является снижение коллагеновых волокон типа II и деградация протеогликановых макромолекул (J. Pelletier et al., 1983, J. Martel-Pelletier, 1991). Разрушение коллагеновой сети связано с повышением синтеза энзимов, таких как коллагеназа, деградация

протеогликанов - с увеличением стромелизина и др. протеаз, что происходит в связи с экспрессией их генов цитокинами в синовиальной оболочке (J. Pelletier, D. Howell, 1993), или обусловлено генетически (M. Zafarullah et al., 1992).

# ФАКТОРЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ГОМЕОСТАЗ В СУСТАВНОМ ХРЯЦЕ

(J.Martel-Pelletier, 1993)



Коллагеназа и стромелизин синтезируются в проэнзимной форме и должны быть активированы, в том числе и деградатами собственного субстрата. Полностью процесс активации не изучен, однако, вероятно, плазмин участвует в этом, что подтверждается повышением в образцах хряща больных ОА и-РА (урокиназной формы активатора плазминогена), отсутствием изменений т-РА (тканевой активатор плазминогена), и снижением уровня PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена -1) - одного из наиболее важных ингибиторов этих энзимов. Благодаря активаторам плазминогена происходит переход последнего в свою активную форму - плазмин.

Компоненты хрящевого матрикса могут инициировать и усилить воспалительную реакцию.

Цитокины, такие как интерлейкин-1, стимулируют хондроциты, увеличивают синтез таких ферментов, как коллагеназа, стромелизин, РА, и блокируют синтез ингибиторов этих ферментов, а, именно, тканевого ингибитора металлопротеаз (TIMP) и PAI-1, а также ингибируют синтез матричных составляющих: коллагена и протеогликанов. Происходит деструкция суставного хряща, увеличивается содержание в суставной полости его фрагментов, и тем самым замыкается порочный круг, развивается артроз.

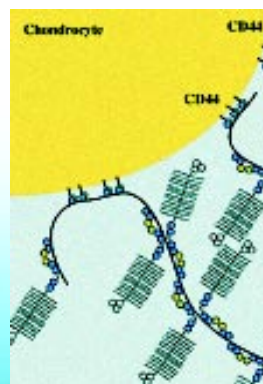
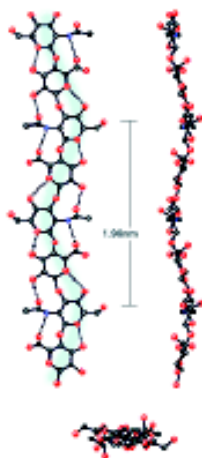
### РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЯ ВЯЗКОЭЛАСТИЧНОСТИ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ОА.

Одним из основных элементов в патофизиологии поражения суставного хряща является уменьшение вязкоэластичных свойств синовиальной жидкости, что приводит к увеличению силы трения суставных поверхностей и, как следствие, увеличения поражения хряща. Главным элементом, отвечающим за вязкоэластичные свойства суставной жидкости, является гиалуронан - линейный полисахарид из группы гликозаминогликанов, образованный многократным повторением дисахаридных соединений N-ацетилгликозамина и глюкуроновой кислоты.

Снижение протективных свойств гиалуранана связана по меньшей мере с двумя факторами. Первый - это локальное снижение гиалуронана на поверхности суставного хряща, связанное с эффектом разведения, особенно, при наличии выраженного выпота. Второй - снижение молекулярного веса гиалуронана, что в том числе обусловлено увеличением при неспецифической воспалительной реакции концентрации литических энзимов и кислородных радикалов.

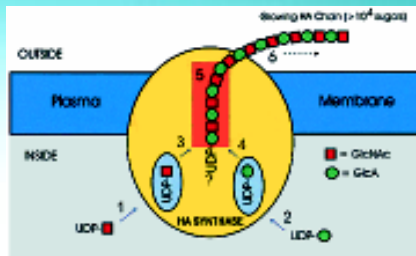
Защитные свойства гиалуронана не ограничиваются механическим щажением хряща, в эксперименте показано достоверное снижение активности ферментов, участвующих в разрушении хряща, что может быть обусловлено снижением проникновения этих ферментов в хрящ. Кроме того, показано *in vitro* уменьшение разрушения макромолекул протеогликанов хряща, что может быть связано с протективными свойствами гиалуронана для этих макромолекул. Гиалуронан способен воздействовать на клеточные элементы сустава, через многочисленные мембранные рецепторы (прим. CD44).

В суставе гиалуронан синтезируется на внутренней поверхности плазматической мембраны хондроцитов в суставном хряще и гиалоцитов (синовиоцитов класса А), представляющих собой по природе мононуклеарные фагоциты в синовии (С.Weiss, Ph.Band,1995).



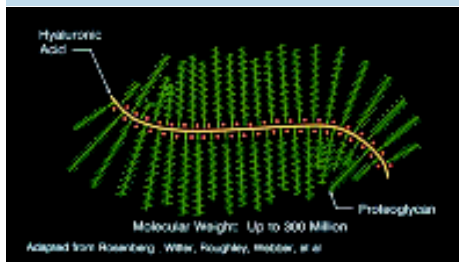
Механизмы, регулирующие синтез гиалуронана, изучены еще недостаточно, но показано влияние на синтез гиалуронана факторов роста и экзогенного гиалуронана (С.Абатангело,1995).

Одной из важнейших функций гиалуронана является стабилизация структуры протеогликанов, которые в связи с гиалуронатом образуют макромолекулы (агреганты) с большой молекулярной массой, именно они и откладываются внутри коллагеновой сети суставного хряща, придавая последней упругость и эластическую прочность, при условии гидратированности молекулы протеогликана, а гидратация молекулы протеогликана полностью обеспечивается гиалуронатом (D.Heinegard, A.Oldberg,1989).

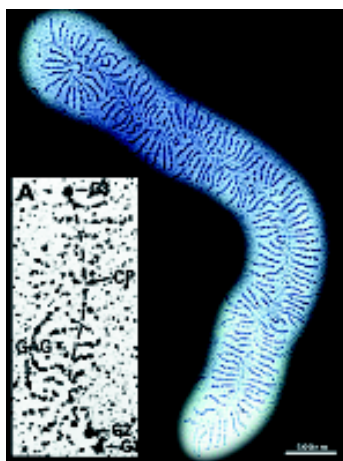


Multiple Functions of Hyaluronan Synthases  
 1) UDP-GlcNAc Binding Site  
 2) UDP-GlcA Binding Site  
 3) beta (1,4) GlcNAc transferase  
 4) beta (1,3) GlcA transferase  
 5) HA (acceptor) Binding Site  
 6) HA Transfer (translocator)

### PROTEOGLYCAN AGGREGATE



### AN INDIVIDUAL PROTEOGLYCAN MOLECULE



Электронная микроскопия протеогликановой макромолекулы

Клеточные эффекты гиалуронана весьма разнообразны: показано, что введение в суставную полость экзогенного гиалуронана стимулирует синтез собственного, ингибирует индуцированный интерлейкином-1 синтез простагландинов класса E2, простомелизина и высвобождение арахидоновой кислоты, инициирует синтез TIMP-1. Помимо прямого влияния на клеточные элементы, гиалуронан защищает их от повреждающего действия кислородных радикалов, вступая с ними в конкурентную связь, кроме этого данный эффект может быть обусловлен стереохимической структурой гиалуронана, которая удерживает клетки-мишени на значительном расстоянии от повреждающих агентов. Лучихина Л.В. разделила биологические функции гиалуронана на молекулярные и клеточные: молекулярная физиология гиалуронана: структура матрикса, смазывание, водный баланс,

стереохимическое взаимодействие; клеточные взаимодействия: клеточная пролиферация, развитие,

перемещение, распознавание, дифференциация, взаимодействие с лейкоцитами.

Таким образом, вязкоэластичные и протективные свойства синовиальной жидкости напрямую зависят от концентрации в ней и молекулярного веса гиалуронана. С возрастом, как и других системах организма, происходят «сбои» в синтезе гиалуронана, значительно уменьшается его молекулярный вес, хотя концентрация

## Cartilage Homeostasis



может остаться прежней или даже увеличиться. При травмах, воспалении, механической нагрузке происходит, как правило, как снижение молекулярного веса, так и концентрации. Все это приводит к тому, что гиалуронан оказывается неспособным удерживать необходимую жидкость, и ее избыток поглощается коллагеновыми волокнами

хряща, что приводит к их набуханию, хрящ гипергидратируется и более не может эффективно противостоять нагрузкам, кроме того снижается смазывающие свойства синовиальной жидкости. Все это приводит к разрыву коллагеновой сети хряща, выходу компонентов суставного матрикса, стимулированию протеазной активности.

Таким образом, гомеостаз в суставном хряще заключается в поддержании зыбкого равновесия между факторами, повреждающими его, и факторами, способствующими его протекции и регенерации. Соответственно, болезнь начинается тогда, когда происходит перевес в сторону факторов деградации.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечебная программа при остеоартрозе, учитывая патогенетические особенности, должна быть максимально направлена на восстановление и поддержание очень зыбкого равновесия (гомеостаза) в суставном хряще, должны быть максимально использованы все современные методы лечения пациента, в данном случае нельзя ограничиваться односторонним подходом, использованием только одного способа лечения. Комплексный индивидуальный подход - вот гарантия успеха.

В первую очередь, давайте посмотрим на патологический процесс с точки зрения болезни. Что находится в ее основе, какой ее участник правит процессом?... ЧЕЛОВЕК !!!?... точнее его организм. Но как же так, ведь одной из задач живого организма является поддержание гомеостаза, то есть постоянства внутренней среды? Вот как раз с этой задачей он и пытается справиться. Дело в том, что на поврежденный по разным причинам суставной хрящ организм, как мы говорили выше, отвечает воспалительно-пролиферативной реакцией, которая направлена на эвакуацию пораженного, разрушенного хряща из этого организма, при этом активируются достаточно мощные ферментные системы, которые могут при определенных условиях не ограничиться воздействием только на пораженные ткани. Таким образом задача врача и, естественно, больного (ибо без их объединения против болезни ни о каком положительном результате не может быть и речи), максимально предохранить здоровый хрящ, при этом допустив эвакуацию афункционального хряща, и стимулировать синтез нового.

К сожалению, в виду еще далеко неполной изученности природы остеоартроза нельзя говорить о стопроцентной эффективности какой бы то ни было лечебной программы, однако, учитывая проведенные клинические испытания, приводимая ниже лечебная программа максимально отвечает современным взглядам на эту проблему.

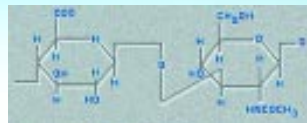
### Лечебная программа.

1. «Базисная терапия» (основная, направленная на предотвращение дальнейшего прогрессирования дегенерации, стабилизацию процесса, стимулирование репарации суставного хряща).
2. Уменьшение болевого синдрома и купирование реактивного синовита.
3. Улучшение функции сустава.
4. Хирургическое лечение.

## 1. «БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ».

### 1.1 Использование препаратов гиалуроновой кислоты.

Гиалуроновая кислота (гиалуронан, гиалуронат) представляет собой линейный полисахарид, состоящий из многократно повторяющихся блоков N-ацетил-глюкозамина и глюконовой кислоты.



Гиалуронан широко представлен в живых организмах см. табл. 1.

*Табл. 1. Концентрация гиалуронана в различных тканях и жидкостях.*

Ткань или жидкость	Концентрация (мг/л)
Пупочный канатик человека	4100
Синовиальная жидкость человека	1420-3600
Назальный хрящ быка	1200
Стекловидное тело человека	140-338
Кожа человека	200
Мышцы кролика	27
Мозг кролика	65
Моча человека	0.1-0.5
Сыворотка человека	0.01-0.1

Нативный гиалуронан в суставной жидкости здорового человека имеет средний молекулярный вес около 2-4 млн D, отмечено снижение его веса с возрастом и у больных остеоартрозом (см. график). Кроме снижения молекулярного веса изменяются реологические параметры синовиальной жидкости (см. табл. 2).

*Табл. 2. Реологические параметры синовиальной жидкости у молодых, пожилых, больных остеоартрозом.*

Группа пациентов	Комплексная вязкость(ПА*сек)	% эластичности
Молодые	137	94
Пожилые	33	71
С остеоартрозом	0.4-5	36-73

### IN VITRO

In vitro, растворы гиалуронана оказывают влияние на клетки воспаления, ингибируя трансформацию лимфоцитов, фагоцитарную активность макрофагов и гранулоцитов, высвобождение простагландинов. In vitro, кроме этого, отмечается протекция хондроцитов и имплантантов хряща от деградации с помощью энзимов, интерлейкинов-1, свободных перекисных радикалов, что напрямую зависит от вязкости (молекулярного веса). В дополнение к этому доказана стимуляция продукции тканевого ингибитора металлопротеаз-1 в эксперименте с использованием коровьего хряща. Вообще, эти клеточные эффекты зависят от концентрации и молекулярного веса гиалуронана.

Отмечена стимуляция синтеза гиалуронана культурами синовиальных клеток под действием добавления к ним экзогенных растворов гиалуронана, при чем максимальный эффект определяется через 48 часов после введения и продолжается по данным литературы до 30 сут.

При изучении моделей на животных (лабораторные мыши, кролики, собаки и т. д.) показано, что гиалуронан может предохранять суставной хрящ от физических воздействий. Однако, в литературе нет указаний на опыты, проводимые на человеке. И также как *In vitro* получена прямая зависимость между молекулярным весом гиалуронана и его протективным эффектом.

Используя экспериментальную модель, основанную на иммобилизации коленных суставов кроликов, Kikuchi et al. показали, что улучшение подвижности суставов при введении гиалуронана с высоким молекулярным весом (SL-101; молекулярный вес = 2.02 млн D, произведенный посредством бактериальной ферментации) было достоверно выше, чем введение гиалуронана с молекулярным весом = 980 тыс D, произведенной из петушиных гребней, или физиологического раствора. Используя аналогичную модель Kido et al. пришли к выводу, что, кроме улучшения подвижности сустава, достоверно увеличивается содержание сульфатированных глюкозаминогликанов при введении гиалуронана SL-1010.

Kikuchi et al. использовали модель частичной менискэктомии у кроликов, тестируя эффекты от гиалуронана с M=1.9 млн D, гиалуронана с молекулярным весом = 800 тыс D и физиологического раствора на деградиацию суставного хряща, и пришли к выводу, что оба препарата гиалуронана достоверно ингибируют дегенерацию хряща в сравнении с физиологическим раствором, и этот эффект достоверно выше у раствора гиалуронана с высоким молекулярным весом, чем у раствора с низким молекулярным весом.

Большинство западных исследований подтверждает данную тенденцию увеличения протективного и стимулирующего эффекта на суставной хрящ при увеличении молекулярного веса гиалуронана, однако, есть исследования, в которых не обнаружилось достоверных отличий при использовании разных препаратов гиалуронана Aviad et al. 1994, более того показан более высокий хондропротективный эффект гиалуронана с молекулярным весом до 1 млн D (Asari A. et al., 1994), но все исследователи сходятся в значительном положительном по сравнению с плацебо.

Производные гиалуронана используемые в современной терапии остеоартроза разделяются на две группы:

А. Препараты с линейной (т. е. подобной природной) структурой молекулы:

А.1 Полученные из петушиных гребешков: Hyalgan, Hyalart, Artz;

А.2 Полученные путем длительной бактериальной ферментации: Fermatron;

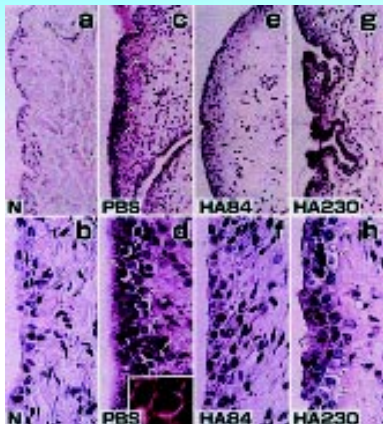
В. Препараты с перекрестными связями (не природными связями) между молекулами гиалуронової кислоты:

В.1 Полученные из петушиных гребешков: Synvisc.

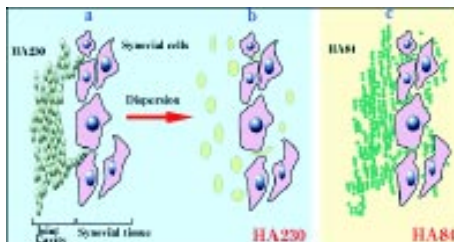
Отрицательным качеством препаратов группы А.1 является содержание в последних небольшого количества куриного белка, что может стать причиной передачи вирусной инфекции и аллергической реакции вплоть до анафилактического шока при инъекции, кроме того молекулярный вес большинства из них недостаточно высок и колеблется в пределах 0,6-0,75 млн D. Использование при синтезе перекрестных связей между гидроксильными группами молекул гиалуронової кислоты позволило увеличить молекулярный вес препаратов группы В.1 до 4-6 млн D, однако утеряна линейная (природная) структура молекул, в молекулах появляются высокоэнергетичные связи, эффект от разрушения которых на живую ткань слабо изучен, кроме того сохраняются побочные эффекты связанные с наличием в препарате куриного белка. Кроме того, в ряде исследований показано, что использование препаратов с очень высоким молекулярным весом, которые хотя и обладают более высокими вязкими свойствами, однако из-за укрупнения молекул не могут эффективно проникать в суставной хрящ,



естественно ограничивая свое положительное воздействие на него, что наглядно показано на схеме и фотографиях (Asari A. et al.,1994).



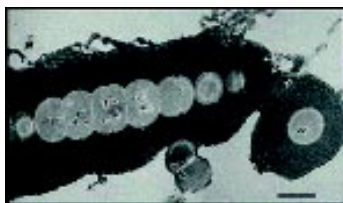
Хорошо видно, что синовиальная ткань сустава леченного гиалуронатом с M=840 тыс. D(HA84) очень сходна с нормальной(N), чего нельзя сказать о ткани сустава, леченного гиалуронатом с M=2300 тыс. D (HA230). Окраска гематоксилином-эозином, увеличение x150(a,c,e,g), x580(b,d,f,h). (Asari A. et al.,1994).



Гипотеза, которая объясняет возможность более эффективного действия гиалуронана с M=840 тыс. D: гиалуронан с несколько меньшим молекулярным размером более просто проникает в синовиальные ткани, в связи с чем его концентрация в последних значительно возрастает(Asari A. et al.,1994)

В связи с вышесказанным препарат гиалуроновой кислоты должен быть максимально безопасным для пациента с молекулярным весом, который обеспечивает достаточную вязкоэластичность и не препятствует проникновению препарата в суставной хрящ. Наиболее отвечают данным требованиям препараты из группы А.2.

При лечении остеоартрозов мы остановились на применении **Fermatron (Biomet Merck, Vitrolife, UK)**, в виду высокой безопасности использования последнего (для синтеза биополимера используются полисахаридные цепи, полученные путем длительной ферментации бактерий штамма *Streptococcus equi*, при чем этот штамм не является продуктом генной инженерии и абсолютно безвреден для человека), отсутствия побочных эффектов, присущих продуктам полученным из петушиных гребешков, при этом препарат обладает достаточным молекулярным весом 1,1 млн D.



Данная фотография показывает синтез гиалуронана штаммом *Streptococcus equi*.

**Fermatron** представляет собой 1% раствор гиалуроната натрия. По сути **Fermatron** относится к производным гиалуронана, с основными клиническими эффектами присущими протезам синовиальной жидкости.

Введение **Fermatron** в полость пораженного сустава вызывает **улучшение вязкоэластичных и защитных свойств синовиальной жидкости, уменьшение воспалительной реакции, снижение болевого синдрома, улучшение подвижности**

**сустава, восстановление гомеостаза в пораженном хряще, стимуляция синтеза нативного гиалуронана.**

**Fermatron** можно использовать при любой стадии остеоартроза, однако его эффективность выше на ранних стадиях развития заболевания, кроме того клинический эффект в этом случае наступает быстрее: в 1-2 стадиях клинический эффект может наступить уже после третьей инъекции, в 4-ой стадии описаны случаи получения клинического эффекта только после седьмой инъекции.

После проведенных многоцентровых клинических исследований показан оптимальный эффект от четырех внутрисуставных инъекций препарата с недельными перерывами. Его длительность в среднем 6 мес. с момента последней инъекции, что зависит более всего от интенсивности кatabолических процессов в суставе хряще. В виду отсутствия системного действия препарата при лечении Fermatron возможно использование других лекарственных препаратов, применяемых пациентом.

Единственным абсолютным противопоказанием для использования препарата является наличие инфекции в зоне введения.

Не стоит вводить препарат при выраженном внутрисуставном выпоте в виду его малой эффективности в данном случае.

Не изучено действие препарата при беременности и лактации, а также у детей.

Побочные реакции отмечались по данным разных исследователей у 0.1-0.2%

пациентов: появлялась кратковременная боль, отек в области инъекции и появление внутрисуставной экссудации, в некоторых случаях экссудация и болевой синдром носили более продолжительный и интенсивный характер в этом случае необходимо было произвести пункцию сустава, удаление экссудата с его последующим лабораторным исследованием для исключения инфекции и микрокристаллической артропатии (подагры). Обычно такие реакции бесследно проходили в течение нескольких дней и не влияли на эффективность лечения, при необходимости назначались ненаркотические анальгетики (ацетомефен). При введении препарата экстраартикулярно иногда развивались локальные побочные реакции в виде локальной гиперемии, которые купировались самостоятельно.



## МЕТОДИКА ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ FERMATRON

**Fermatron** представляет собой 1% раствор гиалуроната натрия, бесцветный, прозрачный. выпускается готовым к употреблению. Расфасовывается в стерильные, стеклянные шприцы однократного применения по 2,0 мл раствора в каждой упаковке. канюля шприца снабжена защитным резиновым колпачком. кроме того, вокруг канюли имеется резьба для плотного соединения с муфтой инъекционной иглы, что исключает утечку препарата в момент введения в полость сустава. инъекционная игла в поставляемый комплект не входит .для употребления подходит инъекционная игла 21 G \* 1,5 от стандартного одноразового шприца отечественного или импортного.



Пункция коленного сустава выполняется в условиях перевязочной или операционной, обычно по передне-

боковой поверхности. Положение больного на спине, под коленный сустав подкладывают валик. Кожу в месте пункции обрабатывают 70% этиловым спиртом. Иглу вводят на границе верхней и средней трети бокового края надколенника, на 0,5-1,0 см дорсальнее, продвигают строго параллельно задней поверхности надколенника. Критерием попадания в полость сустава является ощущение проваливания иглы. Анестезию мягких тканей в месте введения иглы проводят с использованием анестетиков местного действия (растворы новокаина, лидокаина и др.). Однако, следует избегать попадания анестетика в полость сустава, так как дополнительное количество жидкости в суставной полости приведет к делюции **Fermatron**, что может снизить лечебный эффект. Более того, перед введением лекарственного препарата следует произвести эвакуацию избытка внутрисуставного экссудата, если таковой имеется.

Анестезия и дальнейшая пункция сустава выполняется одноразовым стерильным шприцем. После попадания в полость сустава, шприц с анестетиком отсоединяется от иглы, игла при этом остается в полости сустава (необходимо строжайшее соблюдение асептики). Фирменный шприц **Fermatron** накручивается на муфту инъекционной иглы и проводится внутрисуставное введение препарата. **Fermatron** вводить медленно. Не рекомендуется введение препарата в завороты коленного сустава.

Предостережение: как и после любой другой внутрисуставной процедуры на суставе, после инъекции **Fermatron**, пациенту рекомендуется придерживаться щадящего режима и избегать излишней нагрузки на сустав в течение нескольких дней.

Один курс лечения включает в себя серию из четырех (или индивидуально) внутрисуставных инъекций, по 2,0 мл препарата на каждую инъекцию, выполняемых с интервалом в одну неделю. Наибольшая эффективность отмечена у пациентов, ведущих активный образ жизни и регулярно нагружающих пораженный сустав.

Клинический эффект **Fermatron** проявляется в уменьшении болевого синдрома и повышении мобильности с качественным улучшением функции сустава. Продолжительность эффекта в среднем 6-8 месяцев, но, надо сказать, что у 68-70% больных выраженное улучшение или улучшение сохраняются на протяжении 12 мес.

Повторный курс инъекций рекомендуется проводить через 6-8 мес. после предыдущего или исходя из индивидуальных показаний.

## 1.2. Нормализация массы тела.

Масса тела большинства больных увеличена и нормализация ее значительно снижает нагрузку на суставы, а следовательно, замедляет прогрессирование деструктивных изменений в хряще. Как показал Felson(1992), снижение массы тела на 5 кг уменьшает риск поражения коленного сустава на 50%.

Для нормализации массы тела используется гипокалорийная диета № 8 по Певзнеру, разгрузочные дни.

О степени избытка массы тела судят по индексу Кетле, таблицам и др.

## 1.3. Нормализация двигательного режима.

Снижение нагрузки на пораженный дегенеративным процессом сустав тормозит дальнейшее прогрессирование заболевания.

Больному запрещается ношение тяжестей, ограничивается длительная ходьба, длительное стояние на ногах (статическая нагрузка переносится значительно хуже, динамическая), не рекомендуются частые подъемы и спуски по лестнице (следует пользоваться лифтом). Ходьба должна чередоваться с 5-10-мин отдыхом. Иногда больному приходится рекомендовать пользоваться палкой, костылями.

В некоторых случаях целесообразно сменить профессию.

Следует отметить, что неоднозначно использование в качестве базисной терапии препаратов следующих групп(1.4-1.6), хотя некоторые авторы отводят им достаточно важное место (Окороков,1998), кроме того, нельзя отрицать их положительного влияния на гомеостаз в суставном хряще, их хондропротективного и хондростимулирующего действия.

#### **1.4. Метаболическая терапия.**

Метаболическая терапия направлена на улучшение обменных процессов в суставном хряще, в виде монотерапии не оказывает существенного влияния на течение остеоартроза, но в комплексной терапии играет положительную роль.

Рибоксин (инозин) – стимулирует синтез белка, повышает активность ряда ферментов цикла Кребса. Является производным пурина, предшественником АТФ. Препарат назначается внутрь в таблетках по 0,4 г 3 раза в день в течение месяца. Можно применять препарат внутривенно. Курс лечения – 10-15 дней.

Натрия аденозинтрифосфат (АТФ натрия, атрифос) – значительно улучшает функцию поперечно полосатой мускулатуры, способствует активации метаболических процессов в тканях. АТФ натрия вводится внутримышечно по 1 мл 1% раствора ежедневно в течение 20-25 дней.

Кроме того можно использовать фосфаден (аденозин-5-монофосфорная кислота), пиридоксальфосфат, калия оротат.

#### **1.5. Улучшение микроциркуляции в субхондральных отделах костей и в синовии.**

Эта группа препаратов, как и предыдущая, не может быть использована в виде монотерапии, ее следует рассматривать только как весьма неплохое дополнение к другим видам лечения.

Для улучшения микроциркуляции применяются следующие лекарственные препараты.

Курантил (дипиридамол) – выпускается в таблетках по 0,025 г, назначается по 2 табл. 3 раза в день в течение 1-2 мес.

Трентал (агапурин) – назначается по 0,1 г 3 раза в день в течение 1 мес.

Теоникол (ксантинола никотинат) – препарат сочетает в себе свойства теофиллина и никотиновой кислоты, обладает спазмолитическим и антиагрегантным действием, улучшает микроциркуляцию. Назначается по 1-2 табл. (0,15-0,3 г) 2-3 раза в день в течение 2 мес.

#### **1.6. Антиоксидантная терапия.**

Антиоксидантные средства подавляют процессы перекисного окисления липидов, уменьшают образование свободных радикалов и тем самым тормозят деструкцию хряща. Активация перекисного окисления липидов играет важную роль в патогенезе деформирующего артроза и повреждении хряща. Доказано препятствование прогрессирования артроза витаминами Е, С (U.Sandowski,1982;I.Machtey,1991).

Витамин Е (токоферола ацетат) – выпускается в капсулах по 0,2 мл 50% раствора. Назначается по 1-2 капсулы в день в течение месяца или внутримышечно по 1-2 мл 10% раствора 1 раз в день в течение 20 дней.

#### **1.7. Физиотерапия.**

Этот вид терапии также является направлением базисной терапии (Окороков,1998), так как улучшает метаболизм хряща, замедляет его деструкцию, положительно влияет на микроциркуляцию в костях, синовиальной оболочке, околосуставных тканях.

Используют индуктотермию, ультразвуковую терапию, электрофорез с различными лекарственными веществами, лазерную терапию, магнитотерапию, аппликации теплоносителей, локальную баротерапию, лечение бишофитом, бальнеотерапию.

Однако, надо сказать, что степень положительного эффекта от физиолечения весьма варьирует у различных больных.

### **1.8. Суставной лаваж.**

Патогенетическая обоснованность суставного лаважа при артрозе заключается в том, что при нем происходит вымывание из суставной полости продуктов деградации протеогликанов, коллагеновых волокон и других хрящевых частиц, а также цитокинов, то есть удаление «почвы» для развития каталитических реакций.

Наибольший эффект при артрозе был получен у больных с ранней стадией заболевания, однако, при использовании в комбинации с внутрисуставным введением препаратов гиалуроновой кислоты данный метод можно рекомендовать и в более поздних стадиях (Лучихина, 2001). Основной проблемой введения данного метода в общеврачебную практику остается достаточно высокая цена артроскопического оборудования.

## **2. УМЕНЬШЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И КУПИРОВАНИЕ РЕАКТИВНОГО СИНОВИИТА.**

### **2.1. Применение препаратов гиалуроновой кислоты.**

Возможность препаратов данной группы использовать для купирования болевого синдрома объясняется, по-видимому, непосредственной способностью их воздействовать на ноницептивные болевые рецепторы сустава и блокировать их, кроме этого происходит ингибирование медиаторов воспаления. Нами был изучен эффект от внутрисуставного введения препарата с линейной (природной) структурой молекулы, полученной путем длительной бактериальной ферментации - **Fermatron**. Методика внутрисуставного введения препарата описана выше. У различных больных анальгезирующий эффект от введения препарата отмечен чаще после 2-3 инъекции, однако описаны случаи анальгезии после первой инъекции, реже требовалось около 5-ти инъекций. Рекомендуемым оптимальным является курс из 4-х инъекций.

Однако, необходимо отметить, что при явлениях выраженного реактивного синовита использование препаратов данной группы нецелесообразно, в виду делюции препарата внутрисуставным экссудатом. Сначала необходимо добиться эвакуации выпота, после чего проводится стандартный курс лечения **Fermatron**.

### **2.2. Применение НПВС.**

Противовоспалительное и анальгезирующее действие НПВС связано прежде всего с торможением синтеза противовоспалительных простагландинов, которые являются одними из основных медиаторов боли и воспаления. Но наряду с этим угнетается и синтез простагландинов, повышающих защитные свойства слизистой оболочки желудка, усиливающих образование слизи и бикарбонатов и понижающих секрецию соляной кислоты, что может привести к развитию НПВС-гастропатии. Сейчас на фармацевтическом рынке появились НПВС с селективным ингибированием ЦОГ-2, однако многие из них в дозировках, при которых реализуется принцип селективности, не обладают выраженным противовоспалительным и анальгезирующим эффектом. Кроме того, НПВС оказывают отрицательное влияние на печень – развивается холангиолитический и паренхиматозный гепатит, степень тяжести которого бывает разная от «невинного», преходящего повышения в крови

уровня трансаминаз до тяжелого токсического гепатита. Гепатотоксичным эффектом обладают бутадион, аспирин, индометацин, диклофенак, сулиндак и др.

Применение индометацина, napроксена и некоторых др. НПВС может вызвать развитие нефротического синдрома (за счет снижения клубочковой фильтрации, скорости образования мочи, клиренса свободной воды и экскреции электролитов).

Побочные гематологические эффекты НПВС проявляются анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, в некоторых случаях агранулоцитозом, панцитопенией, чаще это встречается при лечении бутадионом, реже сулиндаком, диклофенаком.

Психические нарушения и неврологические расстройства наблюдаются в 1% случаев при лечении НПВС и наиболее характерны для аспирина и индометацина.

При лечении индометацином могут быть головные боли, сонливость, головокружение, депрессия, повышение АД, психические нарушения.

При лечении аспирином возможны следующие типы идиосинкразии: «аспириновая астма», крапивница, ангионевротический отек Квинке, анафилактический шок.

При длительном лечении ибупрофеном у некоторых больных возможно развитие токсической амблиопии. Кожные реакции при лечении НПВС могут выражаться в виде синдрома Стивенса-Джонса (буллезная многоформная эксссудативная эритема с поражением слизистых оболочек), синдрома Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), мультиформной эритемы, эксфолиативного дерматита.

Все же надо сказать, что использование НПВС при лечении деформирующего артроза имеет место в виду их высокой эффективности для купирования воспалительного процесса и достаточной дешевизны, показано при наличии выраженного синовита. Применяют НПВС сравнительно недолго (в течение 5-7 дней). Считается, что длительный прием этих препаратов способствует дегенерации хряща.

Диклофенак-натрий – по 0,025 г 3 раза в день, можно также использовать инъекционные формы диклофенака.

Из селективных ингибиторов ЦОГ-2 следует выделить мелоксикам, нимесулид, целекоксиб. Мелоксикам назначается в эффективной дозировке 15мг/сут, целекоксиб – 400мг/сут.

При лечении НПВС следует помнить о возможности развития побочных действий и противопоказаниях к их назначению, необходимо придерживаться определенной тактики. В начале лечения, особенно у больных с факторами риска, следует назначать менее токсичные НПВС, к которым относятся диклофенак, селективные ингибиторы ЦОГ-2. Дозу НПВС необходимо увеличивать постепенно, оценивая эффект в течение 7-10 дней. При наличии факторов риска и появлении диспептических симптомов показано лечение ингибиторами желудочной секреции и проведение эндоскопического исследования. При наличии признаков НПВС-гастропатии следует отказаться от их приема и проводить активную противоязвенную терапию.

После стихания реактивного синовита, несмотря на субъективное улучшение состояния больного, рекомендуется провести курс лечения базисными препаратами - гиалуроновой кислоты (**Fermatron**) по стандартной схеме, и тут задача врача состоит в том, чтобы убедить больного не бросать свое лечение в самом начале, а, уяснив для себя все коварство его болезни, пройти полный курс лечения.

### 2.3. Внутрисуставное введение глюкокортикостероидов.

Показания к введению глюкокортикостероидов весьма ограничены при остеоартрозе и сводятся нами к применению для купирования вторичного синовита при отсутствии эффекта от НПВС и других видов симптоматического лечения.

Мы подчеркиваем, что внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов следует проводить по возможности реже. Хороший эффект после однократной инъекции является указанием для прекращения последующих введений.

Возможные побочные эффекты от введения глюкокортикостероидов:

- опасность занесения инфекции в сустав, активизация «дремлющей» инфекции, развитие гнойного артрита;
- повреждение внутрисуставного хряща, катаболическое (разрушительное) действие на хрящ;
- возникновение асептических некрозов.

Итак, учитывая такие побочные эффекты, по нашему мнению, лечение реактивного синовита препаратами этой группы надо проводить лишь в крайнем случае, и, опять же, после купирования явлений синовита провести курс базисной терапии, включающий в себя препараты гиалуроновой кислоты (**Fermatron**) по стандартной схеме.

#### **2.4. Физиотерапевтические процедуры для купирования синовита.**

Ультрафиолетовое облучение области пораженного сустава в эритемных дозах – 5-6 процедур. Противопоказания к УФО: сопутствующая ИБС, переходящие нарушения мозгового кровообращения, заболевания почек, тиреотоксикоз.

Электрическое поле УВЧ на пораженные суставы – 8-12 процедур.

Противопоказания: выраженная вегетососудистая дистония, нарушения сердечного ритма, гипертоническая болезнь.

Дециметровые волны в слаботепловой зоне – 8-12 процедур.

Фонофорез гидрокортизона – 8-10 процедур.

#### **2.5. Аппликации на суставы противовоспалительных мазей.**

Для купирования реактивного синовита в дополнение к НПВС и физиолечению нередко используют аппликации мазей: индометациновой, бутадиионовой, диклофенак в виде геля.

### **3. УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ СУСТАВОВ.**

#### **3.1. Использование препаратов гиалуроновой кислоты.**

В данном случае препараты гиалуроновой кислоты (**Fermatron**) используются в качестве «смазки» сустава, улучшая протективные и лубрикационные качества синовиальной жидкости. Способ и схема введения описаны выше.

#### **3.2. Лечебная физкультура и массаж.**

Лечебная физкультура и массаж являются важными методами восстановления и улучшения функции суставов у больных деформирующим артрозом.

ЛФК выполняется с учетом следующих правил:

- движения не должны быть слишком интенсивными, болезненными, травмирующими пораженный сустав; объем движений следует увеличивать очень осторожно, постепенно; интенсивные, энергичные движения противопоказаны;
- лечебная гимнастика должна проводиться в облегченном для сустава положении – сидя или лежа; целесообразно проводить ее в бассейне.

Таким образом больные должны двигаться, но избегать перегрузок.

#### **3.3. Санаторно-курортное лечение.**

На курортное лечение направляются пациенты ДОА I и II ст. без синовита или при

нерезком его обострении. Показаны курорты с хлоридными, натриевыми и другими минеральными водами (Балдоне, Бердянск, Евпатория, Липецк, Нальчик, Одесса, Пятигорск, Саки, Светлогорск), грязевые курорты с сероводородными водами (Арчман, Бакирово, Балдоне, Пятигорск), курорты с радоновыми водами (Белокураха, Пятигорск, Цхалтубо, Хмельники), курорты с азотными слабоминерализованными кремнистыми термальными водами (Иссык-Куль, Горячинск, Джалал-Абад).

На курортное лечение не направляются больные ДОА III ст., с резким обострением синовиита и общими противопоказаниями к курортному лечению.

#### 4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При далеко зашедших стадиях гонартроза, при неэффективности современной консервативной терапии больным приходится рекомендовать хирургические методы лечения.

Попытки проводить протезирование коленного сустава отмечены достаточно давно как за рубежом, так и у нас в стране, однако эффективность последних была достаточно низкой в виду недостаточной физиологичности моделей суставов, некачественности материалов, используемых для протезирования. Рутинная работа в течение десятилетий ученых и исследователей из разных отраслей науки над формой протеза, исследование свойств различных материалов в биологических объектах привели к созданию достаточно большого числа высокоэффективных протезов, служащих своим обладателям до 15-20 лет, а в некоторых случаях и более. Весомый вклад в протезирование коленного сустава внесли разработчики компании BIOMET-MERCK, создав достаточно простые для постановки, доступные и в то же время высоконадежные протезы, для изготовления которых используется только высокоточное оборудование и только высокопрочные, биосовместимые, современные материалы: титановые и кобальтохромовые сплавы, высокомолекулярные полиэтилены.

Арсенал протезов коленных суставов предлагаемых на российском рынке компанией BIOMET-MERCK весьма широк, и позволяет удовлетворить самым взыскательным требованиям.



Наиболее широко распространена система протезирования коленного сустава AGC, которая за рубежом впервые представлена в 1983 году, но используется с успехом и сейчас во многих странах Западной Европы и США. Протез коленного сустава представляет из себя систему из кобальтохромового бедренного и большеберцового компонентов, полиэтиленовой коленной чашечки и вкладыша, фиксируемого на большеберцовом компоненте (см. рис.). Уникальность системы AGC в реализации принципа взаимозаменяемости



компонентов, при котором бедренный компонент любого размера может комбинироваться с любым тибиальным компонентом, что позволяет подобрать имплантат полностью соответствующий требованиям анатомии пациента, кроме этого впервые применено нанесение плазменно-пористого титанового покрытия на бедренный компонент.

В 1986 году были представлены инструменты для интрамедуллярной ориентации при обработке бедренной кости, что сделало хирургию значительно точнее.

В 1990 году был представлен «спаянный» большеберцовый компонент AGC Modular tibial II. Уникальный механизм нанесения полиэтилена на большеберцовое плато позволил ликвидировать микроподвижность между большеберцовым компонентом и полиэтиленовым вкладышем, что снизило стираемость полиэтилена.

В 1991 году представлен коленный сустав AGC Dual articular – стабилизированный, с ротационной платформой.



В 1993 году Биомет представляет ArCom – полиэтилен с высоким молекулярным весом, получаемый методом прямой (для большеберцового компонента) или изостатической компрессионной формовкой в аргоне с последующей гамма стерилизацией.

Износ полиэтиленового вкладыша и остеолиз, вызываемый вследствие попадания в кость полиэтиленовых опилок – частые причины ревизий. По этой причине Биомет уделяет огромное внимание качеству полиэтилена.

ArCom – первый полиэтилен с поперечными связями. Был разработан Biomet Ink. Изостатическая и прямая компрессионная формовки - способы, применяемые при производстве ArCom, по сравнению с методом выдавливания и

листовой компрессионной формовкой имеет ряд преимуществ, снижающий количество микродефектов в структуре материала. Процесс стерилизации гамма излучением вызывает разрывы полимерных цепочек, которые, находясь в инертной среде – аргоне, не блокируются кислородом, что привело бы к снижению молекулярного веса, а соединяются с соседними полимерными цепочками, что увеличивает молекулярный вес. Известно, что чем выше молекулярный вес полиэтилена, тем выше его устойчивость к стиранию. К слову сказать, что в некоторых системах протезирования коленного сустава («Oxford») среднегодовой износ полиэтилена ArCom составляет 0.003 мм.

В 1996 году представлен инструментарий AGC Millenium, основанный более чем на 10 годах клинической практики.

В тот же год представлена система AGC HPPS – высокий пост задняя стабилизация.

На сегодняшний день более 800 000 эндопротезов коленного сустава семейства AGC были успешно имплантированы во всем мире. Система стала «золотым» стандартом тотальной артропластики коленного сустава.

Кроме тотального эндопротезирования коленного сустава весьма перспективным выглядит использование менее инвазивных методик с использованием

одномышечковых протезов. И в данном вопросе компания BIOMET-MERCK GROUP занимает ведущие позиции со своей уникальной разработкой одномышечкового протеза коленного сустава системы «Oxford».

Подвижный коленный сустав системы «Oxford» показан при переднемедиальном остеоартрозе. Разработка техники проведения операции с минимальным вторжением означает, что больше нет необходимости открывать здоровые части колена. Специально разработанные инструменты позволяют сделать разрезы кости так, чтобы точно сбалансировать промежутки сгибания и растяжения

через 6-ти сантиметровой разрез. Минимальный разрез позволяет избежать разрушения механизма четырехглавой мышцы, а, следовательно, достичь более быстрого выздоровления.

**Пребывание в больнице после операции сокращается до 3-4-х дней**, а для некоторых пациентов возможна выписка в день операции.



Методические рекомендации разработаны группой ученых компании BIOMET-MERCK GROUP в рамках клинических испытаний препарата гиалуроновой кислоты – Fermatron, при участии dr Carolyn McDonald, dr Stefan Hantel, dr Martin Strohmeier, исследовательских центров Life Science Research, Suffolk, UK, Pharmakon Europe, Lyons, France, с учетом рекомендаций ПАМН РФ, проф. Насоновой В. А., Лучихиной Л. В., Двадцать первого Всемирного Конгресса Международного Общества Хирургов-ортопедов и Травматологов, Сидней, Австралия, 1999. Под общей редакцией dr Leonoff I. I.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

- Kikuchi T, Yamada H and Shinmei M:** Effect of high molecular weight hyaluronan on cartilage degeneration in a rabbit model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 4: 99-110,1996.
- Ghosh P, Read R, Armstrong S, Wilson D, Marshall R, McNair P.** The effects of intraarticular administration of hyaluronan in a model of early osteoarthritis in sheep. I. Gait analysis and radiological and morphological studies. *Semin Arthritis Rheum* 122(6 Suppl 1):18-30, 1993.
- Yanaki T, Yamaguchi T,** Temporary network formation of hyaluronate under a physiological condition. 1. Molecular-weight dependence. *Biopolymers* 30: 415-425, 1990.
- Shimizu C, Kubo T, Hirasawa Y, Coutts RD, Amiel D.** Histomorphometric and biochemical effect of various hyaluronans on early osteoarthritis. *J Rheumatol* 25:1813-1819, 1998.
- Asari A, Miyauchi S, Sekiguchi T, Machida A, Kuriyama S, Miyazaki K, Namiki O.** Hyaluronan, cartilage destruction and hyarthrosis in traumatic arthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2:79-89, 1994.
- Takahashi K, Goomer RS, Harwood F, Kubo T, Hirasawa Y, Amiel D.** The effects of hyaluronan on matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), interleukin-1beta (IL-1beta), and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene expression during the development of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 7:182-190, 1999.
- Takeshita S, Mizuno S, Kukuchi T, Yamada H, Namiki O, Horie K.** The IN VITRO effect of hyaluronic acid on IL-1 production in cultured rheumatoid synovial cells. *Biomedical Research* 18:187-194, 1997.
- Homandberg GA, Hui F, Wen C, Kuettner KE, Williams JM.** Hyaluronic acid suppresses fibronectin fragment mediated cartilage chondrolysis. I. In vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 5:309-319, 1997.
- Yamashita I, Atsuta Y, Shimazaki S, Miyatsu M.** [Effects of prostaglandin E2 and sodium hyaluronate on bradykinin induced knee joint pain in rat.] [Japanese] *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi-J Jpn Ortho Assoc* 69:735-743, 1995.
- Balazs EA, Denlinger JL.** Clinical uses of hyaluronan. *Ciba Foundation Symposium* 143:265-275, 1989.
- Iwata H.** Pharmacologic and clinical aspects of intraarticular injection of hyaluronate. *Clin Orthop* 289:285-291, 1993.
- Asari A, Mizuno S, Tanaka I, Sunose A, Kuriyama S, Miyazaki K, Namiki O.** Suppression of hyaluronan and prostaglandin E2 production in traumatic arthritic synovial cells by NaHA. *Connective Tissue* 29:1-5, 1997.
- Dahl LB, Dahl IM, Engstrom-Laurent A, Granath K.** Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Ann Rheum Dis* 44:817-822, 1985.
- Fukuda K, Dan H, Takayama M, Kumano F, Saitoh M, Tanaka S.** Hyaluronic acid increases proteoglycan synthesis in bovine articular cartilage in the presence of interleukin-1. *J Pharmacol Exp Ther* 277:1672-1675, 1996.
- Abatangelo G, Regan MO:** Hyaluronan: biological role and function in articular joints. *Eur J Rheum Inflamm* 1995;15:9-16.
- Ashein A, Lindblad G.:** Intra-articular treatment of arthritis in race horses with sodium hyaluronate. *Acta Vet Scand* 1976;17:379-94.
- Puhl W., Bernau A., Greiling H. et al.:** Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee : a multicenter , double-blind study. *Osteoarthritis and Cartilage* 1993;1 No. 4 p. 233-41.
- Haupt JB, Aviad A.:** Osteoarthritis of the knee: effect of intra-articular sodium hyaluronate. *Clin Exp Rheum* 1990;8/S-4:180.
- Balasz EA, Watson D, Duff IV:** Hyaluronic acid in synovial fluid. Molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritic human fluids. *Arthritis Rheum* 1967;10:357-76.
- Aviad AD, Haupt JB:** The molecular weight of therapeutic hyaluronan(sodium hyaluronate): How significant is it? *J Rheumatol* 1994;21:297-301.
- Irwin DHG:** Sodium hyaluronate in equine traumatic arthritis. *J S Afr Vet Assoc* 1980;50:231-33.
- Peyron JG:** Intra-articular hyaluronan injection in the treatment of osteoarthritis: state-of-the-art review. *J Rheumatol* 1993;20:10-15.
- Balasz EA:** The physical properties of synovial fluid and the special role of hyaluronic acid. *Disorders of the Knee.* 1st ed. Philadelphia: Lippincott, 1974:61-74.
- Grecomoro G, Martorana J, Dimarco C:** Intra-articular treatment with sodium hyaluronate in gonarthrosis : controlled clinical trial versus placebo. *Pharmatherapeutic* 1987;5: 137-41.
- Jon Russel I, Michalek JB, Lawrence VA et al.:** A randomized , placebo and non-intervention controlled trial of intra-articular 1% sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1992;(suppl)35:B94.
- Jones AC, Patrick M et al.:** A double-blind trial of intra-articular hyaluronic acid versus intra-articular triamcinolone hexacetonide in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1992;(suppl)35:B95.
- Adams ME, Lussier AJ, Peyron JG:** A risk-benefit assessment of injections of hyaluronan and its derivatives in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Drug Safety* 2000 Aug; 23(2): 115-130.
- Balazs EA, Denlinger JL.** Viscosupplementation : a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993 ; 20 Suppl. 39:3-9.
- Pelletier JP , Martel-Pelletier J:** The pathophysiology of osteoarthritis and the implication of the use of hyaluronan and hylan as therapeutic agents in viscosupplementation. *J Rheumatol* 1993;20 Suppl. 39 :19-24.
- Pelletier JP , Martel-Pelletier J et al :** Collagenolytic activity in collagen matrix breakdown of articular cartilage in the Pond-Nuki model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1983;26:866-74.
- Pelletier JP , Martel-Pelletier J:** Neutral proteases and agerelated changes in human articular cartilage. *Ann Rheum Dis* 1987;46:363-9.
- Laurent CT:** Biochemistry of hyaluronan. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1987;Suppl. 442:7-24.
- McDonald C, Hantel S, Strohmeier M:** A randomized, controlled study to compare the performance and safety of two sources of sodium hyaluronate given as a viscosupplement by intra-articular injection to patients with osteoarthritis of the knee. *J Clinic Research* 2000;3:41-50.
- Weiss C, Band Ph:** Musculoskeletal applications of hyaluronan and hylan. *Clinics in podiatric medicine and surgery* 1995;12(3):497-517.
- Огороков А.Н.:** Лечение болезней внутренних органов. Витебск, Белмедкнига 1998; Том 2: 85-102.
- Лучихина Л.В.:** Артроз. Ранняя диагностика и патогенетическая терапия. Москва 2001.



Эксклюзивный дистрибьютор в России  
**Компания "МКНТ"**

113105, Москва, Варшавское шоссе, 17, офис 309  
Тел/факс: (095) 786 3963  
E-mail: [post@biomet-merck.ru](mailto:post@biomet-merck.ru)  
[www.biomet-merck.ru](http://www.biomet-merck.ru)