

Новые подходы к ранней диагностике артроза и перспективы его патогенетической терапии

Лучихина Л.В.¹, Каратеев Д.Е.²

¹Кафедра пропедевтики ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГКБ №31, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

¹119415, Москва, ул. Лабачевского, д. 42; ²115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Цель исследования — изучение возможного хондропротективного действия высокомолекулярного протеза синовиальной жидкости синвиск с использованием разработанных методологических и классификационных подходов к оценке состояния внутрисуставного хряща с применением артроскопии и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Материал и методы. Обследовано 86 больных артрозом коленного сустава, которые были разделены на две группы — основную (64 пациента) и контрольную (22 пациента). Больным основной группы в пораженный сустав вводили синвиск, контрольной — метилпреднизолон ацетат. Для оценки состояния суставного хряща использованы артроскопические и МРТ-критерии. Артроскопию и МРТ выполняли перед началом лечения, через 6 и 12 мес после его завершения.

Результаты исследования. Разработанные методологические подходы отличаются высокой чувствительностью (89,7%) и специфичностью (95,2%), что позволило оценить динамику артроза уже на стадии гипергидратации и дехондральных изменений и длительно контролировать хондропротективный эффект синвиска. Отмечены положительное влияние препарата на стадии гипергидратации и дехондральных изменений, а также при I–III стадиях интрахондральных изменений, его способность предупреждать либо тормозить прогрессирование остеоартроза в более поздних (II–III) рентгенологических стадиях. Эффект синвиска не зависел от длительности заболевания и возраста больного, но снижался при выраженных анатомо-морфологических изменениях в суставе. Применение препарата в 96% случаев позволило уменьшить или исключить на длительный срок применение нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикоидов внутрисуставно.

Выводы. Использование артроскопии и МРТ дает возможность распознавать артроз в самой ранней стадии, контролировать влияние лекарственных препаратов на хрящ. Применение синвиска в ранней стадии гонартроза позволяет получить длительный симптоматический эффект и определенное структурно-модифицирующее действие.

Ключевые слова: гонартроз; гиалуроновая кислота; синвиск; хондропротектор.

Контакты: Лилия Владимировна Лучихина; laluch1@mail.ru

Для ссылки: Лучихина ЛВ, Каратеев ДЕ. Новые подходы к ранней диагностике артроза и перспективы его патогенетической терапии. Современная ревматология. 2014;(4):33–38.

New approaches to early diagnosis of arthrosis and prospects for its pathogenetic therapy

Luchikhina L.V.¹, Karateev D.E.²

¹Department of Propedeutics, N.I. Pirogov National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow City Clinical Hospital Thirty One, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹42, Lobachesky St. Moscow 119415; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Objective: to study the possible chondroprotective effect of the viscoelastic agent synvisc, by applying the developed methodological and classification approaches to evaluating the intraarticular cartilage by arthroscopy and magnetic resonance imaging (MRI).

Subjects and methods. Eighty six patients with knee arthrosis were examined and divided into 2 groups: a study group of 64 patients and a control one of 22 patients. Synvisc was injected into the affected joint in the study group; methylprednisolone acetate in the control group. Arthroscopic and MRI criteria were used to evaluate the articular cartilage. Arthroscopy and MRI were performed before and 6 and 12 months after treatment.

Results. The developed methodological approaches are distinguished for their high sensitivity (89.7%) and specificity (95.2%), which could estimate changes in arthrosis just at the stage of hyperhydration and dechondral changes and monitor long the chondroprotective effect of synvisc. The agent was noted to have a positive effect at the stage of hyperhydration and dechondral changes and in grade I–II intrachondral changes and to be able to prevent or stop the progression of OA in later (II–III) X-ray stages. The effect of synvisc did not depend on disease duration and patient age, but it decreased in the presence of marked articular anatomic and morphological changes. The administration of the agent could reduce or preclude the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs or intraarticular glucocorticoids in 96% of cases.

Conclusion. Arthroscopy and MRI make possible to recognize arthrosis in its earliest stage and to monitor the effect of drugs on the cartilage. The use of synvisc in early-stage gonarthrosis allows a long-term symptomatic effect and some structure-modifying activity.

Key words: gonarthrosis; hyaluronic acid; synvisc; chondroprotector.

Contact: Lilia Vladimirovna Luchikhina; laluch1@mail.ru

For reference: Luchikhina LV, Karateev DE. New approaches to early diagnosis of arthrosis and prospects for its pathogenetic therapy. Modern Rheumatology Journal. 2014;(4):33–38.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-33-38>

Большое социальное значение остеоартроза (ОА) определяет актуальность разработки способов его эффективного лечения и, соответственно, методов диагностики в возможно более ранних стадиях.

В последние десятилетия XX в. расширились и углубились знания о патогенезе артроза. Получила теоретическое обоснование и экспериментальное подтверждение концепция о вязкоэластической защите синовиальной среды и суставного хряща. Это определило подходы к лечению артроза с использованием вязкоэластических средств на основе гиалуроната натрия (ГН) [1–5]. Высокая эффективность ГН в ранних стадиях артроза согласуется с данными, полученными на экспериментальной модели заболевания, свидетельствующими о способности препарата не только оказывать симптоматическое действие [1, 4–6], но и предупреждать прогрессирование патологических изменений суставного хряща. Экспериментально показано, что рентгенологически выявляемому артрозу предшествует стадия биохимических изменений в матриксе хряща. Затем последовательно развиваются электронно-оптические, гистоморфологические и макроскопические изменения [7–9]. Одним из наиболее ранних изменений при экспериментальном артрозе является гипергидратация матрикса хряща, проявляющаяся отеком, размягчением и снижением эластичности ткани при неизменной поверхностной морфологии [8–10, 11]. Позднее появляется прогрессирующее разволокнение хряща [12, 13].

В дорентгенологической стадии важное значение имеет артроскопия – высокоэффективный метод ранней диагностики артроза, позволяющий оценить состояние хряща на этапе его гипергидратации и дехондральных изменений. Однако это инвазивный метод, что существенно ограничивает его использование [14–19]. Из неинвазивных методов только магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет оценить состояние хряща в самой ранней стадии артроза.

Среди множества препаратов гиалуроновой кислоты выделяется гилан G-F20 (Hylan G-F20, синвиск¹). Он получен путем соединения молекул ГН через их гидроксильные группы. При этом три «функциональные» группы нативной молекулы остаются интактными. Преобразованные таким образом молекулы ГН обозначены общим названием «гиланы». Две формы гиланов (жидкость и гель) были объединены в форму гилан-гель-жидкость-20. Это соединение по сравнению с другими средствами на основе ГН обладает максимально высокой молекулярной массой (6 млн Д), высокими вязкими и эластическими свойствами, а также меньшей скоростью выведения. Наличие межмолекулярных поперечных связей делает препарат более устойчивым к действию свободных радикалов.

Цель исследования – определение эффективности протеза синовиальной жидкости при гонартрозе с применением МРТ и артроскопии.

Материал и методы. В исследование включено 86 больных с артрозом коленного сустава, среди которых было 22 мужчины и 64 женщины, средний возраст – 52,9±1,79 года. Давность заболевания артрозом у большинства пациентов была менее 10 лет, причем у 24 (35,3%) – от 8 мес до 3 лет. **Критерии включения** в исследование: достоверность диагно-

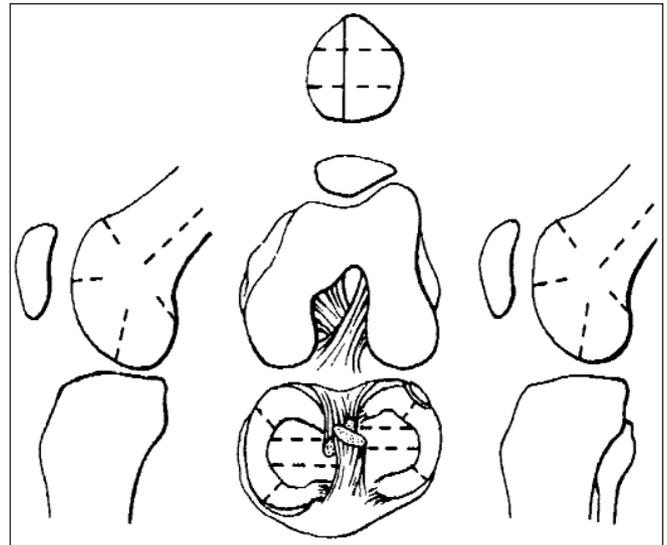


Схема деления суставных поверхностей на регионы

за, подтвержденного наличием клинических симптомов и рентгенологических признаков поражения коленного сустава; обязательным было наличие по крайней мере одного из рентгенологических признаков ОА – формирование костного остеофита(ов), сужение суставной щели, субхондральный остеосклероз и образование кистовидных просветлений костной ткани.

Выполняли МРТ и артроскопию коленного сустава в динамике. С целью унификации метода артроскопии и возможности использования его как эталонного для других неинвазивных методов (с учетом неравномерности и неоднородности поражения хряща) нами проведено деление суставных поверхностей на 18 регионов (см. рисунок) и модифицирована классификация поражения хряща по критерию поверхностной морфологии (см. таблицу). Сравнительная оценка проводилась последовательно в каждом регионе [16, 20, 21].

Критерии исключения: исключали больных с выраженным сужением суставной щели, а также получавших в течение 2 нед до начала исследования внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов; больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени, почек, системы кровотока, беременных и кормящих женщин, а также пациентов, страдающих лекарственной аллергией. Ранее больные длительно получали традиционную терапию (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, – глюкокортикоид-

Деление артроза на стадии по критерию поверхностной морфологии

Стадия	Характер изменений хряща
0	Контур хряща не нарушен, гипергидратация матрикса хряща и/или дехондральные изменения
I	Незначительное разволокнение поверхности хряща
II	Умеренное разволокнение, захватывающее <50% толщины хряща
III	Более глубокое разволокнение, охватывающее >50% толщины хряща, но не доходящее до субхондральной кости
IV	Полная потеря хряща (эрозия)

¹Синвиск (Гилан G-F 20, Джензайм Биосерджерс подразделение Джензайм Корпорэйшен, США).

ды – ГК – и другие препараты для внутрисуставного введения, физиотерапию), которая давала лишь кратковременный эффект. В период проведения исследования больные не должны были применять противовоспалительные и другие традиционные средства, исключались также внутрисуставные введения лекарственных препаратов и физиотерапия.

Были сформированы две группы, сопоставимые по полу, возрасту и длительности заболевания ($p > 0,05$). В основную группу вошли 64 пациента, получавшие внутрисуставные инъекции синвиска; 22 пациентам контрольной группы назначали ГК внутрисуставно. Пациенты двух групп имели схожую выраженность симптомов и стадию по Келлгрэну. Перед началом лечения, через 6 и 12 мес 40 больным были проведены артроскопия и МРТ, 24 больным – только МРТ коленного сустава.

Больным основной группы в пораженный сустав вводили синвиск по 2 мл, трижды с интервалом в 7 дней; повторный курс через 6–12 мес также состоял из 3 внутрисуставных введений. Больным контрольной группы в той же последовательности вводили в сустав метилпреднизолон ацетат по 40 мг. Всем пациентам в процессе артроскопии выполняли ирригацию коленного сустава физиологическим раствором.

Осмотр пациентов с оценкой динамики патологического процесса в суставе проводили еженедельно перед очередным введением препарата, затем на 21-й и 60-й день лечения, а также через 6 и 12 мес после его завершения. Интенсивность боли оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 100 мм – максимально выраженная боль, а 0 мм – отсутствие боли (E.S. Huskisson, 1974). Результаты лечения оценивали как значительное улучшение, улучшение, незначительное улучшение и отсутствие эффекта. Значительное улучшение характеризовалось исчезновением всех симптомов, могла остаться лишь незначительная боль в суставе. Улучшение сопровождалось существенным уменьшением боли, исчезновением синовита, увеличением времени ходьбы без боли. Незначительное улучшение проявлялось лишь небольшим уменьшением боли. Если через 1 мес после окончания лечения субъективные и объективные симптомы возобновлялись с прежней интенсивностью, то состояние больного оценивали как отсутствие эффекта.

Результаты исследования. МРТ при 3-D-градиентной эхопоследовательности с высокой чувствительностью (89,7%) и специфичностью (93,1%) позволила идентифицировать нормальный и патологически измененный хрящ. Признаком неизмененного хряща явилась гомогенность МР-сигнала при неизменной поверхностной морфологии, которая коррелировала с артроскопически нормальным хрящом в 93,1% наблюдений. Негомогенность МР-сигнала при неизменной поверхностной морфологии свидетельствовала о самой ранней стадии артроза (стадия гипергидратации матрикса хряща), проявляющейся при артроскопии размягчением хряща и потерей эластичности [16, 19, 21, 22]. Выявленные при артроскопии дехондральные изменения в 85,7% наблюдений проявились при МРТ сигнальной негомогенностью (при артроскопии зоны размягчения хряща еще не определяются из-за недостаточной массы пораженных участков). Это указывает на практическую возможность выявления с помощью МРТ при артрозе биохимической стадии изменений хряща, в этих случаях причиной снижения интенсивности МР-сигнала слу-

жит начальная трансформация молекулярной структуры матрикса хряща [16].

У 33 (51,6%) больных основной группы была верифицирована ранняя (дорентгенологическая) стадия гонартроза, у остальных определялись рентгенологические изменения в коленном суставе.

У больных с ранней, дорентгенологической, стадией артроза была отмечена гипергидратация матрикса хряща, проявляющаяся при артроскопии его размягчением с потерей эластичности, помутнением, отсутствием блеска и желтоватым оттенком. При МРТ эти зоны гипергидратации определялись как гипointенсивные сигнальные регионы с негомогенностью хряща. У 17 больных отмечена самая ранняя стадия артроза, когда при неизменном контуре хряща выявлялась только гипергидратация (0 стадия артроза по критерию поверхностной морфологии). У 12 больных наряду с участками гипергидратации хряща отмечалось незначительное его разволокнение (I стадия артроза по критерию поверхностной морфологии) и у 4 больных – умеренное разволокнение хряща (II стадия артроза по критерию поверхностной морфологии).

У 31 (48,4%) больного определялись рентгенологические изменения в коленном суставе. У 26 пациентов этой группы при артроскопии и МРТ выявлены участки гипергидратации хряща и интрахондральные изменения различной степени выраженности. Эти изменения у 4 больных соответствовали I стадии артроза по критерию поверхностной морфологии, у 15 – II, у 8 – III и у 1 – IV. Из 4 больных без участков гипергидратации хряща у 1 верифицирована III стадия артроза, у 3 – IV.

При сопоставлении выраженности артроза коленного сустава по данным артроскопии и МРТ у больных основной и контрольной групп отмечено сбалансированное соотношение. В целом по данным артроскопии и МРТ самая ранняя и I стадия артроза по критерию поверхностной морфологии отмечена у 51,6% больных основной группы и 46,1% контрольной.

На фоне введения синвиска улучшение, как правило, наступало уже после первого введения препарата. На 21-й день лечения в основной группе выраженное улучшение зафиксировано у 56% обследованных, улучшение – у 28%, незначительное улучшение – у 16%. Через 12 мес выраженное улучшение сохранялось у 44,4% больных, улучшение и незначительное улучшение – у 28,2 и 27,7% соответственно. Случаев отсутствия эффекта и ухудшения при лечении синвиском не отмечено. Эффективность лечения синвиском не зависела от возраста пациента и длительности заболевания. У больных с дорентгенологической стадией гонартроза наблюдалось более выраженное улучшение. Недостаточно выраженный результат отмечен у больных со значительными анатомо-морфологическими изменениями в суставе (II–III рентгенологическая и IV артроскопическая стадия артроза).

Выраженность боли в покое на 21-й день лечения уменьшилась на 89% по сравнению с исходной. В следующие 5 нед ее снижение по сравнению с исходным уровнем составило 92,8%. Через 6 и 12 мес отмечено незначительное увеличение этого показателя, к 12 мес боль уменьшилась на 72,1% по сравнению с ее исходным уровнем. Боль при движении к 21-му дню уменьшилась на 69,8% по сравнению с исходной. До 60-го дня боль продолжала снижаться с некоторым последующим увеличением ее интенсивности к 6-му

и 12-му месяцу, в целом отмечено уменьшение боли при движении на 68%. Боль при ходьбе к 21-му дню была на 68,7% меньше по сравнению с исходной. До 60-го дня боль продолжала снижаться, затем она незначительно усилилась к 6-му месяцу и сохранялась почти неизменной до 12 мес (уменьшение на 68% по сравнению с исходной величиной). На 71,7% уменьшилась также боль при подъеме и спуске по лестнице

Вторичный синовит до начала лечения отмечен у 31 (48%) больного. В этой группе у 14 больных не было рентгенологических признаков артроза; у 17 пациентов имелись рентгенологические изменения в коленном суставе. В процессе лечения у 14 больных без рентгенологических изменений в суставе признаки синовита исчезли после первых введений препарата и не определялись уже к 7–14-му дню. В последующие 12 мес мы не наблюдали рецидива синовита, что было подтверждено контрольными артроскопическими исследованиями коленного сустава через 6 и 12 мес после окончания лечения. У 4 больных с III рентгенологической и IV артроскопической стадией артроза наблюдался рецидив вторичного синовита, сопровождавшийся усилением боли при движении и незначительной болью в покое. Признаки синовита, боль в покое и при физической нагрузке исчезли после второго введения синвиска к 14-му дню.

Вторичный синовит у больных контрольной группы к 21-му дню не определялся, однако к 60-му дню у 5 больных отмечался рецидив умеренно выраженного синовита, а к 6-му месяцу синовит рецидивировал у 11 больных, что было подтверждено при артроскопическом исследовании. Динамика других клинических показателей (боль при ходьбе, подъеме и спуске по лестнице, выполнении функциональных проб и др.) также характеризовалась более выраженным их нарастанием в контрольной группе после 21-го дня и в последующие 6 мес, когда все показатели возвращались к исходному уровню.

Для определения возможного хондропротективного действия синвиска использованы предложенные нами артроскопические и МРТ-критерии оценки состояния суставного хряща.

До начала лечения у 51,6% больных, леченных синвиском, отмечена ранняя стадия артроза. Это были больные без рентгенологических признаков артроза, но с выявленным при артроскопии размягчением (0 стадия артроза – 17 больных) и незначительным разволокнением (I стадия артроза – 16 больных) хряща. Умеренное разволокнение (II стадия артроза) определялось у 9 (14%) больных; полная потеря хряща с образованием эрозий (IV стадия артроза) – у 4 (7%). Через 12 мес после завершения лечения при артроскопии и МРТ отмечено полное восстановление хряща у всех больных с 0 и I стадией по критерию поверхностной морфологии, а также у 15 (55%) больных со II и у 4 (3%) с III стадией артроза. Менее эффективным оказалось лечение у больных с III рентгенологической и IV артроскопической стадией артроза. При повторной артроскопии и МРТ коленного сустава у 2 больных этой группы через 6 мес и у 3 через 12 мес отмечены прогрессирование артроза, проявившееся появлением новых очагов размягчения, а также интрахондральные изменения I–II степени выраженности.

В контрольной группе до лечения у 15 (68,2%) больных при артроскопии отмечалось очаговое размягчение хряща.

Из них у 6 пациентов с самой ранней стадией артроза очаги размягчения локализовались преимущественно в медиальном отделе мыщелка бедра. У 9 больных наряду с участками размягчения хряща имелись интрахондральные изменения (I степени – у 4 больных, II степени – у 4 и III степени – у 1).

При контрольной артроскопии через 6 мес у 19 больных отмечено прогрессирование процесса различной степени выраженности. У 3 из этих больных с ранней стадией артроза наряду с участками размягчения хряща появились регионы с интрахондральными изменениями I и II степени; у больных с I–III стадией болезни появились новые, более выраженные очаги поражения и отдельные участки размягчения. При IV стадии отмечены регионы с I–II степенью интрахондральных изменений и участки размягчения хряща.

Каких-либо неблагоприятных местных или общих побочных эффектов при лечении синвиском не отмечено.

Обсуждение. Проведенное исследование показало, что синвиск способен контролировать воспалительный процесс в полости сустава в ранней стадии и значительно уменьшать число его рецидивов в поздней стадии. Противовоспалительный эффект зависел от выраженности анатомо-морфологических изменений в суставе. При значительных изменениях в суставе, когда происходят дегградация ГН, снижение его концентрации и воспалительный процесс приобретает хроническое течение, для получения стабильного противовоспалительного эффекта показаны повторные введения средства через 6 и 12 мес. Таким образом, отмечена четкая связь между противовоспалительной и обезболивающей эффективностью протеза синовиальной жидкости и выраженностью анатомо-морфологических изменений.

Несомненное хондропротективное действие синвиска объясняется экспериментально установленной способностью ГН, как и ростовых факторов, влиять на синтез экстрацеллюлярного матрикса [1], что зависит от молекулярной массы и концентрации ГН. В ранней стадии артроза происходит деполимеризация молекулы гиалуронана, что приводит к дегградации протеогликановой макромолекулы и гипергидратации матрикса хряща. Одновременно в качестве компенсаторного процесса возникают пролиферация хондроцитов и усиленный синтез гликозаминогликанов в перичеллюлярной зоне.

В этот период высокомолекулярный экзогенный гиалуронан ингибирует пролиферацию хондроцитов и усиленный синтез протеогликанов [23, 24], одновременно стимулирует эндогенный синтез гиалуронана [25–27], что приводит к агрегации протеогликанов и восстановлению структуры хряща. Долговременный эффект синвиска объясняется тем, что синовиоциты и хондроциты возвращаются к нормальному синтезу ГН и синовиальной жидкости. Создаются условия, при которых синтезированная молекула ГН не разрушается.

Установленное хондропротективное действие гиалуроновых препаратов позволяет отнести их к средствам базисной терапии артроза. Это является основанием для внесения корректив в принятый комплекс лекарственной терапии артроза. Обладая, помимо хондропротективного, также длительным противовоспалительным и обезболивающим эффектом, синвиск позволяет уменьшить или исключить на длительный срок применение НПВП (в наших наблюдениях – у 96% больных) или ГК внутрисуставно [28, 29].

Эффективность синвиска, на наш взгляд, связана не только с ингибирующим влиянием на ряд факторов воспаления, но и с его физическими свойствами. Обладая максимально высокой молекулярной массой (6 млн Д), а также высокими реологическими и защитными свойствами, синвиск устраняет основную причину воспаления — повторные внутрисуставные микротравмы, обусловленные перераспределением механической нагрузки в поврежденном суставе. Хондропротективный эффект синвиска сочетается с замещающим (по отношению к гиалуронану) и связанным с ним симптоматическим действием, способствующим реализации основного эффекта. Немедленный эффект наблюдался почти исключительно у больных с самой ранней стадией артроза, у которых по данным артроскопии не было убыли хряща. Это свидетельствует о том, что если немедленный эффект и связан с улучшением смазки [30–32], то это улучшение зависит не только от вязкоэластических свойств синовиальной жидкости, но и от состояния соприкасающихся суставных поверхностей [16]. Немедленный анальгезирующий эффект подтверждается экспериментальными данными о том, что чувствительные афферентные волокна и ноцицепторы (периферический механизм для восприятия боли) находятся под влиянием вязкоэластической защиты

(С. Belmonte, 1993): на протяжении около 2 ч после внутрисуставного введения препарата ГН импульсная частота вызванных разрядов уменьшается с одновременным сокращением прохождения межстимульных разрядов. Более поздний первоначальный эффект (через 1–2 дня после введения синвиска) обычно наблюдался у больных с выраженными изменениями внутрисуставных структур и наличием выпота в полости сустава. Во всех случаях первоначальный эффект в первые 2–3 дня нарастал, затем несколько снижался, но после каждого очередного внутрисуставного введения препарата ГН он становился более выраженным.

Разработанные методологические и классификационные подходы к оценке состояния внутрисуставного хряща с применением артроскопии и МРТ позволяют распознавать артроз в самой ранней стадии — стадии гипергидратации и дехондральных изменений — и контролировать влияние лекарственных средств на хрящ, что особенно важно при изучении их возможного хондропротективного действия. Использование высокомолекулярного протеза синовиальной жидкости начиная с самой ранней стадии артроза позволяет значительно повысить эффективность терапии и улучшить индивидуальный прогноз при этом социально значимом заболевании.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Rydell N, Balazs E. Effect of intraarticular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation. *Clin Orthop*. 1971;80:25–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00003086-197110000-00006>.
- Abatangelo G, Regan MO. Hyaluronan: biological role and function in articular joints. *Eur J Rheum Inflamm*. 1995;15:916.
- Brown TJ, Laurent UB, Fraser JR. Turnover of hyaluran in synovial joint: elimination of labelled hyaluronan from the knee joint of the rabbit. *Exp Physiol*. 1991;76:125–34.
- Ghosh P. The role of hyaluronic acid in health and disease: interactions with cells, cartilage and components of the synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12:75–82.
- Peyron JG. Intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1993;20:105.
- Namiki O, Toyoshima H, Morisaki N. Therapeutic effect of intraarticular injection of high molecular weight hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1982;20:501–7.
- McDevitt C, Gilberston E, Muir H. An experimental model of osteoarthritis. Early morphological and biochemical changes. *J Bone Joint Surg*. 1977;59B:24–35.
- Muir H. Current and future trends in articular cartilage research and osteoarthritis. In: *Articular cartilage biochemistry*. Kuettner K, Schleyerbach R, editors. New York; 1986. P. 423–40.
- Bayliss MT. Biochemical changes in human osteoarthrotic cartilage. In: *Studies in osteoarthritis pathogenesis, intervention, assessment*. Lott DJ, Jasani MK, editors. Wiley, Chichester, New York, Brisbane; 1987. P. 46–56.
- Altman RD, Tenenbaum J. Biomechanical and biochemical properties of dog cartilage in experimentally induced osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1984;43:8390. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.43.1.83>.
- Maroudas A, Katz EP. Physicochemical properties and functional behaviour of normal and osteoarthrotic human cartilage. In: *Articular cartilage biochemistry*. Kuettner KE, Schleyerbach R, editors. New York; 1986. P. 311–27.
- Gardner DL, Mazuryk R. Anatomical changes and pathogenesis of osteoarthritis in man, with particular reference to the hip and knee joint. In: *Studies in osteoarthritis pathogenesis, intervention, assessment*. Lott DJ, Jasani MK, editors. New York; 1987. P. 21–48.
- Mohr W. Pathologie der Gelenke und Weichteiltumoren. In: *Arthrosis deformans/Spezielle Pathologie*. Doerr W, Seifert G, editors. Berlin, Heidelberg, New York; 1984. Bd. 18/1. P. 257–372.
- Muir H. Current and future trends in articular cartilage research and osteoarthritis. In: *Articular cartilage biochemistry*. Kuettner K, Schleyerbach R, editors. New York; 1986. P. 423–40.
- Лучихина ЛВ. Артроскопическая диагностика деформирующего артроза. *Терапевтический архив*. 1981;53(8):124–6. [Luchikhina LV. Arthroscopic diagnosis of the deforming arthrosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 1981;53(8):124–6. (In Russ.)]
- Лучихина ЛВ. Артроз — ранняя диагностика и патогенетическая терапия. В кн.: *Медицинская энциклопедия*. Москва; 2001. С. 1–167. [Luchikhina LV. Arthrosis — early diagnostics and pathogenetic therapy. In: *Meditsinskaya entsiklopediya* [Medical encyclopedia]. Moscow; 2001. P. 1–167. (In Russ.)]
- Лучихина ЛВ. Возможности артроскопии в диагностике и лечении заболеваний суставов. В кн.: *Тезисы докладов X Европейского конгресса ревматологов*. Москва; 1983. С. 91. [Luchikhina LV. Possibilities of an arthroscopy in diagnostics and treatment of diseases of sustava. In: *Tezisy докладov X Evropeiskogo kongressa revmatologov* [Theses of reports of the X European congress of rheumatologists]. Moscow; 1983. P. 91]
- Лучихина ЛВ. Артроскопическая диагностика различных стадий деформирующего остеоартроза. В кн.: *Тезисы XVI Симпозиума Европейского общества остеоартрологов «Деструкция суставов»*. 1987. С. 1–12. [Luchikhina LV. Arthroscopic diagnostics of various stages of the deforming osteoarthritis. In: *Tezisy XVI Simpoziuma Evropeiskogo obshchestva ostеоartrologov «Destruksiya sustavov»* [Theses of XVI Symposiuma of the European society of osteoarthrolog «Destruction of joints»]. 1987. P. 1–12]
- Luchikhina LV, Baev AA. Comparison of the MRI and arthroscopy for osteoarthritis in early diagnostics. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. Seville; 1999. Vol. 8. P. 149.
- Лучихина ЛВ. Методологические подходы в оценке хондропротективного действия лекарственных препаратов при артрозе. В кн.: *Тезисы III съезда ревматологов России*. Рязань; 2001. С. 63. [Luchikhina LV. Methodological approaches in an assessment of hondroprotektivny effect

- of medicines at arthrosis. In.: *Tezisy III s'ezda revmatologov Rossii* [Theses of the III congress of rheumatologists of Russia]. Ryazan'; 2001. P. 63.]
21. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR. Therapeutic osteoarthritis trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(6):611–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2010.09.014>.
22. Cianflocco AJ. Viscosupplementation in patients with osteoarthritis of the knee. *Postgrad Med*. 2013;125(1):97–105. DOI: <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2013.01/2618>.
23. Dingle JT, Leeming MR, Martindale JJ. Effect of tenidap on cartilage integrity in vitro. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:292–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.52.4.292>.
24. Brecht M, Mayer U, Schlosser E, Prehm P. Increased hyaluronate synthesis required for fibroblast detachment and myotaxis. *Biochem J*. 1986;239:445–50.
25. Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int*. 1987;7:113–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00270463>.
26. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1993;20:79.
27. Лучихина ЛВ. Внутрисуставное введение препарата гиалуроновой кислоты после артроскопического лаважа коленного сустава – отдаленные результаты. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):28–33. [Luchikhina LV. Intraarticular injection of hyaluronic acid after arthroscopic lavage of the knee: long-term results. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):28–33. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1197>.
28. Abatangelo G, Regan MO. Hyaluronan: Biological role and function in articular joints. *Eur J Rheum Inflamm*. 1995;15:916.
29. Migliore A, Giovannangeli F, Granata M, Lagana B. Viscosupplementation in the management of ankle osteoarthritis: a review. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2011;131(1):139–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00402-010-1165-5>.
30. Лучихина ЛВ, Баев АА, Фоменков СА, Божко ОВ. Ранняя диагностика артроза с помощью МРТ, сопоставление с артроскопией. Материалы научно-практической конференции «Современные возможности магнитно-резонансной томографии». Москва; 1998. С. 63–7. [Luchikhina LV, Baev AA, Fomenkov SA, Bozhko OV. Early diagnosis of arthrosis by means of MRT, comparison to an arthroscopy. In: *Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii «Sovremennye vozmozhnosti magnitno-rezonansnoi tomografii»* [Materials of the scientific and practical conference «Modern Opportunities of a Magnetic and Resonant Tomography»]. Moscow; 1998. P. 63–7.]
31. Heldin P, Pertoft H. Synthesis and assembly of hyaluronan-containing coats around normal human mesothelial cells. *Exp Cell Res*. 1993;208:422–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/excr.1993.1264>.
32. Mensitieri M, Ambrosio L, et al. Viscoelastic evaluation of different knee osteoarthritis therapies. *J Mat Sci Mat Med*. 1995;6:130–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00120288>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.