



Ivano Testa¹, Cesare Bartolucci²,
Italo Capparucci³, Ario Federici⁴,
Manuela Valentini⁵

¹ Ordynator Medycyny Wewnętrznej,
Uniwersytet degli Studi Aquila

² Profesor kontraktowy, Wydział Nauk
Motorycznych, UNIURB

³ Profesor kontraktowy, Wydział Nauk
Motorycznych, UNIURB

⁴ Profesor zrzeszony, Wydział Nauk
Motorycznych, UNIURB

⁵ Pracownik naukowy, Wydział Nauk
Motorycznych, UNIURB

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
Prof. Italo Capparucci
via Tibaldi 17 - 62100 Macerata
italo.capparucci@libero.it

Received: 26.08.2011
Accepted: 27.10.2011
Published: 20.04.2012

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	790/809
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	2
References Piśmiennictwo	72

Применение гиалуроновой кислоты при патологических изменениях хряща в коленных суставах: однофазная vs. двухфазная система.

Review article/Artykuł poglądowy

© J ORTHOP TRAUMA SURG REL RES 2 (28) 2012

Резюме

Вопрос однофазового или двухфазового введения гиалуроновой кислоты является предметом для обсуждения в специализированных областях медицины, а именно в ортопедии, ревматологии и физиотерапии. Данное исследование направлено на изучение достижения эффектов на фоне применения препаратов ГиК.

Ключевые слова: однофазовое введение, двухфазовое введение, гиалуроновая кислота, реологические состояния, улучшение вязкости, стимуляция синовиоцитов.

Введение

По данным научной литературы наличие гидролизата коллагена и щелочной фосфатазы (ЩФ) в суставной жидкости является достоверным признаком продолжающейся реконструкции суставного хряща. Высокая плотность молекул ГиК не позволяет данному агенту проникать через синовиальную оболочку, что улучшает вязкость, оказывает увлажняющее действие и буферизирующие эффекты на сайты CD44 болевых рецепторов, вызывая быстрый обезболивающий эффект. В то время как ГиК низкой и средней плотности обладает способностью проникать через синовиальную оболочку, обеспечивая конвертацию щелочной фосфатазы в кислую фосфатазу, оказывая отсроченное анальгетическое действие за счет элиминации химического медиатора боли и стимуляции функции синовиоцитов, регулирующих активность макрофагов и синтез интерлейкинов и металлопротеиназ, вследствие чего проявляется восстановительный эффект.

Материалы и методы

В исследование включены 104 пациента (44 женского и 60 мужского пола) со средним возрастом 49,7 лет, 34 из которых получали двунаправленное лечение. Пациенты были рандомизированы на 2 однородные группы по полу и возрасту.

Критерии включения:

- отсутствие предшествующих травм;
- отсутствие дегенеративного заболевания суставов в анамнезе и на момент исследования;
- без предшествующих внутрисуставных инъекций;
- без лечения противовоспалительными препаратами и хондропротекторами на время исследования и в течение предшествующего года до включения в исследование.

Дизайн исследования:

- Все хондропатии были классифицированы на II и III стадии по Келлгрэну-Лоуренсу;
- МРТ проводилась на момент включения и через 12 месяцев после начала лечения;
- Определение уровней маркеров воспаления СОЭ и СРБ проводилось каждые 3 месяца;
- Эвакуация синовиальной жидкости с определением кислой и щелочной фосфатаз, эндогенной и экзогенной ГиК, металлопротеиназ, лейкоцитов и гидролизата коллагена проводилась каждые 3 месяца.

В препаратах Regenflex и 1.6% Regenflex Starter содержится буферный раствор натриевой соли гиалуроновой кислоты с концентрациями 0,8% и 1,6% соответственно, полученный путем ферментации в лаборатории Regenual со стабильной молекулярной массой ГиК 800-1200 KDa. Боль и подвижность суставов оценивали каждые 3 мес. с применением индекса WOMAC и аппаратом Rgimus соответственно. Метод однофазового введения заключался в проведении одновременных последовательных

инъекций Regenflex и Regenflex Starter в первый и 180-й день исследования. Метод двухфазового введения предусматривал инъекцию Regenflex Starter в первый день исследования с последующим введением Regenflex через неделю после начала наблюдения и повторно Regenflex – еще через 7 дней. Цикл последовательных инъекций проводился в аналогичном режиме на 180-й день испытания.

Результаты

В группе пациентов, которым проводилось однофазовое введение препаратов Regenflex, наблюдалось неполное восстановление подвижности суставов, более низкая подвижность суставов сохранялась и в течение последующих 12 мес. исследования по сравнению со 2-ой группой. В 1-ой группе маркеры воспаления и восстановления хряща были значимо ниже по сравнению со 2-ой группой. На 3 мес. наблюдения гидролизат коллагена и эндогенная ГиК не обнаруживались, в то время как подпороговые уровни экзогенной (инъекционной) ГиК определялись лишь у 11 пациентов, а ЩФ – у 7 пациентов. Непосредственно перед повторным внутрисуставным введением ГиК у 41 пациента был зафиксирован рецидив манифестации тяжелых симптомов, у 9 из вышеперечисленных определялось наличие выпота в полости сустава.

Во второй группе отмечалось более медленное, но постоянное уменьшение выраженности болевого синдрома по сравнению с 1 группой и меньшее количество рецидивов (согласно индексу WOMAC на 6 мес. исследования перед повторным введением были зарегистрированы легкие рецидивы симптомов у 4 пациентов и лишь 1 пациента выявлен выпот в суставной полости). В данной группе маркеры воспаления были ниже до конца исследования (в среднем на 23%); показатели восстановления хряща были выше в течение всех 12 мес. исследования (в среднем на 31%).

По данным заключительного МРТ в первой группе отмечалось сохранение беспорядочного хрящевого профиля с меньшей толщиной хряща по сравнению со 2 группой. Визуализировались неравномерные неэластичные участки, не определяемые во 2 группе, в которой по данным МРТ отмечались признаки реконструктивной гипертрофии.

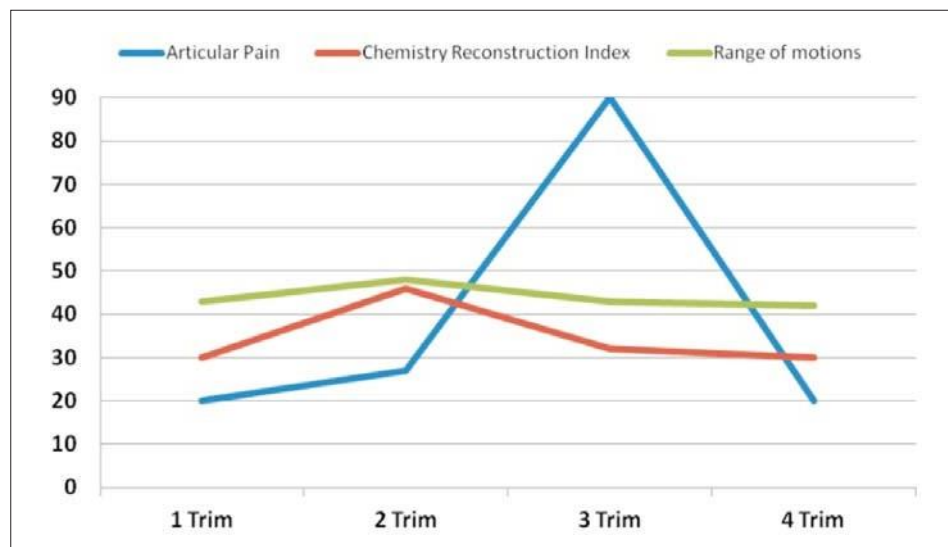
Заключение

Согласно представленным данным, двухфазовое введение с отдельными инъекциями препаратов ГиК высокой и низкой плотности гарантирует улучшение вязкости хряща и его восстановление. Данный терапевтический эффект не может быть получен при одновременном введении фракций ГиК высокой и низкой плотности. Вероятно, за счет провоцируемого данными формами ГиК стерического барьера, создающего препятствие нормальному реостазу в полости сустава.

Полнота терапевтического эффекта дозирована и зависит от времени. При двухфазном цикле введения имеется интервал между введениями фракции ГиК

высокой плотности и более высокая доза вводимой ГиК низкой плотности, являющаяся единственной фракцией, частично проницаемой для синовиальной оболочки, что увеличивает эндогенную продукцию ГиК синовиоцитами и способствует нормализации активности макрофагов и синтезу интерлейкинов и металлопротеиназ.

МОНОФАЗНАЯ ТЕРАПИЯ



ДВУХФАЗНАЯ ТЕРАПИЯ



References/Piśmiennictwo:

1. Messner K, Maletius W: The long-term prognosis for severe damage to weight-bearing cartilage in the knee: A 14-year clinical and radiographic follow-up in 28 young athletes. *Acta Orthop Scand* 1996;67:165-168.
2. Praemer A, Furner S, Rice DP (eds): *Musculoskeletal Conditions in the United States*. Rosemont, Ill: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1999, pp 34-39.
3. Noyes FR, Bassett RW, Grood ES, Butler DL: Arthroscopy in acute traumatic hemarthrosis of the knee: Incidence of anterior cruciate tears and other injuries. *J Bone Joint Surg Am* 1980;62:687-695, 757.
4. Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG: Cartilage injuries: A review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 1997;13:456-460.
5. Buckwalter JA, Mankin HJ: Articular cartilage: Tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *Instr Course Lect* 1998;47:477-486.
6. Martin JA, Buckwalter JA: Articular cartilage aging and degeneration. *Sports Med Arthrosc Rev* 1996;4:263-275.
7. Buckwalter JA, Woo SLY, Goldberg VM, et al: Soft-tissue aging and musculoskeletal function. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75:1533-1548.
8. MacConaill MA: The movements of bones and joints: 4. The mechanical structure of articulating cartilage. *J Bone Joint Surg Br* 1951;33:251-257.
9. Buckwalter JA, Hunziker E, Rosenberg L, Coutts R, Adams M, Eyre D: Articular cartilage: Composition and structure, in Woo SLY, Buckwalter JA (eds): *Injury and Repair of the Musculoskeletal Soft Tissues*. Park Ridge, Ill: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1988, pp 405-425.
10. Mow VC, Rosenwasser MP: Articular cartilage: Biomechanics, in Woo SLY, Buckwalter JA (eds): *Injury and Repair of the Musculoskeletal Soft Tissues*. Park Ridge, Ill: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1988, pp 427-463.
11. Roth V, Mow VC: The intrinsic tensile behavior of the matrix of bovine articular cartilage and its variation with age. *J Bone Joint Surg Am* 1980;62:1102-1117.
12. Guilak F, Ratcliffe A, Lane N, Rosenwasser MP, Mow VC: Mechanical and biochemical changes in the superficial zone of articular cartilage in canine experimental osteoarthritis. *J Orthop Res* 1994;12:474-484.
13. Goldberg VM, Caplan AI: Biologic restoration of articular surfaces. *Instr Course Lect* 1999;48:623-627.
14. Mitchell N, Lee ER, Shepard N: The clones of osteoarthritic cartilage. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74:33-38.
15. Bullough PG: The pathology of osteoarthritis, in Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, Mankin HJ (eds): *Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992, pp 39-69.
16. Hunziker EB, Kapfinger E: Removal of proteoglycans from the surface of defects in articular cartilage transiently enhances coverage by repair cells. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80:144-150.
17. Hunziker EB, Rosenberg LC: Repair of partial-thickness defects in articular cartilage: Cell recruitment from the synovial membrane. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:721-733.
18. Reddi AH: Bone and cartilage differentiation. *Curr Opin Ge-net Dev* 1994;4:737-744.
19. Urist MR: Bone: Formation by autoinduction. *Science* 1965;150:893-899.
20. Carrington JL, Chen P, Yanagishita M, Reddi AH: Osteogenin (bone morphogenetic protein-3) stimulates cartilage formation by chick limb bud cells in vitro. *Dev Biol* 1991;146:406-415.
21. Chang SC, Hoang B, Thomas JT, et al: Cartilage-derived morphogenetic proteins: New members of the transforming growth factor-beta superfamily predominantly expressed in long bones during human embryonic development. *J Biol Chem* 1994; 269: 28227-28234.
22. Ozkaynak E, Rueger DC, Drier EA, et al: OP-1 cDNA encodes an osteogenic protein in the TGF-beta family. *EMBO J* 1990; 9:2085-2093.
23. Sampath TK, Coughlin JE, Whetstone RM, et al: Bovine osteogenic protein is composed of dimers of OP-1 and BMP-2A, two members of the transforming growth factor-beta superfamily. *J Biol Chem* 1990;265:13198-13205.
24. Storm EE, Huynh TV, Copeland NG, Jenkins NA, Kingsley DM, Lee SJ: Limb alterations in brachypodism mice due to mutations in a new member of the TGF beta-superfamily. *Nature* 1994;368:639-643.
25. Lyons KM, Pelton RW, Hogan BL: Organogenesis and pattern formation in the mouse: RNA distribution patterns suggest a role for bone morphogenetic protein-2A (BMP-2A). *Development* 1990;109:833-844.
26. Rosen V, Wozney JM, Wang EA, et al: Purification and molecular cloning of a novel group of BMPs and localization of BMP mRNA in developing bone. *Connect Tissue Res* 1989;20:313-319.
27. Kawabata M, Chytil A, Moses HL: Cloning of a novel type II serine/threonine kinase receptor through interaction with the type I transforming growth factor-beta receptor. *J Biol Chem* 1995;270:5625-5630.
28. Kingsley DM: The TGF-beta superfamily: New members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. *Genes Dev* 1994;8:133-146.
29. Katagiri T, Yamaguchi A, Ikeda T, et al: The non-osteogenic mouse pluripotent cell line, C3H10T1/2, is induced to differentiate into osteoblastic cells by recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 172: 295-299.
30. Thies RS, Bauduy M, Ashton BA, Kurtzberg L, Wozney JM, Rosen V: Recombinant human bone morphogenetic protein-2 induces osteoblastic differentiation in W-20-17 stromal cells. *Endocrinology* 1992;130:1318-1324.
31. Luyten FP, Yu YM, Yanagishita M, Vukicevic S, Hammonds RG, Reddi AH: Natural bovine osteogenin and recombinant human bone morphogenetic protein-2B are equipotent in the maintenance of proteoglycans in bovine articular cartilage explant cultures. *J Biol Chem* 1992;267:3691-3695.
32. Sailor LZ, Hewick RM, Morris EA: Recombinant human bone morphogenetic protein-2 maintains the articular chondrocyte phenotype in long-term culture. *J Orthop Res* 1996;14:937-945.
33. Sato K, Urist MR: Bone morphogenetic protein-induced cartilage development in tissue culture. *Clin Orthop* 1984;183:180-187.
34. Wang EA, Rosen V, D'Alessandro JS, et al: Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:2220-2224.
35. Yasko AW, Lane JM, Fellinger EJ, Rosen V, Wozney JM, Wang EA: The healing of segmental bone defects, induced by recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP-2): A radiographic, histological, and biomechanical study in rats. *J Bone Joint Surg Am* 1992;74:659-670.
36. Sellers RS, Peluso D, Morris EA: The effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) on the healing of full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:1452-1463.
37. Lietman SA, Yanagishita M, Sampath TK, Reddi AH: Stimulation of proteoglycan synthesis in explants of porcine articular cartilage by recombinant osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7). *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:1132-1137.

38. Lewandowska K, Choi HU, Rosenberg LC, Zardi L, Culp LA: Fibronectin-mediated adhesion of fibroblasts: Inhibition by dermatan sulfate proteoglycan and evidence for a cryptic glycosaminoglycan-binding domain. *J Cell Biol* 1987;105:1443-1454.
39. Rosenberg L, Hunziker EB: Cartilage repair in osteoarthritis: The role of dermatan sulfate proteoglycans, in Kuettner KE, Goldberg VM (eds): *Osteoarthritic Disorders*. Rosemont, Ill: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1995, pp 341-356.
40. Schmidt G, Robenek H, Harrach B, et al: Interaction of small dermatan sulfate proteoglycan from fibroblasts with fibronectin. *J Cell Biol* 1987;104:1683-1691.
41. Singh G: Recent considerations in non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998; 105:31S-38S.
42. Balazs EA, Denlinger JL: Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1993;39:3-9.
43. Balazs EA: The physical properties of synovial fluid and the special role of hyaluronic acid, in Helfet AJ (ed): *Disorders of the Knee*, 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1982, pp 61-74.
44. 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;7:113-122.
45. Yasui T, Akatsuka M, Tobetto K, Hayaishi M, Ando T: The effect of hyaluronan on interleukin-1 alpha-induced prostaglandin E 2 production in human osteoarthritic synovial cells. *Agents Actions* 1992;37:155-156.
46. Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, Olszynski WP, Potashner WJ, De Medicis R: Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: Findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol* 1996;23:1579-1585.
47. Altman RD, Moskowitz R: Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized clinical trial - Hyalgan Study Group. *J Rheumatol* 1998;25:2203-2212.
48. Huskisson EC, Donnelly S: Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:602-607.
49. Listrat V, Ayral X, Patarnello F, et al: Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1997;5:153-160.
50. Lohmander LS, Dalen N, Englund G, et al: Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: A randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial - Hyaluronan Multicentre Trial Group. *Ann Rheum Dis* 1996;55:424-431.
51. Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, et al: The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: A Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage* 1995;3:213-225.
52. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM: Costs of osteoarthritis: Estimates from a geographically defined population. *J Rheumatol Suppl* 1995;43:23-25.
53. Jackson RW: Arthroscopic treatment of degenerative arthritis, in McGinty JB, Caspari RB, Jackson RW, Poehling GG (eds): *Operative Arthroscopy*. New York: Raven Press, 1991, pp 319-323.
54. Livesley PJ, Doherty M, Needoff M, Moulton A: Arthroscopic lavage of osteoarthritic knees. *Bone Joint Surg Br* 1991;73:922-926.
55. Gibson JN, White MD, Chapman VM, Strachan RK: Arthroscopic lavage and debridement for osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74:534-537.
56. Chang RW, Falconer J, Stulberg SD, Arnold WJ, Manheim LM, Dyer AR: A randomized, controlled trial of arthroscopic surgery versus closed-needle joint lavage for patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1993;36:289-296.
57. Baumgaertner MR, Cannon WD Jr, Vittori JM, Schmidt ES, Maurer RC: Arthroscopic debridement of the arthritic knee. *Clin Orthop* 1990;253:197-202.
58. Sprague NF III: Arthroscopic debridement for degenerative knee joint disease. *Clin Orthop* 1981;160:118-123.
59. Hubbard MJ: Articular debridement versus washout for degeneration of the medial femoral condyle: A five-year study. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:217-219.
60. Steadman JR, Rodkey WG, Singleton SB, Briggs KK: Microfracture technique for full-thickness chondral defects: Technique and clinical results. *Operative Techniques Orthop* 1997;7:300-304.
61. Buckwalter JA, Lohmander S: Operative treatment of osteoarthritis: Current practice and future development. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:1405-1418.
62. Grande DA, Pitman MI, Peterson L, Menche D, Klein M: The repair of experimentally produced defects in rabbit articular cartilage by autologous chondrocyte transplantation. *J Orthop Res* 1989;7:208-218.
63. Brittberg M, Nilsson A, Lindahl A, Ohlsson C, Peterson L: Rabbit articular cartilage defects treated with autologous cultured chondrocytes. *Clin Orthop* 1996;326:270-283.
64. Mandelbaum BR, Browne JE, Fu F, et al: Articular cartilage lesions of the knee. *Am J Sports Med* 1998; 26:853-861.
65. Peterson L, Minas T, Brittberg M, Nilsson A, Sjogren-Jansson E, Lindahl A: Two-to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop* 2000;374:212-234.
66. Convery FR, Akeson WH, Keown GH: The repair of large osteochondral defects: An experimental study in horses. *Clin Orthop* 1972;82:253-262.
67. Hangody L, Kish G, Karpati Z, Udvarhelyi I, Szigeti I, Bely M: Mosaicplasty for the treatment of articular cartilage defects: Application in clinical practice. *Orthopedics* 1998;21:751-756.
68. Garrett JC: Osteochondral allografts for reconstruction of articular defects of the knee. *Instr Course Lect* 1998;47:517-522.
69. Czitrom AA, Keating S, Gross AE: The viability of articular cartilage in fresh osteochondral allografts after clinical transplantation. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72:574-581.
70. Garrett JC: Osteochondritis dissecans. *Clin Sports Med* 1991;10:569-593.
71. Jackson DW, Felt JC, Song Y, Van Sickle DC, Simon TM: Restoration of large femoral trochlear sulcus articular cartilage lesions using a flowable polymer: An experimental study in sheep. *Trans Orthop Res Soc* 2000;25:670.
72. Breinan H, Minas T, Barone L, et al: Histological evaluation of the course of healing of canine articular cartilage defects treated with cultured chondrocytes. *Tissue Eng* 1997;4:101-114