



В.А.Дробышев, Л.А.Шпагина, О.Н.Герасименко, С.А.Кармановская



**ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАФОНОФОРЕЗА  
ГЕЛЯ С ХИТОЗАНОМ И ЯДОМ ГАДЮКИ  
ОБЫКНОВЕННОЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ  
КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Новосибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения России  
(ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России)



**В.А. Дробышев, Л.А. Шпагина,  
О.Н. Герасименко, С.А. Кармановская**

**ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАФОНОФОРЕЗА ГЕЛЯ  
С ХИТОЗАНОМ И ЯДОМ ГАДЮКИ ОБЫКНОВЕННОЙ  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ  
КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ**

Учебно–методическое пособие

Новосибирск  
2019

УДК 616.728.3-002.2:[615.837:615.36

ББК 54.58

Учебно-методическое пособие утверждено и рекомендовано к изданию ЦКМС  
ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ от 4 апреля 2017 г. (Протокол № 1).

Председатель ЦКМС – профессор А.Н. Евстропов

#### **Рецензенты:**

*В.П. Михайлов* – главный научный сотрудник ФГБУ «Новосибирский НИИТО  
им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, д.м.н., профессор

*Л.Ю. Зюбина* – профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской  
реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор

#### **Авторы:**

*В.А. Дробышев* – профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской  
реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор;

*Л.А. Шпагина* – зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской  
реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор;

*О.Н. Герасименко* – профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской  
реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, д.м.н.;

*С.А. Кармановская* – зам. главного врача по поликлинической работе ГБУЗ НСО  
«Городская клиническая больница № 2», д.м.н.

**II-75** Применение ультрафонофореза геля с хитозаном и ядом гадюки обыкновенной для лечения пациентов с остеоартритом коленных суставов: Учебно-методическое пособие / Дробышев В.А., Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Кармановская С.А. – Новосибирск.: НГМУ 2019. – 28 с

В учебно-методическом пособии предложены методики применения геля с хитозаном и ядом гадюки обыкновенной в программах III этапа реабилитации больных с остеоартритом коленных суставов. В работе сформулированы показания, противопоказания к предложенным методикам. Описаны преимущества, лечебные эффекты, основные правила проведения ультрафонофореза с хитозаном и ядом гадюки обыкновенной у данной категории пациентов. Полученные результаты позволяют рекомендовать апробированные программы лечения у больных остеоартритом коленных суставов, в фазе затухающего обострения, при рентгенологической стадии I-II по Kellgren-Lawrence и степени нарушения функции суставов I, при фенотипе – гонартрит без коморбидности.

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей физиотерапевтов, ревматологов, травматологов-ортопедов, неврологов, специалистов по медицинской реабилитации.

© Дробышев В.А., Шпагина Л.А.,  
Герасименко О.Н., Кармановская С.А.

© 2019

## **ОГЛАВЛЕНИЕ**

Введение .....	4
Показания к использованию метода .....	13
Противопоказания к использованию метода .....	13
Материально-техническое обеспечение метода .....	14
Описание методик применения .....	14
Эффективность использования методик .....	15
Заключение .....	23
Литература .....	24

## Введение

---

Остеоартрит (ОА) является одним из самых распространенных заболеваний суставов, встречается в России у 10–12 % населения (Насонова В. А., 2011; Аникин С. Г., Алексеева Л. И., 2012; Наумов А. В., 2012).

По данным российских и зарубежных эпидемиологических исследований, наиболее часто поражаются коленные и тазобедренные суставы, вовлечение которых является основной причиной снижения качества жизни и стойкой утраты трудоспособности (Бадюкин В. В., 2009; Прохоренко В. М., 2009; Зоткин Е. Г., 2012; Fransen M., 2011; Agaliotis M., 2013). По данным M. Fransen (2011), во всем мире остеоартрит является четвертой по значимости причиной инвалидности. Удельный вес больных остеоартритом на амбулаторном приеме ревматологов составляет 75 %, у хирургов – 35 %, у неврологов – 20 % (Галушко Е. А., 2011). В США ежегодно проводится около 500 тысяч оперативных вмешательств по эндопротезированию коленных суставов, и востребованность таких операций неуклонно растет (Kim S., 2008).

Этиология ОА является многофакторной и включает в себя взаимодействие генетических, экологических и внешних биомеханических факторов; с этих позиций остеоартрит рассматривается как «органное заболевание», сопровождающееся персистирующим воспалением (Martel-Pelletier J., 2005).

Локальные механические факторы, профессиональная деятельность, связанная с длительным физическим перенапряжением и функциональными перегрузками играют ведущую роль в прогрессировании ОА коленных суставов (Насонова В. А., 2011; Алексеева Л. И., 2013; Jensen L. K., 2008; Mahjoub M., 2012),

Наряду с различными генетическими и приобретенными факторами развития ОА определенное значение в прогрессировании заболевания отводится физическим перегрузкам в условиях преохлаж-

дения, а также травмирующим факторам (Топчий Н. В., 2013; Vrezas I., 2010; McDermott Ian., 2011).

Среди факторов, ведущих к снижению резистентности хряща, выделяют нарушение метаболизма, ишемические изменения кости, нейротрофическую артропатию, эндокринные нарушения (Findlay D. M., 2007; Bekkers J. E., 2010; Castaneda S., 2011).

Исследованиями последних лет подтверждено, что снижение силы и нарушение проприорецепции четырехглавой мышцы бедра, выполняющей главную стабилизирующую функцию коленного сустава, способствует развитию остеоартрита коленного сустава (Арьков В.В., Миленин О. Н., 2011; Капустина Н. В., 2013).

В результате экспериментальных исследований на поверхности хондроцитов обнаружены механорецепторы, чувствительные к давлению и связанные с внеклеточным матриксом сигнальным каскадом (Millward-Sadler S. J., Salter D. M., 2004). Следствием активации механорецепторов является экспрессия металлопротеиназ, провоспалительных цитокинов, простагландинов или оксида азота (Guilak F., Fermor B., Keefe F. J., 2004; Goldring S. R., 2004).

По мнению P. Pottie (2006), физическая перегрузка, при определенных условиях, может служить триггером ингибции матричного синтеза и хрящевой деградации. Вследствие воздействия различных этиологических факторов возникают нарушения метаболизма хряща и синтетической активности хондроцитов, а также физико-химические повреждения матрикса суставного хряща (Goldring M. B., 2010). В основе нарушения хрящевого метаболизма при остеоартрите лежит количественное снижение и качественные изменения протеогликанов, обеспечивающих структурную стабильность коллагеновой сети (Daniel J., 2009).

Характерным морфологическим признаком дегенерации хряща при ОА является потеря матриксом гликозаминогликанов и уменьшение молекулы протеогликана, которая становится способной к выходу из матрикса хряща. Измененные протеогликаны теряют способность прочно удерживать воду, избыточное ее количество поглощается коллагеном, он набухает, разволокняется, что приводит к снижению резистентности хряща (Раденска-Лоповок С.Г., 2007).

Общепризнана важная патогенетическая роль в развитии остеоартрита повышения концентрации металлопротеиназ, способных

разрушать все типы белков внеклеточного матрикса и ферментов, катализирующих деградацию коллагена и протеогликанов в матриксе хряща (Martel-Pelletier J., 2007).

Системные факторы, регулирующие метаболизм суставных тканей, влияют на весь сустав, в том числе хрящ, субхондральную кость, синовиальную оболочку, сухожилия, мышцы (Berenbaum F., 2013; Bay-Jensen A. C., 2013).

Основной функцией суставного хряща является формирование поверхности, обеспечивающей беспрепятственное движение сустава при минимальном трении и способной выдерживать значительные механические нагрузки. Сохранение необходимых качеств такой поверхности обеспечивается прекращением созревания суставных хондроцитов перед их терминальной дифференцировкой (Tchetina E.V., Squires G., Poole A.R., 2005).

Результаты исследований Н. Kawaguchi (2008); F. Burdan (2009) показали, что дифференцировка эмбриональных хондроцитов ростковой пластинки может регулироваться различными агентами и физическими факторами, которые способны изменять ее скорость. Например, повышение внутриклеточного уровня кальция, механический стресс и тиреоидные гормоны ускоряют процесс эндохондральной оссификации (Mau E., Whetstone H., 2007).

В настоящее время общепризнаны факты, подтверждающие влияние провоспалительных медиаторов на метаболизм клеток гиалинового хряща и прогрессирование остеоартрита (Шостак Н.А., 2013; Berenbaum F., 2013).

В развитии ОА участвует большой спектр медиаторов, направленных на индукцию воспалительного процесса в тканях сустава; есть данные, что персистирующее воспаление при ОА локализуется в синовиальной оболочке, хряще, кости, периартикулярных мягких тканях (Бадочкин В.В., 2009). Локализация воспалительного процесса в мягких тканях приводит к развитию тендинитов, тендовагинитов и энтезитов.

Имеющиеся данные об активирующем влиянии провоспалительных медиаторов на свертывающую систему крови указывают на возможность повреждения сосудистой стенки, формирования микротромбозов в сосудах субхондральной кости, развития внутрикостной гипертензии с очаговой гипоксией и ишемическими измене-

ниями кости. Возникающие нарушения локального кровотока могут стать дополнительной причиной развития трофических изменений, усиления структурных нарушений и болевого синдрома при остеоартрите (Шостак Н.А., 2013).

Терапия ОА должна быть комплексной и зависеть от степени функциональной недостаточности, выраженности воспалительной реакции, структурных изменений костной и хрящевой тканей, наличия сопутствующих заболеваний. В рекомендациях NICE (Великобритания) терапия является «многослойной»: имеется «ядро», представляющее собой терапевтические методы, показанные для абсолютного большинства пациентов; «базовый промежуточный слой» – вмешательства, показанные большинству пациентов, включающие обезболивание парацетамолом, местными нестероидными противовоспалительными препаратами; «внешний слой» представляет собой вмешательства, показания для которых определяются в зависимости от клинических характеристик пациента (внутрисуставное введение глюкокортикоидов, использование ортезов); «дополнительный слой» составляют вмешательства, показанные отдельным группам пациентов (эндопротезирование сустава).

Длительное время лекарственными средствами для лечения ОА служили нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые подавляют функцию нейтрофилов и взаимодействие лейкоцитов с эндотелием сосудов, угнетают активацию фактора транскрипции, который является регулятором синтеза провоспалительных цитокинов, ингибирующих активность матриксных металлопротеиназ (Насонова В.А., Насонов Е.Л., 2003).

Однако широкое применение НПВП ограничивает большое число побочных явлений, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, токсическое влияние на почки и печень (DeHaan M., Guzman J., 2007).

Международное общество по изучению остеоартрита также опубликовало клинические рекомендации по лечению ОА коленных и тазобедренных суставов в 2007 г. (Zhang W., 2007), а в 2010 г. выпустило обновленную версию на основе анализа рандомизированных клинических исследований, систематических обзоров и принятых рекомендаций, оценивая статистические показатели относительного

риска, отношения шансов, соотношения стоимость и эффективности лечения (Zhang W., 2010).

Принципы лечения в обновленной версии рекомендаций сформулированы следующим образом:

1. При лечении ОА необходима комбинация фармакологических и нефармакологических методов лечения.

2. Выбор метода лечения должен зависеть от: общих факторов риска (возраст, пол, коморбидность); факторов риска развития остеоартроза (степень физической активности, ожирение, механическая нагрузка на суставы); интенсивности болевого синдрома; активности воспаления; степени выраженности повреждения хряща.

3. Нефармакологические методы должны включать обучение пациентов.

4. Анальгетиком первого ряда является парацетамол.

5. Местное применение НПВП эффективно и безопасно.

6. НПВП должны применяться при неэффективности парацетамола. При высоком риске гастропатий оптимально назначение ингибиторов ЦОГ-2.

7. При неэффективности НПВП и парацетамола могут применяться опиоиды в сочетании с парацетамолом или без него.

8. Структурно-модифицирующие (медленно действующие противоартрозные препараты – хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат, комбинированные препараты, диацереин, неомыляемые соединения авокадо/сои) могут оказывать симптоматический эффект, а также замедлять прогрессирование заболевания.

9. При наличии синовита и выпота внутрисуставно вводятся глюкокортикоидные препараты.

10. Эндопротезирование крупных суставов показано при стойком характере боли и ограничении движений.

По данным А. В. Наумова, М. М. Шамуиловой (2012), стратегическое планирование ведения пациентов при остеоартрите должно определяться основными этиологическими факторами: травматические повреждения суставов; экспрессия провоспалительных медиаторов; лептин из жировой ткани. Обязательной задачей терапии ОА авторы считают блокирование стимуляции синтеза деструктивных медиаторов фибронектином, вследствие травматических повреждений.

В ходе экспериментального морфологического и морфометрического исследования А. Л. Жуликовым с соавт. (2010) показана эффективность и безопасность применения холодноплазменной абляции для обработки различного вида повреждений суставного хряща, а также объективные преимущества в достижении конгруэнтности поверхностей в сравнении с использованием механического способа обработки хряща. Ценность представленного метода в том, что он тормозит процессы вторичных деструктивных изменений в поврежденном хряще, предохраняя последний от разрастания соединительной ткани и необратимой деформации суставной поверхности.

Методы физической реабилитации играют важную роль в восстановительном лечении больных, так как они способствуют улучшению функции суставов, увеличению выносливости и силы мышц (Каменев Ю. Ф., 2004; Kavuncu V., 2004).

В клинических рекомендациях по физической терапии больных остеоартритом Межрегионального научного общества по физической и реабилитационной медицине импульсная электротерапия отнесена к методам с доказанной эффективностью (А, I) (Пономаренко Г.Н., 2015]. В работах Л.Р. Ахмадеевой, Г.Ш. Раяновой (2011), О.М. Лесняк и соавт. (2009) выявлено достоверное снижение выраженности эмоционально-аффективного компонента алгий у больных с поражением костно-мышечного аппарата за счет включения стволовых структур диэнцефального уровня при воздействии ДЭНС.

В исследованиях В. И. Козлова (2001) показано, что магнитолазерная терапия вызывает каскад процессов, включающих активацию микроциркуляторного русла, стимуляцию окислительно-восстановительных реакций с реституцией метаболической активности клеток регенерирующих тканей. При этом в фибробластах возрастает объём зернистой эндоплазматической сети и комплекса Гольджи, усиливается коллагенообразование, что опосредует восстановление соединительнотканного каркаса, регуляторной функции макро- и микрофагов, плазматических и тучных клеток (Клебанов Г.И., 2001). Подобные метаболические сдвиги способствуют достижению противовоспалительного, спазмолитического, трофического и гемокорригирующего эффектов (Буйлин В.А., 2000).

Применение физических упражнений больными включает в работу весь двигательный аппарат, противодействует развитию

деструктивно-атрофических процессов как в суставах, так и мышцах. Это предупреждает и ослабляет развитие различных нарушений функций со стороны фасций, апоневроза, мышц, а кроме того, предотвращает фиброзные изменения суставных капсул, атрофию суставного хряща и другие нарушения периартикулярного аппарата (Разумов А. Н., 2007).

Позитивное влияние на состояние биомеханики опорно-двигательного аппарата оказывает мануальная терапия, в том числе, специальная лечебная гимнастика, включающая приемы постреципрокной, постизометрической и аутопостизометрической релаксации (Иваничев Г. А., 2003). Адекватно подобранные аппаратные методики способствуют уменьшению боли, улучшению микроциркуляции, увеличению объема движений в суставах у пациентов с ОА (Носкова А. С., 2005). Вместе с тем, по мнению P. Qvist (2008), на сегодняшний день, по-прежнему сохраняется потребность в малоинвазивных и эффективных вариантах лечения остеоартрита.

В ряде источников литературы представлены сведения о выраженном обезболивающем действии ядов змей, что позволяет использовать их при лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы: остеоартритах, дорсопатиях, невралгиях, миозитах, радикулитах и др. (Туниев Б.С., Орлов Н.Л., 2009). Змеиные яды – это природные источники биохимического сырья, в них обнаруживают нейротоксины, ингибиторы протеазы и ацетилхолинэстеразы, гидролазы, аминокислотные оксидазы, фосфолипазу А2, более 30 энзимов, среди которых широко представлены протеолитические ферменты с трипсино-, тромбино- и калликреиноподобным действием, свободные аминокислоты, сахара, липиды и ионы металлов (Мурзаева С.В., 2008). В условиях Сибирского региона наибольшее распространение имеет гадюка обыкновенная (*Vipera berus*), что определяет применение в лечебной практике яда данного пресмыкающегося.

При анализе функциональных и структурных компонентов змеиных ядов выделяют нейротоксины с пре- или постсинаптическим эффектом, мембранно-активные полипептиды (МАП) – без специфической нейротоксической активности, но действующие на биологические мембраны (Calderon L.A., Sobrinho J.C., Zaqueo K.D.,

2014), ферменты различной специфичности, пептиды и некоторые другие соединения.

Работами Б.С. Орлова и И.А. Вальцевой (1987) было показано, что лечебный эффект зависит не только от специфического действия составных частей яда, но также связан с рефлекторными реакциями, возникающими при раздражении рецепторов, с влиянием на иммунологические реакции организма, со всасыванием биогенных веществ, образующихся при местном действии препарата на ткани, со стимуляцией системы гипофиз – надпочечники и др.

Исследованиями на изолированных нервно-мышечных препаратах было показано, что змеиные яды блокируют передачу возбуждения с нерва на мышцу, снижают возбудимость на прямую и непрямую стимуляцию и вызывают деполяризацию нервных и мышечных мембран (Шалыгин Л.Д., 2014). Угнетение нервно-мышечной передачи под действием яда может реализоваться с помощью двух механизмов: один из них связан с блокирующим действием яда на концевую пластинку, тогда как в основе второго лежит деполяризующее действие на возбудимые мембраны (Srinivas M., Agrawal A., 2014).

Дополнительный вклад в действие нейротоксинов на нервно-мышечный аппарат вносят МАП и содержащаяся в змеином яде фосфолипаза А<sub>2</sub>, которая способна деполяризовать нервные и мышечные мембраны и блокировать нервную проводимость (Qureshi H., Alam S.E., 2013).

Можно предполагать, что механизм болеутоляющего действия змеиного яда ассоциирован с действием входящих в его состав антиноцицептивных пептидов, активирующих опиоидные рецепторы (Konno K, Picolo G, Gutierrez V.P. et al., 2008), или влиянием на состояние мембранных каналов (Parker M., Handoll H., Griffiths R., 2001). Болевая чувствительность проводится вдоль безмиелиновых и тонких миелиновых волокон за счет изменения электрического градиента через мембрану нервной клетки, обусловленного движением натрия и калия через мембрану (Roofthoof E., 2009). Болевой стимул снижает остаточный мембранный потенциал и вызывает спонтанную быструю фазу деполяризации – потенциал действия (Butterworth J., 2002). Антиноцицептивный пептид из яда змеи предотвращает деполяризацию мембраны нервной клетки, обратимо

блокируя поток ионов  $\text{Na}^+$  и, соответственно, генерацию и проведение импульса по мембране аксонов и других возбудимых мембран, использующих  $\text{Na}^+$  каналы как главный генератор потенциалов действия. Волна возбуждения наталкивается на этот участок и перестает генерировать возбуждение соседних участков мембраны, что приводит к нарушению генерации потенциала действия и прекращению проведения импульса. С учетом липофильной структуры антиоцицептивного пептида, возможно предположить его проникновение внутрь липопротеинового матрикса мембраны с тем, чтобы достичь аксоплазмы, с последующим входом в натриевый канал, где он, вероятно, взаимодействует со специфическими участками связывания.

Яд гадюки обыкновенной проявляет в основном гемотоксичность вследствие наличия ряда ферментов, нарушающих систему гемостаза (Vocain et al., 2016). Вместе с тем эти ферменты могут вызывать местное раздражение, которое может стимулировать приток крови и усиливать биологические процессы в месте применения яда. Кроме того, вполне возможно, что присутствующие в яде белки, обладающие нейроактивностью, такие как нейротоксические фосфолипазы A2, и белки, богатые остатками цистеина, могут блокировать проведение болевого сигнала.

Введение в ткани нативного яда гадюки подразумевает наличие системы-носителя, которой в последнее время часто служит хитозан, биомедицинские свойства которого хорошо известны (Жоголев К. Д., Никитин В. Ю., Цыган В. Н., Егоров В. Н., 2000).

Хитозан – органическое вещество из группы азотсодержащих полисахаридов, которое входит в состав наружного скелета членистоногих, близкое по природе к гликозаминогликанам (мукополисахаридам) клеточных оболочек и внеклеточного вещества (гиалуроновая кислота, хондроитин) (Комаров Б. А., 2001). Это биополимерная структура, состоящая из D-глюкозамина и N-ацетилглюкозамина, которые являются структурными единицами клеточных оболочек и внеклеточного вещества, синтезируемых в клетках соединительной ткани. Наличие свободных аминных групп в цепи хитозана позволяет этой биомолекуле растворяться в разбавленных водных кислотных растворителях за счет протонирования этих групп. Хитозан обладает высокой биосовместимостью и биорегуляторными свойствами; гидрогелевая матрица на его основе нетоксична, облада-

ет способностью к биологическому разложению (биодegradуема), отличается высокой биодоступностью и сродством к тканям человека. При соединении гелей хитозана с липофильными соединениями наблюдается совмещение последних с микрогранулами (коллоидными частицами сферической формы) хитозана (Майер Б. О., 2003).

Последняя совместная разработка специалистов ООО «Сибирский серпентарий» и д.б.н., проф. Василенко С.К. (ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор») – хитозановый гель с ядом гадюки Випразан® оказывает болеутоляющее и противовоспалительное действие. Основным составляющим компонентом препарата являются яд гадюки обыкновенной и низкомолекулярный микрогранулированный хитозан. К преимуществам применения геля Випразан® в сочетании с аппаратной физиотерапией следует отнести:

- Расширение диапазона лечебных методов воздействия и сокращение сроков лечения.
- Отсутствие побочного действия на другие органы и ткани.
- Неинвазивность методов и способов воздействия.
- Эффект последействия, характерный для физиолечения.
- Незначительное число противопоказаний.

Вместе с тем до настоящего времени остается не изученным влияние ультрафонофореза препаратов на основе яда гадюки обыкновенной на клинико-функциональные показатели у больных остеоартритом коленных суставов, что определило цель и задачи исследования.

## **Показания к использованию метода**

---

Остеоартрит коленных суставов I, II, III стадии по Kellgren-Lawrence, без явлений реактивного синовита.

## **Противопоказания к использованию метода**

---

1. Злокачественные новообразования.
2. Системные заболевания крови.
3. Декомпенсированные состояния со стороны эндокринной и сердечно-сосудистой систем, печени, почек.
4. Кровотечение, кровохарканье.

5. Индивидуальная непереносимость компонентов геля.
6. Общие противопоказания к физиотерапии.
7. Остеоартроз с клиническими проявлениями реактивного синовита.
8. Остеопороз.
9. Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, аллергические реакции.

## **Материально–техническое обеспечение метода**

---

*Аппаратура:* Аппарат для ультразвуковой терапии «УЗТ-1.01 Ф» с частотой генерируемых ультразвуковых колебаний 0,88 МГц (880±0,88 кГц), № в Государственном медицинском реестре 78/1261-33, с излучателем ИУТ 0,88-4.04 Ф, с площадью излучающей поверхности 4 кв. см.

Контактная среда для ультрафонофореза:

Хитозановый гель с ядом гадюки Випразан<sup>®</sup>, производства ООО «Сибирский серпентарий», страна – изготовитель – Россия.

Сертификат соответствия № РОСС RU.АЕ96.Н08172.

Декларация о соответствии ЕАЭС № RU Д-РУ.АЕ96.В.02205

Яд гадюки обыкновенной сухой, субстанция, производства ООО «Сибирский серпентарий» № ЛС-002515 в государственном реестре лекарственных средств.

## **Описание методик применения**

---

### **1 методика**

На поверхность поврежденного сустава наносится тонкий слоем хитозановый гель с ядом гадюки Випразан<sup>®</sup> (1–2 мм), а затем воздействуют ультразвуком контактно, лабильно, режим импульсов непрерывный. Интенсивность излучения от 0,6 до 0,8 Вт/кв. см. Время воздействия – по 3–5 минут на один сустав, общая продолжительность процедуры – 6–10 минут. Процедуры проводятся ежедневно, 12 процедур на курс лечения. Метод отличается тем, что с помощью ультразвука хитозан и компоненты яда гадюки вводятся в ткани сустава, чем достигается более выраженный терапевтический эффект. Последующее наружное применение геля по 2-й методике.

## 2 методика

На поверхность поврежденного сустава наносится тонкий слой хитозановый гель с ядом гадюки Випразан® (1–2 мм) с последующим втиранием до полного впитывания, с захватом 1–2 см здоровых тканей в течение 1–1,5 месяцев.

### *Дополнительно назначаются:*

- Магнитотерапия переменным магнитным полем от аппарата «Магнитер», 30 мТл, 20 минут, ежедневно, 10–15 процедур.
- Массаж поясничного отдела позвоночника и пораженных нижних конечностей, ежедневно, 10–12 процедур.
- Комплекс ЛФК–для укрепления мышц, окружающих пораженный сустав, разгрузки пораженного сустава и воздействия на ближайшие суставы для усиления их компенсаторной функции. Длительность процедуры лечебной гимнастики – от 10 минут с увеличением времени до 30–40 минут к середине курса лечения.

## **Эффективность использования методик**

---

Эффективность методик применения хитозанового геля с ядом гадюки обыкновенной Випразан® оценивалась у 45 мужчин и женщин в возрасте от 45 до 59 лет, с верифицированным остеоартритом коленных суставов (критерии ACR) (Zhang W., Doherty M., Peat G. et al., 2010), в фазе затухающего обострения, при рентгенологической стадии I–II по Kellgren–Lawrence и степени нарушения функции суставов 1, фенотип – гонартрит без коморбидности (McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al., 2014). Больные проходили обследование и лечение в условиях поликлинического отделения ГБУЗ НСО ГKB № 2. Ведущими проявлениями болезни у обследованных были: боль – 100,0% и нарушение функции сустава – 82,5%.

Методом случайной выборки все больные были разделены на три группы:

**1-я группа (основная)** – 25 больных, которым базовый лечебный комплекс, был дополнен ультрафонофорезом хитозанового геля с ядом гадюки Випразан® на пораженные суставы в количестве 14 процедур, также больным рекомендовалось нанесение геля на болевые зоны перед сном;

**2-я группа (плацебо)** – 10 пациентов, которым наряду со стандартным лечением проводились плацебо-процедуры ультрафонофореза в количестве 14 процедур;

**3-я группа (сравнения)** – 10 больных, которым кроме базового лечения рекомендовалось втирание хитозанового геля с ядом гадюки Випразан® в болевые зоны утром и вечером в течение месяца.

Критериями оценки эффективности лечения служили:

- улучшение показателей тестов болевых опросников;
- увеличение степени восстановления суставов;
- уменьшение выраженности морфофункциональных изменений по данным ультразвукового исследования;
- улучшение микроциркуляторных процессов в области заинтересованных суставов.

Исходно у обследованных больных определялось снижение объема движений в суставах в 1,25 раза от нормативных показателей ( $94,7 \pm 5,2^\circ$  против  $118,1 \pm 1,4^\circ$ ,  $p < 0,05$ ).

При изучении динамики алгий по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) оказалось, что болеутоляющий эффект в 1-й группе был зафиксирован уже к 3-й процедуре, к седьмой – отличался от исходных значений в 2,4 раза, а к 12-й – в 3,9 раза ( $p < 0,05$ ) (таблица 1). В то же время у больных из 2-й группы значимое снижение интенсивности алгий отмечалось только к 7-й процедуре, а к завершению лечения болевой синдром, в балльном исчислении, превышал таковой в 1-й группе в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ).

*Таблица 1*

**Динамика интенсивности алгий больных гонартритом на фоне лечения по шкале ВАШу (баллы)**

Группа	Исходно	3-я процедура	5-я процедура	7-я процедура	12-я процедура
1-я (n=25)	7,4±0,5	6,2±0,3*	5,4±0,4*	2,9±0,5*	1,9±0,5*
2-я (n=10)	7,2±0,4	6,7±0,5	6,3±0,3	5,8±0,4*	4,2±0,4*
3-я (n=10)	7,4±0,6	6,8±0,2	6,1 ±0,4	5,2±0,7*	3,6±0,5*

*Примечание:* \* – достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ )

При изучении динамики болевых проявлений в 3-й группе, в которой лечебный комплекс дополнялся курсовым применением хи-

тозанового геля с ядом гадюки Випразан® на суставы, было установлено следующее: к пятой процедуре выраженность боли снизилась на 17,6%, к седьмой – на 29,7%, что оказалось лучше, чем у больных 2-й группы.

Исходные значения суммарного индекса остеоартрита WOMAC в исследуемых группах больных варьировали от 122,5±20,3 балла до 127,3±21,8 балла, что свидетельствовало о наличии клиничко-функциональных нарушений (таблица 2). В частности, согласно результатов тестирования, по отдельным подшкалам опросника, у всех пациентов отмечались высокие уровни боли и нарушения функции. После 2-недельного лечебного курса у больных 1-й группы показатели боли, скованности и функциональной недостаточности уменьшились в 1,29 раза ( $p=0,024$ ), 1,26 раза ( $p=0,036$ ) и 1,24 раза ( $p=0,042$ ) соответственно, а суммарный индекс WOMAC снизился 1,2 раза ( $p=0,043$ ). У осмотренных во 2-й и 3-й группах изменения оказалась менее значимыми и колебались в пределах 7–12%. Вместе с тем в группе лечения с аппликациями хитозанового геля с ядом гадюки Випразан® больные отмечали лучшую результативность в отношении алгий и функционирования пораженных суставов, чем в группе «плацебо».

Таблица 2

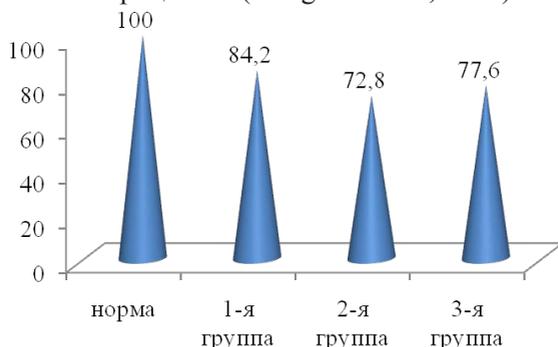
**Показатели алгий, скованности в суставах и функциональной недостаточности конечности согласно индекса WOMAC у больных гонартритом на фоне лечения (баллы)**

Показатели	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=10)		3-я группа (n=10)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Подшкала боли	25,7±4,2	19,8±3,7*	26,7±4,4	24,8±4,2	25,9±4,5	23,5±4,1
Подшкала скованности	9,7±1,8	7,7±1,6*	9,4±1,7	8,4±2,0	9,5±1,6	8,1±1,6
Подшкала функции	88,4±7,9	71,3±9,2*	87,9±9,6	84,6±10,3	87,3±11,2	84,2±10,5
Суммарный балл	124,5±20,5	103,6±21,6*	125,7±21,1	118,4±21,7	124,2±20,3	115,5±22,8

Примечание: \* – критерий достоверности внутригрупповых различий

По завершении терапевтического курса у всех пациентов отмечалось увеличение степени восстановления функции сустава, при

этом результаты оказались лучшими в 1-й группе, где показатель восстановления составил 84,2%, тогда как во 2-й – только 72,8%, а в 3-й – 77,6% (рисунок). Возможно, при устранении остаточного напряжения в мышечных группах оживляются процессы микроциркуляции и обмена, в том числе за счет вегетативно-сосудистых и аксоплазматических процессов (Hungenford D., 1995).



Показатели степени восстановления функции сустава у больных гонартрозом к завершению лечения

Позитивные сдвиги по данным ультразвукового обследования также свидетельствовали в пользу лиц, чье лечение было дополнено ультрафонофорезом геля с ядом гадюки Випразан®, и указывали на улучшение трофики околосуставных тканей. Так, при обследовании после завершения периода наблюдения у пациентов в 1-й группе было зарегистрировано уменьшение выпота в полости сустава в 1,6 раза, тогда как во 2-й и 3-й группах – в 1,3 раза соответственно (таблица 3).

Указанное обусловило снижение высоты суставной щели от  $1,4 \pm 0,2$  мм до  $1,0 \pm 0,4$  мм в 1-й группе ( $p = 0,032$ ) и значительно меньше во 2-й и 3-й группах:  $1,2 \pm 0,3$  мм и  $1,1 \pm 0,6$  мм соответственно. Позитивные сдвиги были выявлены и при визуализации кист Бейкера, тесно связанных с внутрисуставным выпотом: в группе оптимизированного лечения их размеры сократились к завершению исследования в среднем в 1,6 раза, тогда как в группах сравнения – только в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ). На фоне комплексных реабилитационных мероприятий достоверно уменьшились признаки гипертрофии синовиальной

Таблица 3

**Результаты ультразвукового исследования у больных  
гонартритом на фоне лечения**

Показатели	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=10)		3-я группа (n=10)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Высота суставной щели (мм)	1,4±0,2	1,0±0,4*	1,4±0,4	1,2±0,3	1,4±0,3	1,1±0,2
Выпот в суставной полости (баллы)	1,3±0,4	0,8±0,3*	1,3±0,5	1,0±0,4*	1,4±0,4	1,1±0,6*
Гипертрофия синовиальной оболочки (см x см)	5,0×0,7	3,8×0,4*	4,9×0,6	4,2×0,5*	4,8×0,7	4,1×0,5*
Количество визуализируемых сосудов на 1 см <sup>2</sup> скана при цветном картировании	21,2±4,1	14,8±3,6*	20,9±4,5	17,7±4,8	21,4±4,7	16,2±4,0
Кисты Бейкера (мм x мм x мм)	32×12×40	16×6×13*	33×10×38	25×10×26	30×10×32	22×9×23

*Примечание:* \* – достоверность различий до и после лечения,  $p < 0,05$

оболочки, но в 1-й группе изменения носили более значимый характер. Выраженность воспалительных изменений в тканях сустава имела однонаправленный характер: при цветном картировании в 1-й группе число сосудов на 1 кв. см скана сократилось по сравнению с исходной величиной в 1,4 раза, тогда как во 2-й и 3-й группах – в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ).

При исходном изучении параметров лазерной доплеровской флуометрии со стороны амплитудно-частотных колебаний (ритмов) кровотока было обнаружено превалирование медленных (вазомоторных) колебаний (LF), которые свидетельствовали о преобладании спастических механизмов модуляции тканевого кровотока (таблица 4). У всех обследованных отмечалось снижение амплитуды колебаний LF, которая составила в 1-й группе  $3,5 \pm 0,4$  перф. ед., во 2-й и 3-й - были зафиксированы аналогичные результаты.

Таблица 4

**Амплитудно-частотный спектр осцилляций кровотока околоуставных тканей  
у пациентов с гонартритом на фоне лечения**

	группы	До лечения			После лечения		
		LF	HF	CF	LF	HF	CF
<b>F<sub>max</sub></b> (перф.ед.)	1-я	4,3±0,2	21,9±0,7*	91,8±0,8	4,3±0,2	23,9±0,7*	92,8±0,3
	2-я	4,3±0,2	21,3±0,6	88,7±1,4	4,3±0,2	21,7±0,6	88,9±1,5
	3-я	4,3±0,1	21,3±0,8	88,9±1,6	4,4±0,1	21,8±0,8	89,1±1,7
<b>A<sub>max</sub></b> (перф.ед.)	1-я	3,5±0,4*	2,6±0,3	1,6±0,1	4,2±0,4*	2,6±0,3	1,8±0,1
	2-я	3,5±0,4	2,5±0,4	1,5±0,2	3,6±0,5	2,5±0,2	1,5±0,1
	3-я	3,4±0,3	2,6±0,4	1,6±0,2	3,6±0,4	2,6±0,4	1,6±0,2
<b>A<sub>max</sub></b> <b>3σ*100%</b>	1-я	37,6±0,6	20,6±0,6*	14,6±0,2*	36,4±0,6	23,1±0,6*	11,4±0,2*
	2-я	36,8±0,5	19,0±0,4	13,6±0,5	36,6±0,5	19,3±0,9	13,1±0,5
	3-я	37,0±0,6	19,4±0,8	14,1±0,4	36,4±0,6	19,9±0,3	14,9±0,5
<b>A<sub>max</sub></b> <b>M*100%</b>	1-я	32,9±0,1*	16,9±0,2*	11,8±0,7*	28,2±0,1*	14,8±0,1*	9,0±0,8*
	2-я	31,9±0,1	16,8±0,1	11,7±0,6	31,9±0,2	16,8±0,2	11,7±0,9
	3-я	31,8±0,2	16,6±0,3	11,6±0,7	31,8±0,4	16,6±0,1	11,5±0,7

*Примечание:* \* – достоверность внутрigrупповых различий; ПМ – периферическая микроциркуляция, LF – вазомоторные колебания, CF – пульсовые колебания, HF – быстрые колебания

К завершению лечебного курса, в 1-й группе выявлялось увеличение амплитуды медленных вазомоторных колебаний, которая регистрировалась на уровне  $4,2 \pm 0,4$  перф. ед., что могло свидетельствовать об антиспастическом влиянии ультрафонофореза хитозанового геля с ядом гадюки Випразан® в отношении артериол.

Амплитуда пульсовых колебаний (CF), обусловленная изменениями скорости движения эритроцитов в микрососудах за счет перепадов артериального давления, была исходно снижена у всех обследованных, тогда как по завершении лечебного курса изучаемые параметры возросли в 1-й группе в 1,12 раза, что свидетельствовало об тенденции к уменьшению спазма артериол и увеличению притока крови в регион. Подтверждением снижения внутрисосудистого сопротивления, явилось уменьшение показателя  $A_{max}CF/M \cdot 100\%$  в 1-й группе с 1,3 ( $p=0,036$ ). Во 2-й и 3-й группах колебания LF и CF по завершении курса достоверно не отличались от исходных значений.

При исходном осмотре, у пациентов обеих групп выявлялось снижение базального кровотока, тогда как по завершении периода наблюдения, показатель микроциркуляции (ПМ) в 1-й группе увеличился в 1,9 раза ( $p=0,012$ ), тогда как во 2-й и 3-й группах изменения носили менее значимый характер (Таблица 5). Об исходном уменьшении перфузии крови через ткани, явлениях ишемии и застоя на уровне микроциркуляторного русла, свидетельствовало снижение индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ). По завершении лечения в 1-й группе индекс эффективности микроциркуляции вырос в 2,1 раза ( $p=0,024$ ), тогда как во 2-й и 3-й – 1,3 раза ( $p=0,035$ ).

*Таблица 5*

**Изменение показателей периферической микроциркуляции у больных с гонартритом на фоне лечения**

Показатель	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=10)		3-я группа (n = 10)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ПМ перф. ед.	$8,9 \pm 1,6$	$17,6 \pm 1,6^{*^{\wedge}}$	$10,3 \pm 0,3$	$11,4 \pm 1,0$	$9,9 \pm 1,3$	$11,9 \pm 0,6$
СКО, перф. ед.	$4,3 \pm 0,4$	$5,2 \pm 0,4^{*^{\wedge}}$	$4,2 \pm 0,5$	$4,4 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,3$

Продолжение таблицы

Kv, %	49,9±1,8	35,5±2,1*^	49,6±1,8	47,6±1,6	48,8±2,4	47,0±2,3
ИЭМ, усл.ед.	0,7 ± 0,1	1,47±0,10*^	0,7±0,1	0,9±0,1^	0,6±0,1	0,8±0,1^

Примечание: \* – критерий достоверности межгрупповых различий; ^ – критерий достоверности внутригрупповых различий; ПМ – периферическая микроциркуляция; ИЭМ – индекс эффективности микроцирции; СКО – среднее квадратичное отклонение, Kv – коэффициент вариации

О коррекции активных вазомоторных механизмов в 1-й группе свидетельствовало увеличение исходно пониженного значения среднего квадратичного отклонения (СКО) – в 1,2 раза ( $p=0,041$ ), а также снижение, первоначально повышенного, коэффициента вариации (Kv) – в 1,4 ( $p=0,028$ ) раза, тогда как во 2-й и 3-й группах эти показатели достоверно не изменились.

О коррекции активных вазомоторных механизмов в 1-й группе свидетельствовало увеличение исходно пониженного значения среднего квадратичного отклонения (СКО) – в 1,2 раза ( $p=0,041$ ), а также снижение, первоначально повышенного, коэффициента вариации – в 1,4 ( $p=0,028$ ) раза, тогда как во 2-й группе эти показатели достоверно не изменились.

Результаты исследования позволяют предполагать улучшение трофики околосуставных тканей, что представляется актуальным при наличии дистрофически-дегенеративных проявлений, когда сократимые структуры, сохраняющие свойства контрактильности, лишены сопротивления антагонистов (Попелянский А.Я., Хабиров Ф.А., 2002).

В целом непосредственная эффективность лечебного курса у больных с остеоартритами коленных суставов I–II ст. составила в 3-й группе (сравнения) 67,9 %, во 2-й группе («плацебо») – 60,0 %, тогда как в 1-й группе значимо выше – 86,7 %.

Переносимость лечения с использованием ультрафонофореза хитозанового геля с ядом гадюки Випразан® была хорошей, побочных эффектов зарегистрировано не было.

## Заключение

---

У больных с гонарtritом в фазе затухающего обострения включение ультрафонофореза хитозанового геля с ядом гадюки «Випразан», производства ООО «Сибирский серпентарий», в лечебные комплексы оказывает достоверное влияние на выраженность болевого синдрома, уменьшает выраженность скованности, повышает степень восстановления функции суставов, способствует активации микроциркуляторных и трофических процессов, улучшая состояние суставных поверхностей у больных.

Выявленные положительные эффекты применения методов лечения с включением хитозанового геля с ядом гадюки обыкновенной Випразан<sup>®</sup> на клиническую симптоматику, функциональные тесты, данные ультразвукового исследования и лазерной доплеровской флуометрии у пациентов с остеоартритом коленных суставов позволяют считать данные методики эффективными и безопасными.

Полученные данные позволяют рекомендовать апробированные программы лечения к применению у больных с верифицированным остеоартритом коленных суставов, в фазе затухающего обострения, при рентгенологической стадии I–II по Kellgren–Lawrence и степени нарушения функции суставов 1, фенотип – гонарtrit без коморбидности, в этапной реабилитации для достижения эффекта. Ни в одном случае при наружном применении хитозанового геля с ядом гадюки обыкновенной Випразан<sup>®</sup> и при сочетанном применении геля и ультразвуковой терапии не было отмечено ни местных, ни общих побочных реакций.

## Литература

---

1. Алексеев В.В. Локальная терапия в комплексном лечении болевых синдромов// Эффективная фармакотерапия. – 2010. – № 5.– С. 1–4.
2. Ассоциация ревматологов России [Электронный ресурс]. Федеральные клинические рекомендации по ревматологии. URL [http:// www.rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii](http://www.rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii) (дата обращения 16.01.2016).
3. Баскаков А.К., Яцинин Б.С., Герасимено М.Ю. Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. – 2007. – № 1. – с. 41–44.
4. Беленький А.Г. Индивидуализация лечения остеоартроза. / Русский медицинский журнал. – 2006. – Том 14, № 8. – С. 588–592.
5. Бобровницкий И.П., Иванова Е.С. IV Международный конгресс «Восстановительная медицина и реабилитация – 2007» // Научная жизнь и хроника. – 2008. – № 2. – 51–53.
6. Большакова Т.Ю. Динамическая оценка боли, функционального индекса и общего состояния больных остеоартрозом коленных суставов / Т.Ю. Большакова // Научно-практическая ревматология. – 2007. – № 2. – С. 99.
7. Гурленя А.М., Багель Г.Е., Смычек В.Б. Физиотерапия в неврологии. – М.: Медицинская литература, 2008. – 296 с.
8. Данилов А.Б. Алгоритм выбора лекарственной формы нестероидного противовоспалительного препарата//Лечащий врач. – 2010. – № 7. – С.1–4.
9. Дворецкий Л. И. Анальгетическая терапия остеоартроза у пожилых пациентов // Справочник поликлинического врача. – 2005. – 3. – С. 32–36.
10. Дунаев Е., Кауров И. Рептилии. Амфибии. – М.: Астрель, 2010 г. – 180 с.
11. Морозов В.И. Применение змеиных ядов в комплексном лечении больных эпилепсией. – Л.: Наука, 1970. – С. 28–33.

12. Ермак И. М., Горбач В. И., Давыдова В. Н., Полякова А. М., Хасина Э. И., Соловьева Т. Ф. Комплексы хитозана с бактериальными эндотоксинами и их биологическая активность. : Материалы 8-й Международной конференции «Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана».

13. Жоголев К. Д., Никитин В. Ю., Цыган В. Н., Егоров В. Н. Хитозан в медицине и рациональном питании. Серия: Медицина века. СПб. 2000. – С. 18.

14. Зоткин Е. Г. Рациональная терапия остеоартроза // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 5. – С. 48–51.

15. Каменев Ю.Ф. Боль в суставах при деформирующем артрозе / Ю. Ф. Каменев. – Петрозаводск : Интел-Тек, 2004. – С. 54–64.

16. Клинические рекомендации. Остеоартрит. Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов / Под ред. О. М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2006. – 176 с.

17. Клинические рекомендации. Ревматология // Под ред. Е. Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2006. – 264 с.

18. Комаров Б.А. Почему хитозан полезен человеку? // Новые достижения в исследовании хитина и хитозана: Материалы Шестой Международной конференции, Москва – Щелково – 24 октября 2001 г. – М.: Изд-во ВНИРО, 2001.

19. Комаров Б.А. Применение водорастворимых форм хитозана для лечения и профилактики различных заболеваний // Сборник научных трудов РАЕН «Нетрадиционные природные ресурсы инновационные технологии и продукты». Вып. 13. – М.: РАЕН, 2005. – С. 190.

20. Лиля А.М. Локальная терапия заболеваний суставов // Русский медицинский журнал. – 2005. – Том 13, № 8. – С. 535–538.

21. Майер Б.О. Биологически активная композиция. Патент RU 2197971. – 2001.

22. Мешков А.П. Болезни суставов: диагностика и лечение / А.П. Мешков. – Н. Новгород, 2004. – С. 142–157.

23. Мурзаева С.В. [и др.] Перспективы использования ядов змей в медицинской практике // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 7 – С. 104–104.

24. Насонова В.А. Остеоартроз в пожилом возрасте – растущая медицинская проблема в XXI веке // Consilium medicum. – 2003. – Том 5, № 12. – С. 101–108.

25. Наумов А.В., Шамуилова М.М. Остеоартрит – стратегия решений: взгляд с высоты современных знаний //А.В. Наумов, М.М. Шамуилова // *Consilium medicum*. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 3–6.
26. Наумов В.А., Соснин П.В., Шумилова М.М. Как повысить эффективность и безопасность лечения больных с деформирующим артрозом коленного сустава // *Терапевт*. – 2007. – № 9. – С. 40–46.
27. Оксендендлер Г.И. «Яды и противоядия» Л.: Наука, 1982. – 192 с
28. Орлов Б.Н. Ядовитые животные и растения СССР. – М.: Высшая школа, 1990. – 272 с.
29. Орлов Б.Н, Вальцева И.А. Яды змей токсикологические, биохимические и патофизиологические аспекты. – Ташкент, 1987.
30. Поворознюк В.В. Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза: данные литературы и результаты собственных исследований // *РМЖ*. 2006. Т. 1, № 4 – С.1–5.
31. Рашидова С.Ш., Арипова Т.У., Воропаева Н.Л., Милушева Р.Ю., Пулатова С.Р, Рубан И.Н. Иммунокорректирующая активность полимерметаллокомплексов хитозана. Материалы 8-й Международной конференции «Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана». Казань, 2006.
32. Туниев Б.С., Орлов Н.Л. Змеи Кавказа. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – 223 с.
33. Шалыгин Л.Д. Природные лечебные факторы и средства в медицинской практике. – М.: 2014, 267 с.
34. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников / Под ред. А. Н. Беловой, О. Н. Щепетовой. – М.: «Антидор», 2002. – С. 407– 411.
35. Bjordal J.M., Johnson M.I., Lopes-Martins R.A. Short-term efficacy of physical interventions in osteoarthritic knee pain. A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials// *BMC Musculoskelet Disord*.– 2007 Jun 22; 8:51
36. Bobány Dde M., Muniz I.M., de Queiroz G.B., Oliviera Rde C., Latini D.B., de Araújo E.F. What is your diagnosis? Snakebite injury. *J Avian Med Surg*. 2013 Dec; 27(4): 319–21.
37. Bocian A., Urbanik M., Hus K. et al. Proteome and Peptidome of *Vipera berus berus* Venom//*Molecules*. – 2016, 21, 1398.
38. Gremski L.H., Trevisan-Silva D., Ferrer V.P., Matsubara F.H.

Recent advances in the understanding of brown spider venoms: From the biology of spiders to the molecular mechanisms of toxins. *Toxicon*. 2014 Jun 1; 83 C: 91–120.

39. Grzešek G., Malinowski B., Grzešek E., Wiciński M., Szadujkis–Szadurska K. Direct regulation of vascular smooth muscle contraction by mastoparan–7. *Biomed Rep*. 2014 Jan; 2(1):34–38.

40. Dawson J. Assessment of the Leguesne index of severity for osteoarthritis of the hip in an elderly population / J. Dawson // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2005. – Vol. 13. – № 10. – P. 854 – 860.

41. Dreiser R. L. Topical antirheumatic drug therapy: current practice and future trends / R. L. Dreiser // *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* – 2003. – Vol. 14. – P. 3–8.

42. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis / Zhang W., Doherty M., Peat G. et al. // *Ann Rheum Dis*. – 2010. – Vol. 69. – P. 483–489.

43. Horney C.A. The moss 36-Jten-Short-Form Health Survey (SF–36) /C.A. Horney, J.E.Ware, A.E. Raczek // *Medical Care*. – 1993. – Vol. 31(3). – P. 247–263.

44. Kavuncu V. Physiotherapy in rheumatoid arthritis / V. Kavuncu, D. Evcik // *Med. Gen. Med.* – 2004. – Vol. 6 (2). – P. 33–37.

45. Kavuncu V. Physiotherapy in rheumatoid arthritis / V. Kavuncu, D. Evcik // *Med. Gen. Med.* – 2004. – Vol. 6 (2). – P. 33–37.

46. Kumar M.R., Veeraprasad M., Babu P.R., Kumar S.S., Subrahmanyam B.V., Rammohan P., Srinivas M., Agrawal A. A retrospective review of snake bite victims admitted in a tertiary level teaching institute // *Ann Afr Med*. 2014 Apr–Jun; 13(2):76–80.

47. Qureshi H., Alam S.E., Mustufa M.A., Nomani N.K., Asnani J.L., Sharif M. Comparative cost and efficacy trial of Pakistani versus Indian anti snake venom. *J Pak Med Assoc*. 2013 Sep; 63(9):1129–32.

48. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2014. – Vol. 22. – P. 363–388.

49. Peluso G., Petillo O., Ranieri M., Santin M., Ambrosio L., Calabro D. Avvalone B., Balsamo G. Chitosan – mediated stimulation of macrophage function. *Biomaterials*. 1994. V. 15(15). P. 1215–1220.

50. Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis : Report of a task Force of Standing

Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) / Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003 – Vol. 62. – P. 1145–1155.

51. Roofthoof E. Anesthesia for the morbidly obese parturient. *Curr. Opin. Anaesth.* 2009; 22 (3): 341–6.

52. Sia A.T., Fun W.L., Tan T.U. The ongoing challenges of regional and general anaesthesia in obstetrics // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2010; 24 (3): 303–12.

53. Tisseyre C., Ahmadi M., Bacot S., Dardevet L., Perret P., Ronjat M., Fagret D., Usson Y., Ghezzi C, De Waard M. Quantitative evaluation of the cell penetrating properties of an iodinated Tyr1-maurocalcine analog // *Biochim Biophys Acta.* 2014 Mar 22. – S0167–4889(14)00101–3.

54. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee / Bellamy N., Bushanan W.W., Goldsmith C.H. et al. // *J. Rheumatol.* – 1988. – №15. – P. 1833–1840.

Учебно-методическое пособие

Компьютерная верстка и дизайн обложки: Ю.В. Студеникина

На обложке была использована фотография А.Г. Писарева

Санитарно-эпидемиологическое заключение №54. НК.05.953. П.000153.10.03.  
от 30.06.2016 г.

Подписано в печать 31.01.2019. Формат 60x84/16

Бумага офсетная. Гарнитура Times. Ризография

Оригинал-макет изготовлен Издательско-полиграфическим центром НГМУ

630075, г. Новосибирск, ул. Залесского, 4

Тел.: (383) 225-24-29. E-mail: sibmedizdat@mail.ru

