

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.В. Королева, С.Е. Львов, Э.В. Григорьев, С.Е. Мясоедова

ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», ректор – з.д.н. РФ, д.м.н. профессор Р.Р. Шиляев
г. Иваново

Остеоартроз (ОА) относится к гетерогенной группой заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, приводящим к потере хряща и сопутствующему поражению других компонентов сустава – субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периапартулярных мышц [1, 23]. ОА поражено до 20% населения земного шара [21, 27]. Отсутствие корреляции между рентгенологической стадией заболевания и его клиническими проявлениями [47, 48], многофакторность патогенетических механизмов определяют актуальность поиска новых подходов к терапии заболевания. В настоящее время установлено, что при ОА страдают все структуры сустава, причем патологические процессы в разных тканях при ОА протекают частично независимо и с разной скоростью [7]. Это диктует необходимость объединения усилий врачей различных специальностей – ревматологов, терапевтов и ортопедов – в решении проблемы единого алгоритма медикаментозной терапии ОА на разных этапах его развития, в том числе при ортопедической коррекции.

Основным моментом патогенеза ОА является дисбаланс гомеостаза с относительным преобладанием катаболических процессов над анаболическими [15, 20 – 22]. В зарубежной литературе вместо термина «остеоартроз» используется «остеоартрит», что подчеркивает важную роль воспаления (синовита) в развитии заболевания [35, 37, 38, 43 – 45]. Общеизвестна роль повреждений не только непосредственно сустава, но и связочного аппарата в инициации дегенеративно-дистрофического процесса [2, 5, 17, 36, 40].

Цель терапии ОА – уменьшение боли и воспаления для улучшения функции суставов, ограничение прогрессирования заболевания и, таким образом, улучшение качества жизни больных [23, 24]. Прогностическими факторами низкого качества жизни при ОА являются пожилой возраст, женский пол, длительное лечение и количество сопутствующих заболеваний [30].

Очевидно, что при лечении больных ОА следует учитывать активность, стадию процесса и степень компенсации внутрисуставных изменений. Предложено 9 типов течения ОА [11, 12], определяющих тактику лечения. Выраженность внутрисуставных изменений (I, II, III стадии) авторами обозначена римскими цифрами, активность процесса – прописными буквами (А, Б, В).

А – медленное прогрессирование заболевания, для которого характерно торпидное (замедленное) течение дегенеративно-дистрофического процесса, длительная сохранность компенсаторных возможностей пораженного сустава и медленный переход заболевания от одной стадии к другой. Продолжительность всего цикла заболевания – более 25 лет.

Б – умеренно-выраженное прогрессирование заболевания на фоне относительной компенсации структурных изменений в суставе. Продолжительность полного развития заболевания – 10–14 лет.

В – быстрое прогрессирование заболевания, при котором патологический процесс характеризуется интенсивностью протекания, недостаточным проявлением компенсаторных механизмов, быстрым переходом заболевания от одной стадии к другой. Продолжительность всего цикла развития заболевания – от 2,5 до 3 лет.

Ю.Ф. Каменев с соавторами [11, 12] считают, что у больных группы А лечебная тактика сводится к применению консервативных мероприятий в амбулаторных условиях с использованием патогенетической терапии. Лишь отдельным пациентам с III стадией процесса требуется хирургическая коррекция для улучшения функции сустава. У больных группы Б лечебная тактика строится на основе преемственности в оказании ортопедической помощи на этапах поликлиника – стационар – поликлиника. Консервативные мероприятия преследуют цель добиться устойчивой компенсации внутрисуставных изменений для максимального отдаления перспективы хирургического лечения. К операциям прибегают при II – III стадиях заболевания в случае неку-

пируемого болевого синдрома. Окончательная стабилизация процесса достигается в условиях поликлиники. У больных группы В стабилизация патологического процесса достигается исключительно хирургическими методами. При диспластической природе заболевания и незначительных изменениях в суставе применяют различные внесуставные операции. Если аномалии трудно поддаются исправлению с помощью корригирующих операций, а также при выраженных изменениях рекомендуется артродез или эндопротезирование. Лечение таких больных соответствует схеме стационар – поликлиника – стационар. Если сразу прибегают к выполнению «радикальных» операций, лечение ограничивается двумя этапами: стационар – поликлиника. Обзор Г. Голубева с соавторами и работы других авторов [8, 25] доказывают, что и другие оперативные методы лечения улучшают функцию сустава, снижают вероятность парциального и тотального эндопротезирования, при этом корригирующие остеотомии и тотальное эндопротезирование являются методами выбора только при тяжелых поражениях суставного хряща и наличии осевых деформаций.

Социальной поддержке, образованию больных должно уделяться большое внимание. Программа активного вмешательства с целью модификации образа и качества жизни больных ОА и обучение физическим упражнениям оказались эффективнее, чем пассивный контроль в отношении боли и функции [23, 31, 41]. Доказано положительное влияние физических тренировок на болевой синдром и функцию при ОА, при этом занятия в контакте со специалистом ЛФК и их регулярность более важны, чем выбор какого-либо определенного упражнения [50]. Определенную помощь в купировании болевого синдрома, улучшении регионарного кровотока, поддержании двигательной активности могут оказать своевременно и грамотно назначенные физические методы лечения и массаж [31, 32, 50]. Физиотерапия активизирует местное кровообращение в периартикулярных тканях, уменьшает отек, устраняет рефлекторный спазм мышц и таким образом оказывает анальгезирующее влияние [51]. Известен метод функциональной мионейростимуляции у пациентов с коксартрозом I и II стадий [3]. После курса лечения интенсивность болевого синдрома существенно снижалась, уменьшалась функциональная недостаточность сустава, возрастала сила окружающих мышц и нормализовалась ходьба. Положительный эффект сохранялся в течение полугода. Кли-

ническая эффективность физиотерапии усиливается местным применением содержащих НПВП мазей, кремов, гелей [1, 22, 28, 53]. Расширяется спектр применения лазеротерапии в лечении ОА [13].

Системные препараты для лечения ОА делятся на 3 группы:

- симптоматические быстрого действия (анальгетики и НПВП);
- симптоматические медленного действия или препараты, модифицирующие симптомы (хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, препараты гиалуроновой кислоты);
- лекарственные средства, модифицирующие структуру хряща (глюкозамина сульфат и, возможно, хондроитина сульфат).

Рекомендация в ряде источников в качестве препарата первой линии использовать парацетамол не бесспорна: более 2 г в сутки, как и НПВП, может привести к поражению желудочно-кишечного тракта, а также способствовать увеличению артериального давления. Кроме того, при сравнении парацетамола и НПВП только 10 % больных ОА были удовлетворены приемом парацетамола, а почти 60 % отметили ухудшение на фоне лечения [23].

Анальгетическая доза НПВП при ОА ниже, чем при РА и других воспалительных заболеваниях суставов. При выборе «стандартных» НПВП предпочтение следует отдавать препаратам короткого действия. Оптимальными являются производные пропионовой кислоты (ибупрофен 1200 – 1800 мг/сут, кетопрофен 100 мг, нурофен до 1600 мг/сут) и арилукусной кислоты (диклофенак 50 – 100 мг/сут) [1, 24, 52, 53].

Разработан новый класс НПВП – селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2: целекоксиб, мелоксикам, нимесулид (найз), этодолак. Эти препараты более активны в подавлении провоспалительных цитокинов, ингибировании синтеза оксида азота, снижении экспрессии молекул адгезии, стимулировании синтеза гликозаминогликанов (ГАГ) и гиалуроната [18, 20, 23, 28]. Известно о ЦОГ-независимых центральных и периферических анальгетических эффектах НПВП и о способности неселективных НПВП оказывать более выраженное анальгезирующее действие [18, 28]. При отсутствии факторов кардиоваскулярного риска в качестве препарата «первой линии» рассматривается ацеклофенак (аэртал), ингибирующий оба изофермента ЦОГ с преимущественным угнетением ЦОГ-2 и оказывающий стимулирующее влияние на хрящ. Назначение селективных ЦОГ-2 ингибиторов при лечении

ОА в настоящее время оправдано у пациентов старше 65 лет, больных с язвой в анамнезе, параллельно принимающих аспирин (например, с кардиопротективной целью) и вне приема ГК и/или варфарина. Комбинация селективных ЦОГ-2 и противовоспалительных препаратов (омез) показана больным ОА, принимающим ГК и/или варфарин. Известны новые селективные НПВП: приём лумиракоксиба в дозе 400 мг в сутки при сравнимой эффективности с другими НПВП реже сопровождался побочными явлениями и не вызывал нарастания кардиоваскулярных осложнений. Эторикоксиб (90 мг в сутки) в отношении осложнений со стороны ЖКТ оказался безопаснее диклофенака даже у больных с высоким кардиоваскулярным риском, пожилых и принимающих аспирин. Исследования на здоровых добровольцах показали, что целекоксиб, мелоксикам и нимесулид в отличие от напроксена не оказывают отрицательного влияния на функцию тромбоцитов, но мелоксикам и нимесулид (но не целекоксиб) приводят к снижению уровня тромбоксана B_2 в крови на 30 – 50 %, при этом не влияя на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения.

Не рекомендуется применение индометацина и пироксикама из-за частого развития тяжелых побочных эффектов и плохого взаимодействия с гипотензивными, мочегонными препаратами, β -блокаторами и др. Наибольшее отрицательное действие на хрящ установлено у индометацина, но ибупрофен также ускоряет рентгенологическое прогрессирование ОА на 30 % [28]. Прекращено использование рофекоксиба в связи с выявившимися в процессе исследований кардиоваскулярными осложнениями. Среди НПВП можно выделить группу препаратов, оказывающих стимулирующее действие на суставной хрящ – ацеклофенак (аэртал), мелоксикам (мовалис). Мовалис хорошо сочетается при одновременном приеме с дигоксидом, непрямыми антикоагулянтами, β -блокаторами, что немаловажно у пожилых пациентов. Мовалис является практически единственным препаратом для больных ОА с почечной недостаточностью. Особый аспект безопасного применения мелоксикама – возможность его назначения при проведении ортопедических операций, т.к. установлено, что это позволяет в среднем снизить кровопотерю на 17 % по сравнению с диклофенаком и набуметоном [23].

Приходится признать, что в доступной литературе недостаточно работ, посвященных сравнению клинической активности оригина-

льных НПВП и дженериков (средств, содержащих аналогичные оригинальным препаратам компоненты, но не прошедших отдельных испытаний эффективности и безопасности) [7, 8].

С 90 годов XX века в схеме медикаментозного лечения ОА ведущее место занимают болезнь-модифицирующие препараты, способствующие сохранению и восстановлению суставного хряща. В рекомендациях Европейской антиревматической лиги EULAR (2003) к структурно-модифицирующим препаратам, назначаемым при гонартрозе, отнесены глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат, дицерин, неомыляемые соединения авокадо и сои (пиаскледин) и гиалуроновая кислота. Данная группа препаратов, наряду с хондропротективными свойствами, обладает и выраженным анальгетическим действием с возможностью расширения функции суставов, т.е. симптом-модифицирующей активностью. При этом обезболивающий эффект сохраняется и после отмены препаратов (в отличие от изолированного применения НПВП) [1, 8, 29].

Работы по изучению эффективности хондропротекторов продолжаются, но их внедрение в клиническую практику затруднено из-за отсутствия стандартизированных, объективных исследований с результатами, представляемыми с мерой неопределенности (доверительными интервалами). Большинство работ в качестве доказательств используют клинические критерии, что не дает возможности сравнивать полученные результаты. Доказанная эффективность глюкозамина сульфата (оригинальный препарат ДОНА) и хондроитин сульфата (структур) в виде монопрепаратов создала предпосылки для развития комбинированной терапии этими препаратами. Совместное применение хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида на экспериментальной модели увеличивало продукцию ГАГов хондроцитами на 96,6 % по сравнению с 32 % при монотерапии [39]. В настоящее время применяются такие комбинированные препараты, как терафлекс (400 мг хондроитина натрия сульфата и 500 мг глюкозамина гидрохлорида), артра (по 500 мг хондроитина натрия сульфата и глюкозамина гидрохлорида).

Отношение к постоянно увеличивающемуся количеству дженериков хондропротекторов неоднозначно, но их низкая стоимость и доказанное наличие симптом-модифицирующей активности позволяют рекомендовать их к применению в практике, особенно для пациентов из социально незащищенных групп.

Достаточно изучен препарат алфлутоп. Он

никогда не был зарегистрирован и не применялся в странах Западной Европы и Северной Америки. В России изучались его клинические эффекты [16]. Многолетнее использование румалона (в России выпуск возобновлен компанией «Ферейн») и артепарона позволило выявить частые аллергические и анафилактические реакции, геморрагические осложнения при их применении вследствие гепариноподобной структуры. Все это, наряду с отсутствием убедительных доказательств структурно-модифицирующих свойств, ограничивает их применение. Использование магнитно-резонансной томографии (МРТ) для оценки состояния хряща у каждого конкретного больного в динамике лечения еще не стандартизировано и дискуссионно в качестве доказательного критерия использования в клинике [8].

Относительно новыми и эффективными лекарственными препаратами являются высокомолекулярные производные гиалуроновой кислоты, применяемые главным образом при выраженном и стойком болевом синдроме при отсутствии признаков синовита и недостаточной эффективности НПВП и/или высоком риске развития гастропатий. Производные гиалуроната выполняют в суставе роль смазки при постепенном давлении на сустав и демпфера при быстром ударе и значительной нагрузке. Применяются при лечении ОА в виде препаратов гиалган, остенил, синвиск, ферматрон. При их введении положительный эффект в виде уменьшения боли сохранялся до 12 месяцев [33]. В качестве эндопротеза синовиальной жидкости можно применять и отечественный полиакриламид – нолтрекс. Подобно синовиальной жидкости, он гарантирует максимальную мягкость контакта и необходимую смазку суставных поверхностей. Материал является органозамещающим для естественной синовиальной жидкости, сопоставимым с плацебо по побочным эффектам, т.к. не содержит ингредиентов животного происхождения.

Доказан выраженный обезболивающий эффект внутрисуставного введения глюкокортикоидов (ГК). Отсутствие воспаления – противопоказание для введения ГК в сустав. Чаще этот метод применяется при гонартрозе. При коксартрозе запрещается введение ГК в связи с сообщениями об ускорении патологического процесса, вплоть до развития остеонекроза [22]. Данный феномен может быть связан с нежелательным неконтролируемым дополнительным повышением внутрисуставного давления, приводящим к нарушению кровообращения головки бедренной кости, а

также может быть следствием непосредственного катаболического действия ГК. Данные относительно прогностических факторов эффективности внутрисуставных инъекций ГК отсутствуют. Можно рекомендовать при необходимости не более 2 – 3 инъекций в течение календарного года с промежутком между ними не менее 4 месяцев. Обычно используются препараты пролонгированного действия: дипроспан, кеналог, депо-медрол. Препаратом, сочетающим немедленный и пролонгированный эффект, является дипроспан (бетаметазон динатрия фосфат и бетаметазон дипропионат), которому присущи быстрое начало и продолжительное действие. Он не требует смешивания с раствором лидокаина, эквивалентная доза больше, чем у гидрокортизона, применим для различных способов введения, в том числе для параартикулярного [19].

В ФГУ РНИИТО им. Р.Р. Вредена перспективным направлением считают селективную цитокинотерапию препаратом «Циклоферон», который, по мнению авторов, способствует нормализации интерферонового статуса и приводит к улучшению результатов лечения [14]. Терапию хронического болевого синдрома у лиц пожилого возраста необходимо сочетать с применением психотропных средств [4].

Патогенетически обосновано применение в консервативной терапии ОА бисфосфонатов, кальцитонина, ингибиторов металлопротеиназ, фибринолитиков, антиоксидантов, ингибиторов провоспалительных цитокинов [6, 23, 24, 26, 29, 30, 34, 42, 46]. Также оправдано применение сосудистых и улучшающих микроциркуляцию препаратов, хотя с позиций доказательной медицины это положение требует дополнительных исследований. С точки зрения доказательной медицины, эффективность лечения ОА с использованием биостимуляторов ФИБС, стекловидного тела, препаратов «метаболической» терапии (рибоксин, АТФ, оротат калия) не доказана.

Разработка новых технологий диагностики и лечения ОА, применение современных препаратов этиопатогенетической терапии позволяет надеяться, что будущее у таких больных более оптимистично, чем ретроспектива.

Литература

1. Алексеева Л.И. Современные представления о диагностике и лечении остеоартроза / Л.И. Алексеева // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 9. – С. 377–382.
2. Бельский А.Г. Причины болевого синдрома в области стопы при генерализованной гипермобильнос-

- ти суставов / А.Г. Беленький // Российская ревматология. — 1999. — № 5. — С. 29–34.
3. Беленький В.Е. Лечение коксартроза методом функциональной мионейростимуляции / В.Е. Беленький, А.А. Гришин, Е.Н. Кривошеина // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2004. — № 4. — С. 20–24.
 4. Воробьева О.В. Клинические особенности депрессии в общемедицинской практике / О.В. Воробьева // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 154–158.
 5. Гауэрт В.Р. Влияние ряда факторов на развитие остеоартроза при синдроме гипермобильности суставов / В. Р. Гауэрт // Научно-практическая ревматология. — 2000. — № 4. — С. 36.
 6. Глазунов А.В. Остеоартроз: инфекция и антибактериальная терапия / А.В. Глазунов, Е.В. Жилиев, А.В. Бородачева // Рос. мед. вестник. — 1998. — Т. 3, № 3. — С. 43–50.
 7. Голубев Г. Молекулярная патология остеоартроза как основа для создания патогенетически обоснованной структурно-модифицирующей терапии / Г. Голубев, О. Кригштейн // Международный журнал медицинской практики. — 2005. — № 2. — С. 30–37.
 8. Голубев Г. Оценка доказательств эффективности средств, претендующих называться «структурно-модифицирующими препаратами» / Г. Голубев, О. Кригштейн // Международный журнал медицинской практики. — 2005. — № 2. — С. 38–52.
 9. Григорян Б.С. Перспективы применения корригирующих операций в лечении гонартроза / Б.С. Григорян, Г.А. Оноприенко, О.Ш. Буачидзе и др. // Человек и его здоровье: Материалы Рос. нац. конгресса. — СПб., 2003. — С. 44–44.
 10. Естехин В.Н. Гипоэстрогенения как фактор, усугубляющий течение остеоартроза у женщин / В.Н. Естехин, А.В. Иванова, О.М. Лесняк и др. // Современные проблемы ревматологии: Тезисы докл. I съезда ревматологов России. — Оренбург, 1993. — С. 427.
 11. Каменев Ю.Ф. Патогенез болевого синдрома при деформирующем остеоартрозе / Ю.Ф. Каменев, М.А. Берглезов, Н.Д. Батпенев // Проблемы боли в травматологии и ортопедии. — СПб., 1997. — С. 8–13.
 12. Каменев Ю.Ф. Принципы и методы стабилизации патологического процесса в суставном хряще при деформирующем артрозе в поликлинической практике / Ю.Ф. Каменев, М.А. Берглезов, М.М. Попова и др. // Проблемы боли в травматологии и ортопедии. — СПб., 1997. — С. 14–21.
 13. Кожевников Е.В. Внутрисуставное гелий-неоновое лазерное облучение в комплексном лечении гонартроза / Е.В. Кожевников, Е.А. Распопова // Анналы травматологии и ортопедии. — 1996. — № 1. — С. 62–66.
 14. Корнилов Н.Н. Влияние препарата Циклоферон на дегенеративно-дистрофические процессы в экспериментальной модели деформирующего артроза коленного сустава / Н.Н. Корнилов // Тезисы первой городской конференции молодых ученых травматологов-ортопедов Санкт-Петербурга. — СПб., 1998. — С. 33–34.
 15. Королева С.В. Остеоартроз. Этиология и патогенез. Диагностика и лечение: Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / С.В. Королева, С.Е. Львов, С.Е. Мясоедова, Э.П. Рослова. — Иваново, 2005. — 96 с.
 16. Коршунов Н.И. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия алфлутопа у больных остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава / Н.И. Коршунов, В.В. Марасаев, Э.Я. Баранова и др. // РМЖ. — 2003. — Т. 11, № 2. — С. 13–20.
 17. Котельников Г.П. Посттравматическая нестабильность коленного сустава / Г.П. Котельников. — Самара: Самарский дом печати, 1998. — 184 с.
 18. Лиля А.М. Остеоартроз: проблема выбора нестероидных противовоспалительных препаратов / А.М. Лиля // РМЖ. — 2005. — Т. 13, № 24. — С. 1598–1601.
 19. Насонов Е.Л. Глюкокортикоиды в ревматологии (системная и локальная терапия) / Е.Л. Насонов, Н.В. Чичасова, В.Ю. Ковалев. — М., 1998. — 196 с.
 20. Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы циклооксигеназы-2 и воспаление: перспективы применения препарата Целебрекс / Е.Л. Насонов // Российская ревматология. — 1999. — № 4. — С. 1–8.
 21. Насонова В.А. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани в России: Динамика статистических показателей за 5 лет (1994–1998 гг.) / В.А. Насонова, О.М. Фоломеева, В.Н. Амирджанова и др. // Научно-практическая ревматология. — 2000. — № 2. — С. 4–12.
 22. Насонова В.А. Проблема остеоартроза в начале XXI века / В.А. Насонова // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 6. — С. 244–248.
 23. Насонова В.А. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей / В.А. Насонова, Е.Л. Насонов, Р.Т. Алекперов и др. — М.: Литтерра, 2003. — 507 с.
 24. Насонова В.А. Фармакотерапия остеоартроза / В.А. Насонова, Е.С. Цветкова // Лечащий врач. — 2004. — № 7. — С. 22–24.
 25. Патент RU 221721 С1 Способ хирургического лечения деформирующего гонартроза / Г.М. Дубровин, С.Н. Тихоненков, П.В. Ковалев и др. — № 2201721; Заявл. 11.10.2001; Опубл. 04.10.2003.
 26. Попов А.А. Влияние заместительной терапии в менопаузе на качество жизни больных остеоартрозом / А.А. Попов, Н.В. Изможерова, Л.В. Степанова и др. // Научно-практическая ревматология. — 2000. — № 4. — С. 84.
 27. Фоломеева О.М. Анализ структуры XIII класса болезней / О.М. Фоломеева, В.Н. Амирджанова, Е.О. Якушева и др. // Российская ревматология. — 1998. — № 1. — С. 2–6.
 28. Цветкова Е.С. Перспективы применения ингибиторов циклооксигеназы-2 при остеоартрозе / Е.С. Цветкова, Е.Ю. Панасюк, Н.Г. Иониченок и др. // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 100–103.
 29. Чичасова Н.В. Место медленнодействующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза / Н.В. Чичасова // Consilium medicum — 2005. — Т. 7, № 8. — С. 3–6.
 30. Balazs E.A. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis / E.A. Balazs, J.L.

- Denlinger // *J. Rheumatol.* — 1993. — Vol. 39. Suppl. — P. 3-9.
31. Bennell K.L. Efficacy of physiotherapy management of knee joint osteoarthritis: a randomized, double blind, placebo controlled trial / K.L. Bennell, R.S. Hinman, B.R. Metcalf et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — Vol. 64. — P. 906–912.
 32. Cooper C. Risk factors for the incidence and progression or radiographic knee osteoarthritis / C. Cooper, T.E. McAlindon, S. Snow et al. // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 43. — P. 995–1000.
 33. Creamer P. Intraarticular hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee / P. Creamer, M. Sharif, E. George et al. // *Osteoarthritis Cartilage.* — 1994. — Vol. 2, N 2. — P. 133–140.
 34. Hardingham T.E. Chondrocyte responses in cartilage and in experimental osteoarthritis / T.E. Hardingham, G. Venn, M.T. Bayliss // *Br. J. Rheumatol.* — 1991. — Vol. 30, N 1. — P. 32–37.
 35. Hedbom E. Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation / E. Hedbom, H.J. Häuselmann // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2002. — Vol. 59. — P. 45–53.
 36. Heliovaara M. Association of overweight, trauma and workload with coxarthrosis: a health survey of 7217 persons / M. Heliovaara, M. Makela, O. Impivaara et al. // *Acta. Orthop. Scand.* — 1993. — Vol. 64. — P. 513–518.
 37. Imhof H. Degenerative joint disease: cartilage or vascular disease? / H. Imhof, M. Breitenseher, F. Kainberger et al. // *Skeletal Radiol.* — 1997. — Vol. 26, N 7. — P. 398–403.
 38. Katona G. Osteoarthritis — an inflammatory disease? / G. Katona // *Int. J. Tissue React.* — 1984. — Vol. 6, N 6. — P. 453–461.
 39. Lippiello L. In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate / L. Lippiello, J. Woodward, R. Karpman // *Clin. Orthop.* — 2000. — № 381. — P. 229–240.
 40. MacAlinden T. Are risk factors for patellofemoral and tibiofemoral knee osteoarthritis different? / T. MacAlinden, Y. Zhang, M.T. Hannan et al. // *J. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 23. — P. 332–337.
 41. Messier S.P. Exercise and weight loss in obese older adults with knee osteoarthritis: a preliminary study / S.P. Messier, R.F. Loeser, M.N. Mitchell et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2000. — Vol. 48. — P. 1062–1072.
 42. Mimura M. Postoperative hypoxia and hyperfibrinolysis in patients after total knee replacement / M. Mimura, Y. Yamazaki, H. Yamamoto et al. // *Masui.* — 1998. — Vol. 47, N 2. — P. 190–194.
 43. Pelletier J.P. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets / J.P. Pelletier, J. Martel-Pelletier, S.B. Abramson // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44. — P. 1237–1245.
 44. Pinkus T. Clinical evidence for osteoarthritis as an inflammatory disease / T. Pinkus // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2001. — Vol. 3. — P. 524–534.
 45. Priolo F. Degenerative and inflammatory processes in the joints: an update / F. Priolo, A. Cerase // *Abstract Book of 20-th Symposium of European Society for Osteoarthritis.* — Bari, 1994. — P. 47–50.
 46. Radin E.L. Mechanical determinants of osteoarthritis / E.L. Radin, D.B. Burr, B. Caterson et al. // *Semin. Arthritis Rheum.* — 1991. — Vol. 21, N 2. — P. 12–21.
 47. Sipe J.D. Acute-phase proteins in osteoarthritis / J.D. Sipe // *Semin. Arthritis Rheum.* — Vol. 25, N 2. — P. 75–86.
 48. Smith M.M. Osteoarthritis: Current status and future directions / M.M. Smith, P. Ghost // *APLAR J. Rheum.* — 1998. — Vol. 2 — P. 27–53.
 49. Sugamoto K. Hemodynamic measurement in the femoral head using laser Doppler / K. Sugamoto, T. Ochi, Y. Takahashi et al. // *Clin. Orthop.* — 1998. — N 353. — P. 138–147.
 50. Tac E. The effects of an exercise program for older adults with osteoarthritis of the hip / E. Tac, P. Staats, A. Van Hespén et al. // *J. Rheumatol.* — 2005. — Vol. 32. — P. 1106–1113.
 51. Tramsborg G. Treatment of knee osteoarthritis with pulsed electromagnetic fields: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / G. Tramsborg, A. Florescu, P. Oturai et al. // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2005. — Vol. 13, N 7. — P. 575–581.
 52. Varese C. Open study of a diclofenac sodium prolonged-release in patients suffering from coxarthrosis / C. Varese, A. Palazzini // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 1997. — Vol. 1, N 1–3. — P. 57–62.
 53. Walker J.S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: support for the concept of "responders" and "nonresponders" / J.S. Walker, R.B. Sheather-Reid, J.J. Carmody et al. // *Arthritis Rheum.* — 1997. — Vol. 40, N 11. — P. 1944–1954.