

лекции / Под. ред. проф. В.Н. Прилепской, 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – С. 162-168.

23. Новиков, А.И. Инфекции, передающиеся половым путем и экзоцервикс / А.И. Новиков, А.В. Кононов, И.Г. Ваганова. – М.: Медицина, 2002. – 121 с.

24. Папилломавирусная инфекция: факторы риска цервикальной неопластической прогрессии / Е.В. Шипицына, К.А. Бабкина, Е.А. Оржесковская, А.М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Вып. 3. – Т. LIII. – С. 34-40.

25. Прилепская, В.Н. Эпидемиология, этиология и факторы риска заболеваний шейки матки / В.Н. Прилепская, А.Е. Голубенко // Поликлиническая гинекология / Под ред. проф. В.Н. Прилепской, 2-е изд., доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – С. 9-20.

26. Прилепская, В.Н. Патология шейки матки / В.Н. Прилепская, Н.И. Кондриков, Е.В. Гогаева // Практическая гинекология. Клинические лекции / Под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова, проф. В.Н. Прилепской. – 3-е изд., доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – С. 9-39.

27. Прилепская, В.Н. Профилактика рака шейки матки, Методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии / В.Н. Прилепская // Клиническая гинекология: Избранные лекции / Под. ред. проф. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 128-136.

28. Роговская, С.И. Оптимизация лечения хронических цервицитов с помощью изопринозина / С.И. Роговская, В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2005. – Т. 7. – №3. – С. 27-31.

29. Роговская, С.И. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки: Руководство для практикующего врача / С.И. Роговская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 141 с.

30. Роговская, С.И. Роль кольпоскопии в диагностике заболеваний шейки матки / С.И. Роговская // Практическая гинекология. Клинические лекции / Под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова, проф. В.Н. Прилепской, 3-е изд., доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – С. 57-68.

31. Рудакова, Е.Б. Влагалищный дисбиоз и патология шейки матки / Е.Б. Рудакова, О.В. Лазарева // Клиническая гинекология: Избранные лекции / Под. ред. проф. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 120-128.

32. Сенников, С.В. Методы определения цитокинов / С.В. Сенников, А.Н. Силков // Цитокины и воспаление. – 2005. – №1. – С. 31-36.

33. Сенчук, А.Я. Показатели местного гуморального иммунитета до и после лечения воспалительных заболеваний шейки матки и влагалища / А.Я. Сенчук // Особенности инфекционных процессов нижнего отдела половых путей: Материалы науч.-практ. конф. – Киев. – 2004. – С. 64-66.

34. Стрижаков, А.Н. Клиническая кольпоскопия / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева. – М.: Медицина, 2002. – 112 с.

35. Сухих, Г.Т. Механизмы иммунной защиты при острых и хронических заболеваниях органов репродуктивной системы / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2006. – Приложение. – С. 17-24.

36. Умаханова, М.М. Современные представления об этиологии и патогенезе гормонально зависимых эктопий шейки матки / М.М. Умаханова, А.М. Торчинов // Гинеколог. – 2004. – №7. – С. 33-39.

37. Фактор некроза опухолей и трансформирующий фактор роста в регуляции апоптоза и пролиферации клеток при дисплазии и раке шейки матки / Т.Е. Белокрицкая, Ю.А. Витковский, Ю.Н. Пономарева и др. // Цитокины и воспаление. – 2006. – №1. – С. 24-28.

38. Фролова, И.И. Клинико-морфологические исследования дискератозов и предрака шейки матки / И.И. Фролова, И.И. Бабиченко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т.2. – №3. – С. 19-24.

39. Хачкурузов, С.Г. УЗИ в гинекологии. Симптоматика. Диагностические трудности и ошибки / С.Г. Хачкурузов. – СПб.: Изд. «ЭЛБИ-СПб», 2004. – С. 406-411.

40. Хирургическое лечение рубцовой деформации шейки матки как путь к снижению онкологического риска / Н.М. Подзолкова, Ю.Д. Ландеховский, Л.Г. Созаева и др. // Патология шейки матки и генитальные инфекции: от теории к практике: Материалы Российской науч.-практ. конф. / Под ред. проф. В.Н. Прилепской. – М., 2007. – С. 61.

41. Шарапова, Е.И. Репродуктивное здоровье женского населения, качество потомства и роль неблагоприятных экологических факторов в их формировании / Е.И. Шарапова // Стойкие органические загрязнители и здоровье человека: Материалы семинара. – М., 2001. – С. 18-19.

42. Bosch, F.X. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain / F.X. Bosch, N. Munoz, S. de Sanjose // Inter J. Cincer. – 1992. – Vol. 52. – №5. – P.750-758.

43. Kaplan, B. The impact of intrauterine contraceptive devices on cytological findings from routine PAP smear testing / B. Kaplan, R. Orvieto, M. Hirsch // S. of. Contraception & Reproductive Health Care. – 1998. – Vol.3. – P.75-77.

44. Madeleine, M.M. Human Papillomavirus and Long-term Oral Contraceptive Use Increase the Risk of Adenocarcinoma in Situ of the Cervix / M.M. Madeleine, J.R. Daling, S.M. Schwartz // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2001. – Vol.10. – P.171-177.

45. Malle, D. Experience with a thinlayer, liquid-based cervical cytologic screening method / D. Malle, P. Pateinakis, E. Chakka // J. Acta. Cyt. – 2003. – Vol.47 (Suppl.2). – P.129-134.

46. Morrison, C. Hormonal contraception and incident cervical infection / C. Morrison, P. Bright, C. Kwor // J. STD & AIDS. – 2001. – Vol.121 (Suppl.2). – P.39.

47. Munoz, N. Epidemiological classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer / N. Munoz, F.X. Bosch, S. Sonjose // New Eng. J. Med. – 2003. – Vol.348. – P.518-527.

48. Munoz, N. Показания для диагностики ВПЧ у женщин старшего возраста / N. Munoz, I. Kato, F. Bosch et al. // Контрацепция и здоровье женщины. – 1999. – №2. – С.56-59.

49. Thomas, M. The role of the E6-p53 interaction in the molecular pathogenesis of HPV / M. Thomas, D. Pim, L. Banks // Oncogene. – 2000. – Vol.14. – P.595-602.

УДК 616.72-003.8-092-08

ОСТЕОАРТРОЗ: ФАКТОРЫ РИСКА, ПАТОГЕНЕЗ И СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ

В.А. Митрофанов – ФГУ СарНИИТО Росмедтехнологий, ведущий научный сотрудник отдела новых технологий в ортопедии, доктор медицинских наук; **И.И. Жадёнов** – ФГУ СарНИИТО Росмедтехнологий, заведующий отделом новых технологий в ортопедии, профессор; **Д.М. Пучиньян** – ФГУ СарНИИТО Росмедтехнологий, заместитель директора по науке, доктор медицинских наук, профессор. E-mail: sarnito@yandex.ru

В обзоре представлены факторы риска, некоторые аспекты патогенеза и современные принципы терапии остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз, патогенез, терапия.

OSTEOARTHRITIS: RISK FACTORS, PATHOGENESIS AND MODERN THERAPY

V.A. Mitrofanov - Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Department of New Technologies in Orthopedics, Chief Research Assistant, Doctor of Medical Science; **I.I. Zhadyonov** - Saratov Scientific Research Institute of

Traumatology and Orthopedics, Head of Department of New Technologies in Orthopedics, Candidate of Medical Science, Professor; D.M. Puchinyan - Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Deputy Director of Science, Doctor of Medical Science, Professor. E-mail:sarnito@yandex.ru

The data on risk factors, some aspects of pathogenesis and modern principles of osteoarthritis therapy are covered in the review.

Key words: *osteoarthritis, pathogenesis, therapy.*

Остеоартроз – хроническое прогрессирующее дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, характеризующееся дегенерацией суставного хряща, изменениями субхондральной кости, развитием краевых остеофитов, а также явным или скрыто протекающим синовитом [4, 6, 14, 19, 20, 23]. В патологический процесс неизбежно вовлекаются синовиальная оболочка, субхондральная кость, капсула сустава, внутрисуставные и периапикальные связки, мениски (колесный сустав), околосуставные мышцы [6, 14, 22, 23]. В связи с тем, что остеоартроз нередко, особенно при декомпенсации, сопровождается вторичным синовитом, в англоязычных странах используется термин остеоартрит [6, 15, 16, 22, 23, 35].

Остеоартроз входит в группу ревматических заболеваний, отнесенных к III классу МКБ десятого пересмотра [15]. Однако в связи с особенностями локальных клинических проявлений остеоартроза больные обращаются за лечебной помощью к специалистам различного профиля: ортопедам-травматологам, ревматологам, невропатологам, терапевтам, хирургам и т.д. Поэтому знаниями о сущности заболевания, причинах и механизмах его развития, методах профилактики и лечения должны владеть врачи многих специальностей [6, 11, 16, 22]. Кроме того, следует учитывать, что на долю остеоартроза приходится 60-70% всех ревматических болезней, и с возрастом его частота прогрессивно увеличивается [8, 11, 16, 22, 23]. Так, среди лиц старше 50 лет остеоартроз встречается у каждого четвертого (27%), а в возрасте старше 60 лет – практически у всех (97%) [6, 10, 14, 20]. Женщины страдают остеоартрозом почти в 2 раза чаще, чем мужчины [6, 16, 22, 23, 24]. Частота остеоартроза в семьях больных в 2 раза выше, чем во всей популяции, причем риск развития заболевания у лиц с врожденными дефектами опорно-двигательной системы повышен в 7,7 раза, а у лиц с избыточной массой тела – в 2 раза [4, 6, 16, 20, 23, 33]. Актуальность проблемы повышения эффективности профилактики и лечения больных остеоартрозом связана и с тем, что население высокоразвитых стран стареет, а следовательно, возрастает число лиц, страдающих остеоартрозом [6, 11, 16, 23, 25].

По данным Федерального ревматологического центра заболеваемость остеоартрозом составляет 11,4 человек на 1000 населения старше 18 лет, а прирост заболеваемости происходит на 20% в год [20]. Кроме того, остеоартроз является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и инвалидности, уступая только ишемической болезни сердца [6, 11, 13, 16, 20, 23]. Вышеизложенное свидетельствует о высокой социально-экономической значимости проблемы профилактики и лечения этого заболевания [11, 16, 22, 46, 47].

В настоящее время принят полиэтиологический подход к возникновению заболевания с учётом влияния факторов риска. Выделяются три основных группы факторов риска [4, 6, 11, 13, 14, 17, 20].

1. Генетические факторы:

- а) пол (чаще болеют женщины);
- б) наследственные нарушения коллагена 2;
- в) мутации гена коллагена 2;
- г) другая наследственная патология костей и суставов;
- д) этническая принадлежность пациентов.

2. Негенетические факторы:

- а) пожилой возраст;
- б) избыточная масса тела;
- в) состояние менопаузы;
- г) дефекты развития (дисплазия) или приобретённые заболевания костей и суставов.

3. Факторы окружающей среды:

- а) физические нагрузки, связанные с трудовой деятельностью;
- б) острая и хроническая травматизация суставов;
- в) занятия спортом.

Остеоартрозу, как заболеванию с генетической предрасположенностью, свойственна ассоциация с антигенами A1, A9 и системы HLA [4, 11, 13, 20, 22, 23].

Сутью патогенеза остеоартроза является недостаточность восстановления хрящевой ткани при преобладании катаболических процессов, происходящих в суставном хряще при нагрузке на него [4, 6, 14, 20, 23].

Основными патогенетическими факторами остеоартроза являются:

- 1) недостаточный синтез протеогликанов;
- 2) фрагментация протеогликановых агрегатов;
- 3) уменьшение количества протеогликановых агрегатов;
- 4) усиление катаболических процессов;
- 5) наличие супероксидных радикалов;
- 6) активация коллагеназы и фосфолипазы A₂;
- 7) уменьшение синтеза гиалуроновой кислоты синовиоцитами;
- 8) гиперпродукция интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли α (ФНО-α) [4, 6, 11, 13, 14, 20, 23].

Патогенез остеоартроза представляется следующим образом. Вследствие воздействия различных этиологических факторов на суставной хрящ возникает нарушение обмена и синтетической активности хондроцитов, а также физико-химические повреждения его матрикса [6, 11, 16, 22, 23]. В основе нарушения метаболизма хряща при остеоартрозе лежат количественные (уменьшение) и качественные изменения протеогликанов основного вещества хряща, обеспечивающие стабильность структуры коллагеновой сети [6, 14, 16, 18, 20, 23].

При формировании остеоартроза наблюдается недостаточное образование или усиленный катаболизм компонентов хрящевой ткани [4, 6, 14, 16, 20, 23]. Характерным признаком деструкции хряща является потеря матриксом гликозаминогликанов – хондроитинсульфата, кератансульфата, гиалуроновой кислоты [4, 6, 11, 16, 22, 23]. Отмечается уменьшение величины молекул протеогликанов, в результате чего они становятся способными выходить из матрикса хряща [6, 16, 22, 23].

Изменённые и мелкие протеоглики способны поглощать воду, но не способны прочно её удерживать [6, 13, 16, 22]. Избыточная вода поглощается коллагеном, который набухает и разволокняется, что ведёт к снижению резистентности хряща [11, 13, 18, 23].

При повреждении хондроцитов наблюдается выработка ими несвойственных нормальной хрящевой ткани коллагена (короткий коллаген, не образующий фибрилл) и протеогликанов (низкомолекулярные мелкие протеоглики), неспособных формировать агрегаты с гиалуроновой кислотой, что приводит к потере биологических свойств матрикса хряща [6, 11, 22, 23].

Определённую роль в патогенезе остеоартроза отводят воспалению, при этом причина его развития не всегда остается ясной. Воспаление участвует в дегенерации хряща за счёт выработки провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1в и 6, фактора некроза опухоли б и др.), которые способствуют высвобождению ферментов, повреждающих коллаген и протеоглики, – коллагеназ, стромелизина, а также простагландинов и активаторов плазминогена [11, 13, 16, 22, 23]. Эти факторы играют важную роль в моделировании воспаления и формировании боли [6, 11, 16, 22]. Начавшееся высвобождение биологически активных веществ поддерживает воспаление в тканях сустава при остеоартрозе, в результате чего в последующем происходит повреждение синовиальной оболочки сустава с развитием реактивного синовита и повышением продукции провоспалительных цитокинов [6, 11, 14, 23].

Освобождающиеся протеоглики, продукты распада хондроцитов и коллагена, являясь антигенами, могут индуцировать образование аутоантител с формированием локального воспалительного процесса [6, 13, 14, 20, 23].

Особенностью патоморфологии остеоартроза являются наиболее ранние изменения хряща, которые связаны с обеднением матрикса поверхностного слоя хряща протеогликами, что сопровождается его гипергидротацией. Одновременно наблюдаются некроз части хондроцитов, дезорганизация и уплотнение фибрилл коллагена [18]. В дальнейшем происходит разволокнение поверхностного слоя хряща [6, 11, 16, 22]. В более глубоких его слоях наряду с некрозом хондроцитов развиваются реактивные изменения – гиперплазия и пролиферация хондроцитов с увеличением их синтетической функции – повышением синтеза протеогликанов. Эти изменения предшествуют деструкции хряща и развиваются в зоне наибольшей нагрузки [6, 11, 16, 22, 23].

В развёрнутой стадии остеоартроза гистологически определяются вертикальные трещины хряща, вплоть до субхондральной кости, значительное уменьшение протеогликанов и хондроцитов в поверхностных и глубоких слоях хряща [6, 11, 14, 22, 23].

Патологическая анатомия остеоартроза заключается в том, что суставной хрящ из эластичного, блестящего, с голубым оттенком становится тусклым, жёлтым, с шероховатой поверхностью [22, 25]. В местах наибольшей нагрузки появляются зоны размягчения, а затем происходит растрескивание и фрагментация хряща. Могут появляться зоны обызвествления. Прогрессирующее растрескивание хряща приводит к его эрозированию вплоть до обнажения под-

лежащей кости. Хрящевой детрит поступает в полость сустава [6, 11, 14, 20, 23].

Суставные концы костей, лишённые амортизации хрящевой тканью, испытывают возросшую и неравномерную механическую нагрузку. В результате в субхондральной кости появляются зоны механической перегрузки, что, в свою очередь, вызывает нарушение микроциркуляции [13, 22]. В последующем это способствует развитию субхондрального остеосклероза, образованию краевых костно-хрящевых разрастаний – остеофитов [6, 9, 14, 23].

Позже из-за неравномерной динамической функциональной перегрузки образуются трабекулярные микропереломы, появляются участки ишемии, некроза с образованием округлых дефектов – кист [11, 22, 23].

Хрящевой и костный детрит в полости сустава подвергается фагоцитозу лейкоцитами с высвобождением медиаторов воспаления, лизосомальных ферментов, что и приводит к появлению синовита и развитию иммунологических реакций на продукты распада [6, 11, 14, 23].

Экссудативно-пролиферативный характер воспаления приводит к фиброзно-склеротическим изменениям мягких тканей сустава. Происходит ворсинчатая пролиферация синовиальной оболочки [13, 22]. Диффузное разрастание фиброзной ткани в субсиновиальном слое и капсуле сустава сопровождается утолщением капсулы и последующим её склерозом. Одновременно из-за болей и бездействия развивается атрофия околосуставных мышц [5, 6, 14, 20]. К сожалению, морфологические изменения при остеоартрозе имеют необратимый характер [6, 12, 14, 20, 23].

Традиционно остеоартрозы классифицируются на первичные и вторичные [11, 16, 22]. Считается, что первичные (или идиопатические, или генуинные) остеоартрозы возникают без каких-либо предшествующих заболеваний, а вторичным остеоартрозам предшествуют патологические состояния, способствующие дегенерации суставного хряща [6, 11, 14, 20, 23].

По Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) различают [15]:

715. Остеоартроз и связанные с ним нарушения:
715.0 Генерализованный.

715.1 Локализованный первичный.

715.2 Локализованный вторичный.

715.3 Локализованный, не уточненный как первичный или вторичный.

715.8 С вовлечением или упоминанием более чем одной локализации, но не уточненный как генерализованный.

715.9 Не уточненный как генерализованный или локализованный.

Кроме того, в МКБ-10 выделяют:

M15. Полиартроз. Включен артроз более чем одного сустава. Исключено двустороннее поражение одних и тех же суставов (M16-M19).

M16. Коксартроз (артроз тазобедренного сустава).

M17. Гонартроз (артроз коленного сустава).

M18. Артроз первого запястно-пястного сустава.

M19. Другие артрозы.

Исключены: артроз позвоночника (M47), ригидный большой палец стопы (M20.2), полиартроз (M15).

В данной классификации предусматривается употребление терминов «остеоартроз» и «артроз».

Клиническая картина остеоартроза многообразна.

Остеоартроз обычно начинается как моноартикулярное заболевание с последующим вовлечением в процесс новых суставов, реже поражается сразу несколько суставов (полиостеоартроз). Первым признаком заболевания является появление кратковременных болей в тех суставах, которые испытывают наибольшую нагрузку [6, 11, 22, 23, 29]. Это, прежде всего, суставы нижних конечностей – тазобедренный, коленный, плюснефаланговый 1-го пальца стопы [6, 9, 16, 22, 23]. Из суставов верхних конечностей чаще поражаются дистальные и проксимальные межфаланговые суставы, запястно-пястный сустав большого пальца кисти [6, 9, 11, 14, 23].

Ведущими клиническими симптомами остеоартроза являются боль, изменения формы сустава и нарушение функции [6, 11, 14, 22, 23].

Причинами боли являются реактивный синовит, воспаление околосуставных мягких тканей, рефлекторный спазм прилежащих мышц, нарушения микроциркуляции, особенно при нарушениях венозного кровотока в субхондральной кости [11, 22, 23, 29, 36]. Болям свойственен механический ритм – возникновение и усиление пропорционально длительности пребывания на ногах, физической нагрузке и их уменьшение во время ночного отдыха. Характерна кратковременная «стартовая» боль, возникающая при начале движения после периода покоя [6, 11, 14, 20, 23]. Поражение капсулы сустава и прикрепляющихся к ней сухожилий может вызывать боли при определённых движениях. Рефлекторный спазм прилежащих мышц обуславливает постоянные боли при любом движении в суставах [6, 16, 20, 23]. Возможна «блокада сустава» – внезапное появление резкой боли с одновременным ограничением функции, что связано с ущемлением между суставными поверхностями «суставной мышцы» – костного или хрящевого «свободного» фрагмента [11, 14, 16]. В коленном суставе причиной блокады может быть дегенерированный мениск [14]. В основе возникновения интраартикулярного хруста и нежной крипитации при активных и пассивных движениях лежит неконгруэнтность суставных поверхностей, а для коленного сустава – дегенерированные мениски [14, 22, 23].

При механических перегрузках сустава, то есть при превышении его функциональных возможностей, может появиться вторичный синовит или периаартрит [6, 11, 22, 23]. Аналогичные состояния могут быть спровоцированы гипермобильными дегенерированными менисками [14].

Наличие синовита объясняет появление болей в покое, утреннюю скованность, припухлость сустава и местное повышение температуры [14, 22, 23].

Течение остеоартроза хроническое, при этом выраженность симптомов постоянно нарастает. Деформация суставов усиливается за счёт развития остеофитов, фиброзирование капсулы, разрушения хряща и кости с ремоделирующей суставных поверхностей и гипотрофии мышц [14, 22, 23]. При нарушении конгруэнтности суставных поверхностей, прогрессировании слабости капсульно-связочного аппарата и атрофии мышц могут возникать и подвывихи суставов. При пальпации пораженного сустава определяется болезненность, особенно по ходу суставной щели. Причиной этого являются остеофиты, а в коленном суставе – дегенерированные мениски [14, 23].

Особую клиническую картину имеет остеоартроз, сопровождающийся синовитом. Чаще всего синовит возникает в коленных суставах, а также в дистальных и проксимальных суставах кисти при наличии узелков Гебердена и Бушара [11, 22, 23]. В частности, при остеоартрозе коленных суставов с синовитом выявляются следующие симптомы: умеренная или сильная боль, возникающая через 5-10 минут после начала ходьбы и не исчезающая в покое; утренняя скованность продолжительностью не менее 15 минут; локальное повышение кожной температуры; нарастание ограничения движений; иногда увеличение сустава в объеме из-за наличия экссудата. Синовит часто сопровождается тендобурситом, который проявляется ограниченной припухлостью, болезненностью при пальпации. Синовит и тендобурсит при остеоартрозе никогда не достигают такой интенсивности, как при артритах, а боли довольно быстро затихают при соблюдении постельного режима и назначении нестероидных противовоспалительных препаратов [6, 11, 14, 20, 23]. При деформации сустава иногда отмечаются дистрофические изменения кожных покровов в виде сухости и истонченности. Характерными для остеоартроза являются ограничение подвижности сустава и вынужденное положение конечности, однако полного отсутствия движения в нем не наблюдается. При длительном течении заболевания выявляется отчетливая деформация суставов [14, 22, 23].

Клинический анализ крови и мочи при остеоартрозе обычно находится в пределах нормы. В случаях выраженного вторичного синовита может ускоряться СОЭ до 30 мм/час, появляться умеренный лейкоцитоз. Биохимические и иммунологические показатели у больных остеоартрозом, как правило, соответствуют норме [6, 14, 20]. Умеренно увеличенные содержания С-реактивного белка, б₂-глобулина и фибриногена в крови могут появляться при наличии синовита [11, 22, 23].

Общеклиническое обследование, включая изучение цитоза и других стандартных показателей синовиальной жидкости, обычно не выявляет резко выраженных отклонений от нормы [11, 14, 22].

Морфологическое изучение биоптата синовиальной оболочки выявляет её фиброзно-жировое перерождение и очаги слабо выраженной лимфоидной инфильтрации [6, 22, 23].

Кроме клинической диагностики, практически всегда используют и рентгенографические методы исследования.

Основными рентгенологическими признаками остеоартроза являются: 1) остеофиты – костные краевые разрастания, изменяющие конгруэнтность суставных поверхностей; 2) сужение суставной щели – ярче проявляется в сегментах, испытывающих более выраженную нагрузку (в коленных суставах – в медиальных отделах, в тазобедренных – в латеральных отделах); 3) субхондральный склероз – уплотнение костной ткани.

Необязательными рентгенологическими признаками остеоартроза являются: 1) кисты (обычно расположены по оси наибольшей нагрузки); 2) подвывихи и вывихи; 3) эрозии [14, 20, 22, 23].

Для определения степени выраженности остеоартроза по данным рентгенологической диагностики чаще используется клиничко-рентгенологическая классификация остеоартроза J.Kellgren и J.Lawrence [22],

согласно которой различают нулевую (норма) и 4 стадии остеоартроза (сомнительную, минимальную, среднюю и выраженную).

Следует отметить нередкое отсутствие параллелизма между выраженностью рентгенологической картины и клиническими проявлениями заболевания.

Необходимо учитывать, что динамика рентгенологических изменений при остеоартрозе отличается медленным темпом: скорость снижения высоты суставной щели у больных гонартрозом составляет приблизительно 0,3 мм в год. Поэтому для ранней диагностики патологических изменений в суставах, выявления реактивного синовита, уточнения состояния мягкотканых структур сустава, состояния менисков, определения свободных тел в полости сустава используют сцинтиграфию, ультрасонографию, компьютерную и магнитно-резонансную томографию и артроскопию [14, 23]. Артроскопию рассматривают как метод ранней диагностики остеоартроза, так как она позволяет в случае отсутствия рентгенологических признаков болезни оценить состояние хряща и синовиальной оболочки, выявить наличие эрозий в хряще, определить характер и количество жидкости в различных отделах суставов [14].

Течение остеоартроза весьма вариабельно. В ряде случаев, несмотря на прогрессирование рентгенологической картины остеоартроза, состояние больных может оставаться стабильным в течение многих лет. Боли усиливаются постепенно на фоне развития деформации и тугоподвижности суставов. Ограничение движений в суставах длительное время остается не столь значительным. Периодически под воздействием провоцирующих факторов (охлаждения, респираторной инфекции) возникает реактивный синовит, рецидивы которого учащаются по мере продолжительности заболевания. При выраженном остеоартрозе могут возникать «блокады» суставов.

Выделяют остеоартроз с быстрой генерализацией процесса и костно-суставной деструкцией (эрозивный артроз). Такое течение чаще наблюдается при полиостеоартрозе с наличием узелков Гебердена и наследственной предрасположенности, а также у женщин в период менопаузы.

У мужчин, обладающих более мощным связочно-мышечным аппаратом, отмечается более легкое течение остеоартроза. У них чаще определяется так называемое «малое артрозное состояние» – эпизодические полиартралгии с незначительными и медленно прогрессирующими изменениями на рентгенограммах. Такая клиническая картина развивается при возникновении остеоартроза в пожилом возрасте, так как у пожилых людей наблюдается разряжение субхондральной кости, вследствие чего увеличивается ее эластичность, что предохраняет хрящ от чрезмерной нагрузки [6, 11, 22, 23].

Задачи лечения остеоартроза сводятся к предотвращению прогрессирования дегенеративного процесса в суставном хряще и субхондральной кости, уменьшению боли и проявлений синовита, улучшению функции суставов [4, 6, 11, 14, 16, 20, 23]. Схематично лечение остеоартроза можно представить следующим образом.

А. Лекарственная терапия:

1) «базисные» (хондропротективные) средства [6, 11, 20, 22, 23];

2) противовоспалительные препараты: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикостероиды [6, 11, 16, 20, 21, 23];

3) средства, уменьшающие венозный стаз в субхондральной кости [22, 23].

В. Немедикаментозные методы лечения:

1) иглорефлексотерапия [6, 22, 23];

2) физиотерапевтические процедуры [6, 11, 16];

3) бальнеологическое лечение [6, 11, 20, 23].

С. Реабилитация больных:

1) медицинская (консервативная и хирургическая) [6, 14, 16, 22, 23];

2) социальная [11, 22, 23].

Современные рекомендации по лечению остеоартроза [10], в частности коленных суставов, четко изложены Европейской ревматологической лигой (EULAR) (Лиссабон, июнь 2003 г.) [35]. Их суть:

1) комбинация немедикаментозных и медикаментозных методов;

2) учёт факторов риска;

3) немедикаментозная терапия (обучение пациента, физические упражнения, вспомогательные средства, снижение массы тела);

4) парацетамол для перорального применения является препаратом первой линии, а при наличии эффекта и средством для длительного приёма;

5) лечебные средства (НПВП) имеют клиническую эффективность;

6) НПВП использовать у пациентов, которые не реагируют на парацетамол. При повышенном риске желудочно-кишечных заболеваний необходимо неселективные НПВП комбинировать с гастропротекторами или использовать селективные ингибиторы ЦОГ-2;

7) наркотические анальгетики с парацетамолом или без него могут использоваться при наличии противопоказаний для НПВП и при отсутствии клинического эффекта, или при их непереносимости;

8) модифицирующие средства медленного действия при остеоартрозе, которые включают глюкозамин, хондроитинсульфат и гиалуроновую кислоту, имеют положительные клинические эффекты и могут изменять структуру хрящевой ткани;

9) внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов в коленный сустав показаны при воспалительном процессе, особенно если он сопровождается выпотом;

10) эндопротезирование необходимо использовать у пациентов с выраженными клиническими проявлениями остеоартроза, резко выраженным или нестерпимым болевым синдромом, выраженными функциональными нарушениями.

Наиболее значимой особенностью этих рекомендаций является то, что впервые указано модифицирующее действие на суставной хрящ таких лекарственных средств, как глюкозамин, хондроитинсульфат и гиалуроновая кислота.

Терапия остеоартроза, учитывая сложность патогенеза, а также первично хроническое и длительное течение, должна быть комплексной и направленной на нивелирование воздействия факторов, влияющих на развитие и прогрессирование заболевания, уменьшение боли в суставах и снижение выраженности других проявлений этого заболевания [4, 14, 20, 23]. На клинические симптомы заболевания оказывают влияние симптоматические средства быстрого действия [11, 14, 20, 22]. Кроме того,

наиболее важными составляющими терапии остеоартроза являются нормализация структуры и обменных процессов в поражённом хряще, а также восстановление движений в суставах [11, 14, 20, 23, 26]. Профилактика прогрессирования остеоартроза осуществляется за счёт устранения причин, приведших к его развитию и коррекции нарушенного метаболизма в гиалиновом хряще [14, 16, 20]. Это и определяет суть хондропротективной (хрящезащитной), а значит и противоартрозной терапии. Хондропротективная терапия лежит в основе (базисе) лечения остеоартроза, поэтому данный вид лечения называется базисной, или структурно-моделирующей терапией [6, 11, 14, 16, 20, 23]. Использование лекарственных средств, купирующих симптомы заболевания (боль, воспаление и др.), но не оказывающих положительного влияния на метаболизм хряща, называется симптом-моделирующей терапией [4, 11, 14, 16, 20, 44, 45, 48].

Многие годы средствами первого ряда в лечении больных остеоартрозом признавались нестероидные противовоспалительные препараты, устраняющие боль и угнетающие воспалительную реакцию [11, 16, 21, 22]. Использовали быстро выводящиеся НПВП (с периодом полувыведения 4–6 часов): индометацин, ибупрофен, диклофенак натрия (вольтарен), фенпрофен, кетопрофен, толметин, этодолак, флурбипрофен (флугалин) и мелоксикам, а также препараты, медленно выводящиеся из организма (напроксен, фенилбутазон, сулиндак, дифлунизал, пироксикам и набуметон). Однако НПВП следует применять с осторожностью, так как при длительном их приеме могут возникать лекарственные гастропатии, проявляющиеся глубокими эрозиями и язвами пилорического и антрального отделов желудка. В ряде случаев возможно развитие опасных для жизни желудочных кровотечений [4, 6, 14, 20, 23].

Когда назначение НПВП не показано, используют внутрисуставное введение глюкокортикостероидов (гидрокортизона, кеналога, дипроспана и др.) [11, 14, 16, 22]. Местное применение глюкокортикостероидов является паллиативным методом лечения [16, 22, 23]. Считается, что необходимость двукратного введения гормонального препарата в один сустав в течение года свидетельствует о неэффективности проводимого лечения остеоартроза и требует пересмотра всего плана ведения больного и коррекции медикаментозной терапии, хотя допускается внутрисуставно вводить кортикостероиды не более 4 раз на протяжении 12 месяцев. Как правило, глюкокортикостероидные препараты вводят в коленный сустав, проксимальные и дистальные межфаланговые суставы кисти [14, 22, 23]. Внутрисуставное введение гормонов не производится в тазобедренные суставы, во-первых, из-за риска развития ишемического (аваскулярного) некроза головки бедренной кости, во-вторых, в связи с технической сложностью осуществления данной манипуляции [14, 22].

Следует помнить, что неселективные НПВП и часто вводимые в сустав глюкокортикостероиды оказывают хондродеструктивное действие. Поэтому данные препараты являются симптоматическими и должны назначаться по строгим показаниям [1, 16, 20, 22, 23, 31].

Отметим целесообразность использования НПВП «Мовалис» (мелоксикам), преимущественно влияющего на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), так как по ре-

зультатам многоцентровых исследований в последние годы выявлено не только его противовоспалительное влияние, близкое по эффекту к диклофенаку, но и существенное анальгетическое и антипиретическое действия. Более того, что особенно важно для больных остеоартрозом, мовалис оказывает и хондропротективное действие [7].

С учетом того, что основной задачей лечения остеоартроза является предотвращение прогрессирующей деструкции суставного хряща, НПВП и глюкокортикостероиды не могут претендовать на роль средств патогенетической терапии [6, 11, 14, 22]. Основным действующим компонентом препаратов патогенетического действия являются гликозаминогликаны (ГАГ) [11, 22, 23, 32]. Наиболее часто используемыми препаратами базисного (структурно-модифицирующего) действия являются:

- 1) гликозаминсульфат (ДОНА) [6, 14, 20, 23, 48];
- 2) хондроитин сульфат (Структум) [6, 14, 20, 23];
- 3) сочетание глюкозамина гидрохлорида и натрия хондроитина сульфата (ТЕРАФЛЕКС, АРТРА) [6, 11, 13, 14, 16, 20, 28, 37];
- 4) препараты гиалуроновой кислоты (Гиалуронан, Синвиск, Остенил, Синокрот и др.) [4, 11, 14, 22, 38, 42];
- 5) неомыляемые соединения сои и авокадо (Писаскледин) [27, 39].

Препараты, применяемые для базисной терапии остеоартроза, имеют определённые механизмы действия.

Глюкозамина гидрохлорид:

- 1) стимулирует синтез в хряще гликозаминогликанов и протеогликанов;
- 2) угнетает образование супероксидов и ферментов, повреждающих хрящевую ткань (коллагеназы и фосфолипазы);
- 3) увеличивает выработку лимфокинов, кейлонов и других факторов, усиливающих процессы регенерации;
- 4) оказывает антиэкссудативное действие (влияние на гистамин, стабилизация мембран, антипротезное действие);
- 5) оказывает анальгетическое и противовоспалительное действие;
- 6) нивелирует хондродеструктивный эффект глюкокортикостероидов [6, 11, 13, 16, 20, 23, 30, 40, 41].

Хондроитин сульфат:

- 1) стимулирует синтез гиалуроновой кислоты, укрепляя соединительнотканную структуру, в том числе хрящ;
- 2) ингибирует действие специфических ферментов, разрушающих соединительную ткань (эластазу, пептидазу, катепсин), и интерлейкина - 1а;
- 3) сохраняет воду в толще хряща в виде водных полостей, создаёт хорошую амортизацию;
- 4) оказывает противовоспалительное и анальгезирующее действие, снижает потребность в НПВС [6, 11, 13, 16, 20, 23, 30, 40, 41].

Гиалуроновая кислота (натриевая соль гиалуроновой кислоты – гиалуронат натрия):

- 1) обеспечивает амортизацию и улучшает скольжение суставных поверхностей;
- 2) оказывает анальгезирующее и противовоспалительное действие за счёт снижения раздражения болевых рецепторов;
- 3) выполняет барьерную функцию за счёт того, что является своеобразным транспортным средством

для удаления органических веществ, генерируемых разрушающимся хрящём;

4) вводима извне стимулирует синтез внутрисуставной гиалуроновой кислоты [4, 5, 11, 14, 38, 42].

Неомыляемые соединения сои и авакадо:

1) повышают экспрессию цитокинов – трансформирующих факторов роста \hat{a}_1 и \hat{a}_2 (TGF- \hat{a}_1 и TGF- \hat{a}_2), а также ингибитора активатора плазминогена (PAI-1);

2) ингибируют интерлейкин-1 (ИЛ-1);

3) блокируют ИЛ-1-опосредованный коллагенолитический эффект на хондроциты и синовициты;

4) стимулируют синтез протеогликанов;

5) стимулируют образование коллагеновых волокон;

6) угнетают синтез хондроцитами коллагеназы, стромелизина, ИЛ-6, ИЛ-8 и простагландина E_2 [34].

Эффективность, хорошая переносимость, патогенетическая обоснованность использования глюкозамина, хондроитина, их сочетания, а также гиалуроновой кислоты объясняются тем, что они являются естественными компонентами суставного хряща [6, 11, 14, 16, 22, 23, 45]. Так, гиалуроновая кислота в норме секретируется клетками синовиальной оболочки суставов и обеспечивает уникальные вязкоэластические свойства синовиальной жидкости [11, 22, 38, 42]. Постоянно присутствуя на поверхности суставного хряща и синовиальной оболочки, она выполняет функцию смазки и поглотителя механических колебаний. Кроме того, гиалуроновая кислота используется хондроцитами для синтеза протеогликанов гиалинового (покровного, суставного) хряща [11, 14, 16, 38, 42].

Показаниями к применению базисных препаратов, принимаемых внутрь, являются:

1) первичный и вторичный остеоартроз суставов и позвоночника;

2) другие дегенеративные заболевания суставов и позвоночника (грыжи и протрузии дисков);

3) остеопороз;

4) спондилёз;

5) хондромалиция надколенника;

6) плечелопаточный периаартрит;

7) переломы (для ускорения образования костной мозоли);

8) длительный приём НПВП и глюкокортикостероидов;

9) травмы опорно-двигательной системы, в том числе спортивные [6, 11, 14, 20, 22, 23].

Препараты базисного действия обладают следующими свойствами:

1) снижают интенсивность боли;

2) улучшают функции суставов;

3) достоверно снижают прогрессирование дегенеративных изменений суставов и, в первую очередь, суставного хряща;

4) повышают «качество жизни» пациентов;

5) уменьшают потребность в приёме НПВП;

6) обладают высоким уровнем безопасности и переносимости [5, 6, 11, 20, 23, 42].

Следует отметить, что энтерально принимаемые препараты оказывают клинический эффект через 1–2 месяца с начала их применения [6, 16, 20, 22, 23], а внутрисуставно вводимые средства начинают действовать «на конце иглы» [4, 14, 38, 42]. Проведённый курс лечения энтерально принимаемыми медикаментами имеет продолжительность действия в те-

чение 2–3 месяцев [2, 11, 16, 22], а у препаратов гиалуроновой кислоты – от 4 до 12 месяцев, в среднем 7–8 месяцев, и непосредственно зависит от стадии остеоартроза [4, 14, 38, 42].

Длительность энтерально принимаемых препаратов, как правило, составляет 6 месяцев [6, 11, 16, 20], а число внутрисуставных инъекций препарата гиалуроната натрия – от 3 до 5 в один сустав с интервалом в одну неделю [14, 38, 42]. Дозы этих препаратов, кратность приёма внутрь указаны в инструкциях.

Общей особенностью всех препаратов базисного действия также является необходимость проведения повторных курсов лечения через 6 месяцев [6, 11, 20, 22, 23]. Отметим хорошую совместимость базисных препаратов с традиционными способами лечения остеоартроза [2, 6, 11, 20, 23]. Однако введение препаратов гиалуроната натрия нежелательно сочетать с локальным применением физиолечения и тепловых процедур, так как, улучшая региональное кровообращение, они могут ускорять элиминацию препарата из сустава, тем самым сокращать сроки их действия [4, 14, 42].

Таким образом, современное лечение остеоартроза должно учитывать факторы риска и механизмы патогенеза заболевания, а также особенности действия лекарственных препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеева, Л.И. Отдалённые результаты применения структура (по материалам многоцентрового исследования) / Л.И. Алексеева, П.С. Архангельская, А.Ф. Давыдова и др. // Терапевтический архив.– 2003.– № 9.– С.82-86.

2. Алексеева, Л.И. Структур (хондроитин-сульфат) – новое средство для лечения остеоартроза / Л.И. Алексеева, Л.И. Беневоленская, Е.Л. Насонов и др // Терапевтический архив.– 1999.– № 5.– С.51-53.

3. Алексеева, Л.И. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата АРТ-РА в России / Л.И. Алексеева, Н.В. Чичасова, О.И. Мендель // Русский медицинский журнал.– 2005.– Т.13, № 24.– С.1637-1640.

4. Беленький, А.Г. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартроза: Учебное пособие / А.Г. Беленький.– М.: Российская медицинская академия последипломного образования, 2004.– 25 с.

5. Блинникова, В.В. Патогенетическое обоснование локальной терапии экспериментального адьювантного артрита препаратом гиалуроната натрия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Блинникова.– Саратов, 2006.– 24 с.

6. Боровков, Н.Н. Современные подходы к комплексной терапии остеоартроза с использованием мази «Хондроксид» / Н.Н. Боровков.– Н.-Новгород: Нижфарм, 2002.– 25 с.

7. Бадюкин, В.В. Применение мелоксикама при ревматических заболеваниях / В.В. Бадюкин // Фарматека.– 2005.– № 13.– С.1-8.

8. Беневоленская, Л.И. Эпидемиология ревматических болезней / Л.И. Беневоленская, М.М. Бржезовский.– М.: Медицина, 1988.– 158 с.

9. Берглезов, М.А. Комплексное лечение больных с тяжёлыми нарушениями функций нижних конечностей в амбулаторных условиях: Пособие для врачей / М.А. Берглезов, В.И. Учниненко, В.М. Надгериев и др.– М., 1999.– 26 с.

10. Волков, А.И. Основные задачи международной декады (The Bone and Joint Decade 2000-2001) в совершенствовании борьбы с наиболее распространёнными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в Рос-

- сии / А.И. Волков, Е.И. Гусев, А.Б. Зборовский, В.А. Насонова // Научно-практическая ревматология.– 2001.– № 2.– С.4-8.
11. Клиническая ревматология: Руководство для практикующих врачей / Под ред. чл.-кор. РАМН В.И.Мазурова.– СПб: Фолиант, 2001.– 416 с.
12. Корж, Н.А. Остеоартроз – подходы к лечению / Н.А. Корж, В.А. Филиппенко, Н.В. Дедух // Вісник ортопедії та протезування.– 2004.– № 3.– С.75-79.
13. Лиля А.М. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования) / А.М. Лиля, В.И. Мазуров, О.В.Шидловская, М.С. Шостак // Русский медицинский журнал.– 2005.– Т.13. № 24.– С.1618-1622.
14. Лучихина, Л.В. Артроз. Ранняя диагностика и патогенетическая терапия / Л.В. Лучихина.– М.: Медицинская энциклопедия, 2001.– 139 с.
15. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: МКБ-10: Десятый пересмотр: В 3-х т. Пер. с англ.– М.: Медицина, 1998.– 924 с.
16. Насонов, Е.Л. Современные направления терапии остеоартроза / Е.Л. Насонов // Consilium medicum.– 2001.– № 9.– С.408-415.
17. Насонов, Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата / Е.Л. Насонов // Врач.– 2002.– № 4.– С.15-19.
18. Насонова, В.А. Остеоартроз коленного сустава: причины развития, диагностика и профилактика / В.А. Насонова // Consilium medicum.– 2003.– № 5 (2).– С.87-92.
19. Поворознюк, В.В. Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза: данные литературы и собственных исследований / В.В. Поворознюк // Русский медицинский журнал.– 2006.– Т.14, № 1.– С.1-5.
20. Ребров, А.П. Новые возможности лечения остеоартроза: Симптоматические препараты медленного действия: Информационное письмо / А.П. Ребров.– Саратов, 2005.– 9 с.
21. Цветкова, Е.С. Нестероидные противовоспалительные препараты в терапии остеоартроза (гонартроза) / Е.С. Цветкова, Е.Ю. Панасюк // Consilium medicum.– 2003.– № 5 (2).– С.100-103.
22. Цветкова, Е.С. Остеоартроз. Ревматические болезни: Руководство по внутренним болезням / Е.С. Цветкова / Под ред. акад. В.А.Насоновой, докт. мед. наук Н.В.Бунчука.– М.: Медицина, 1997.– С.385-396.
23. Цурко, В.В. Остеоартроз и его лечение: Учебно-методические рекомендации / В.В. Цурко, Н.А.Хитров, Н.В. Малышева.– М.: Никомед, Ньюдиамед-АО, 1999.– 22 с.
24. Цурко В.В. Остеоартроз: факторы риска и возможные пути профилактики // Клиническая геронтология.– 2001.– Т.7, № 1/2.– С.45-51.
25. Цурко, В.В. Остеоартроз: гериатрическая проблема / В.В. Цурко // Русский медицинский журнал.– 2005.– Т.13, № 24.– С.1627–1631.
26. Чичасова, Н.В. Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза / Н.В. Чичасова // Русский медицинский журнал.– 2003.– Т.11. № 23.– С.1277-1279.
27. Blotman, F. Efficacy and safety of avocado/soybean unscopantifiable in the treatment osteoarthritis of knee and hip / F. Blotman, E. Maneu, A. Wuiwic et al.// Rev. Rheum. (Engl. Ed.).– 1997.– Vol.64. N 12.– P.825-834.
28. Christopher, L.T. Glucosamine, chondroitin, and magnaese ascorbat for degenerative joint disease of knee or low-back: a double-blind, placebo-controlled study / L.T. Christopher, T. Keffler, A.F. Phollipi et al.// Mill. Med.– 1999.– Vol. 164.– P.85-91.
29. Creamer, P. Osteoarthritis / P. Creamer, M.C. Hochberg // Lancet.– 1977.– Vol.350, N 16.– P.503-509.
30. Delafuente, J.C. Glucosamine in the treatment of osteoarthritis / J.C. Delafuente // Rheum. Dis. Clin. North. Am.– 2000.– Vol.26.– P.1-11.
31. Dingle, J.T. NSAID Stimulation of human cartilage matrix synthesis / J.T. Dingle, M.Parker // Clin. Drug Invest.– 1997.– № 14 (5).– P.353-362.
32. Dreiser, R.L. A large, randomized, placebo controlled, double-blind study of Glucosamine sulfate vs Piroxicam and their association of kinetics of the symptomatic effect in knee osteoarthritis / R.L. Dreiser // Reumatol. Europe.– 1997.– Vol.26, Suppl. N 2.– P.285.
33. Felson, D.T. Weight loss reduces the for symptomatic knee osteoarthritis in women / D.T. Felson, V. Ahange, J.M. Anthony et al.// Ann. Intern. Med.– 1992.– Vol.116.– P.535-539.
34. Henrotin, Y.E. Effects of three avocado/soybean unscopantifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E₂ production by human articular chondrocytes / Y.E. Henrotin, A.H. Labasse, J.M. Jaspas et al.// Clinical Rheum.– 1998.– Vol.17.– P.31-39.
35. Jordan, K.M. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis report of a task force of the Standing Committee for international Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) / K.M., Jordan N.K. Arden, M. Doherty et al.// Ann. Rheum. Dis.– 2003.– Vol.62.– P.1145-1155.
36. Kuettner, K. Osteoarthritis disorders / K. Kuettner, V.M. Goldberg // American Academy of Orthopedic Surgeons. Rosemont.– 1995.– Vol.6.– P.21-25.
37. Lippiedo, L. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthrosis / L. Lippiedo, J. Woodward, D. Karpman et al.// Arthritis Rheum.– 1999.– Vol.42, N 6.– P.256.
38. Lohmander, L.S. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of knee: a randomized, double blind, placebo controlled multicentre trial. Hyaluronan Multicentre Trial Group / L.S. Lohmander, N. Dalen, G. Englung et al.// Rheum. Dis. – 1996.– Vol. 55.– P.424–431.
39. Maheu, E. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unscopantifiable in the treatment of osteoarthritis of knee and hip / E. Maheu, B. Mazieres, J.-P. Valat et al.// Arthritis Rheum.– 1998.– Vol.41, N 1.– P.81-91.
40. Mazieres, B. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study / B. Mazieres, B. Combe, Van V. Phan et al.// J. Reum.– 2001.– Vol.28.– P.173-183.
41. Mealindon, T.E. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis / T.E. Mealindon, M.P. Lavalley, I.P. Gulin, D.T. Felson // JAMA.– 2000.– Vol.283.– P.1469-1475.
42. Mc Donald, C. A randomized, controlled study to compare the performance and safety of two sources of sodium hyaluronate given as a viscosupplement by intra-articular injection to patients with osteoarthritis of the knee / C. Mc Donald, S. Hantel, M. Strohmeier // J. Research.– 2000.– N 3.– P.41-50.
43. Остеоартроз: консервативна терапія / За ред. М.О.-Коржа, Н.В.Дедух, І.А.Зупанця.– Харків: Прапор, 1999.– 336 с.
44. Pavelka, K. Glucosamine Sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis / K. Pavelka, J.Gatterova, M. Oljarova et al. // Arch. Intern. Med.– 2002.– Vol.14.– P.2113-2122.
45. Reginster, J.Y. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial / J.Y. Reginster, R. Deroisy, L.C. Rovati et al.// Lancet.– 2001.– Vol.357.– P.251-256.
46. Smith, M.M. Osteoarthritis: Current studies and future directions. APLAR / M.M. Smith, P. Ghosh // J.Rheum.– 1998.– Vol.65, N 2.– P.27-53.
47. Spector, T.D. Radiological progression of osteoarthritis: an 11 year follow up study of the knee / T.D. Spector, J.E. Dacre, P.A. Harris et al. // Ann. Rheum. Dis.– 1992.– Vol.51.– P.1107-1110/
48. Verbuggen, G. System to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effect of disease modifying osteoarthritis drugs / G. Verbuggen, S. Goemaere, E.M. Veys // Clinical Rheum.– 2002.– Vol.21.– P.231-243.