

В.В.БАДОКИН, д.м.н., профессор, РМАПО, Москва

Профилактика прогрессирования остеоартроза

Остеоартроз (ОА) — основное дегенеративное заболевание суставов, характеризующееся хроническим прогрессирующим течением с нарастанием функциональной способности опорно-двигательного аппарата и существенным ухудшением качества жизни. Это заболевание встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста, а т.к. их доля в мире стремительно возрастает, ОА становится серьезной проблемой здравоохранения.

Ключевые слова: остеоартроз, суставы, дисплазия, гипермобильность, хрящ, нейросенсорная система, хондропротекторы, хондроитин сульфат

В возрасте старше 60 лет данное заболевание в той или иной степени развивается практически у всех людей и примерно у 50% имеется его клиническая презентация. В развитии ОА большую роль играют генетическая предрасположенность и комплекс биомеханических нарушений, ведущих к повреждению тканей сустава.

Определение факторов риска развития и прогрессирования ОА имеет прямое отношение к первичной и вторичной его профилактике (табл. 1).

Эти факторы подразделяются на модифицированные, которые могут быть подвергнуты коррекции, и немодифицированные, на которые невозможно активно воздействовать. Среди немодифицированных факторов наибольшее значение имеют пол, возраст больных, врожденные нарушения (гипермобильность, дисплазия, нестабильность) и генетические факторы, включая патологию гена коллагена II типа, семейную агрегацию ОА. Существенное влияние на локализацию этого заболевания оказывает пол больных. У женщин намного чаще встречается ОА дистальных и проксимальных суставов кистей, а также коленных и тазобедренных суставов (при ОА соотношение мужчин и женщин в целом составляет 1:2 — 1:3, а при коксартрозе — 1:7). Генетические ассоциации при ОА пока трудно интерпретировать, но идиопатический ОА можно рассматривать с позиций полигенного заболевания с различными фенотипами [1]. При генерализованном ОА выявлен полиморфизм гена II типа коллагена (COL2A1), локализующегося на 12-й хромосоме, а также гены полиморфизма ИЛ-1 и ИЛ-1RA, определяющие высокий уровень секреции ИЛ-1 и низкий — ИЛ-1RA.

К факторам риска возникновения ОА относятся ожирение; травма суставов, включая интенсивные физические нагрузки; нарушение конгруэнтности суставных поверхностей, обусловленных механическими факторами (валгусной или варусной деформацией, гипермобильным синдромом, нарушениями проприоцепции); слабость четырехглавой мышцы бедра; врожденные дефекты, в т.ч. болезнь Пертеса или дисплазия тазобедренного сустава, особенно предрасполагающая к развитию коксартроза; дефицит витамина D; гормональная заместительная терапия; курение [2]. Немаловажное значение имеет плоскостопие, значительно повышающее нагрузку на коленный сустав и

способствующее прогрессированию гонартроза. К факторам, способствующим быстрому прогрессированию ОА, относятся пожилой возраст, женский пол, диета с низким содержанием витаминов С или D3. Важное значение придается механическому стрессу, приводящему к активации интегрин-рецептора (механорецептора), экспрессии митоген-активированного белка-киназы (МАРК) и ядерного фактора-карраВ (NF-κB) [3]. Следует особо подчеркнуть значение воспаления в тканях сустава в виде синовита или субхондрального отека кости, которые рассматриваются как факторы прогрессирования ОА.

Основой профилактики является уменьшение нагрузки на пораженные суставы. Для этого необходимо под-

держивать нормальную массу тела, избегать движений, связанных с частым сгибанием коленных суставов, и подъема тяжестей. Для уменьшения мышечных атрофий и наращивания силы мышц следует регулярно заниматься лечебной гимнастикой и проводить повторные курсы массажа. Применение ортезов позволяет снизить нагрузку на пораженные суставы. Так, при гонартрозе важно проводить коррекцию продольного и поперечного плоскостопия, тренировку четырехглавой мышцы, профилактику травм, в т.ч. спортивных. В то же время не существует убедительных доказательств необходимости профилактики ОА, во всяком случае медикаментозной, у лиц только с рентгенологическими симптомами этого заболевания.

При ОА основными мишенями патологического процесса являются суставной хрящ, субхондральная кость и синовиальная оболочка [4, 5, 6]. Первичными патогенетическими признаками этого заболевания являются недостаточный синтез протеогликанов в пораженном хряще, фрагментация и уменьшение содержания протеогликановых агрегатов, усиление катаболических процессов, экспрессия супероксидных радикалов, активация коллагеназы и фосфолипазы A2, редуцированный синтез гиалуроновой кислоты синовиоцитами В, гиперпродукция ИЛ-1, ФНО-α и гиперпродукция ПГЕ2. Повышенная экспрессия ПГЕ2 стимулирует формирование остеобластов и индуцирует фибропластическую дегенерацию хряща. Все это приводит к дегенерации хряща с уменьшением его объема, ремоделированию субхондральной кости с ее склерозом и формированием остеофитов, а также воспалению синови.

В патологический процесс вовлекаются все морфологические образования сустава. Основным признаком ОА является боль в области сустава, обусловленная не только синовитом, но

Таблица 1. Факторы риска развития и прогрессирования остеоартроза

Субтипы остеоартроза	Возникновение ОА	Прогрессирование ОА
Гонартроз	Пожилый возраст; женский пол; физическая активность; индекс массы тела; травмы в анамнезе; гормональная заместительная терапия; дефицит витамина D; курение; конгруэнтность суставных поверхностей; слабость четырехглавой мышцы бедра; интенсивные спортивные нагрузки	Возраст; дефицит витамина D; гормональная заместительная терапия; конгруэнтность суставных поверхностей; синовит; интенсивные спортивные нагрузки; субхондральный отек кости (МРТ)
Коксартроз	Пожилый возраст; физическая активность; индекс массы тела; травмы в анамнезе; интенсивные спортивные нагрузки	Пожилый возраст; сила сжатия кисти; индекс массы тела; характер труда; интенсивные спортивные нагрузки
Узелковый	Возраст; выраженность клинических симптомов; пол; интенсивные спортивные нагрузки	Неясны

Таблица 2. Перспективы болезнь-модифицирующей терапии остеоартроза по Volpi N., 2005 [9]

Фармакологическая группа	Препарат	Мишень
Нутрицевтики	Глюкозамина сульфат, Хондроитина сульфат, Диацереин	Ингибция МПП и ИЛ-1
Гиалуронаты	Гилан G-F 20	Тот же
Тетрациклины	Доксициклин	Ингибция активности коллагеназы и продукции NO
Бисфосфонаты	Ризедронат, Алендронат	Влияние на ремоделирование
Ингибиторы МПП	Ингибиторы МПП 13 и катепсина К	Ингибиторы МПП
Антагонисты ИЛ-1	ИЛ-1Ra, антитела к анти-ИЛ-1 рецептору, ИЛ-1 trap	Ингибция ИЛ-1
Ингибитор ИЛ-1 конвертирующего энзима (ICE)	Пралнакасан	Ингибция ICE
Факторы роста	Рекомбинантный человеческий IGF	Интенсификация синтеза матрикса
Ингибиторы iNOS (индуцибельная оксид азота синтаза)	L-NIL хлорид	Ингибция iNOS
PPAR (пероксисом пролифератор — активатор рецептора)	Пиоглитазон	Ингибция PPAR

и поражением кости (остеитом, периоститом), заинтересованностью периартикулярных мягких тканей (тендинитами, теносиновитами, миалгиями, энтезопатиями, растяжением капсулы сустава), дегенерацией менисков и заинтересованностью нейросенсорной системы (например, раздражением нервных стволов крупными остеофитами). Такие изменения возможны в любом суставе, но наиболее характерны для суставов кистей с поражением дистальных, проксимальных межфаланговых суставов и 1-го запястно-пястного сустава (ризартроз Форестье), 1-го плюснефалангового сустава, позвоночника, а также коленного и тазобедренного суставов.

В противоположность ревматоидному артрит, при ОА только начинает разрабатываться базисная болезнь-модифицирующая терапия (DMOADs — disease modifying osteoarthritis drugs), т.е. препараты, способные остановить или обратить вспять структурные изменения суставов. По мнению экспертов комитета по остеоартриту группы GREES (Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science), препараты, относящиеся к DMOADs, должны замедлять прогрессирование структурных изменений, что

контролируется сужением суставной щели (ССЩ), а нарастание суставной щели должно ассоциироваться с клинической эффективностью проводимой терапии [7]. Разработка DMOADs затруднена многими причинами, в частности отсутствием удовлетворяющих практические нужды экспериментальных моделей ОА, высокочувствительных и специфичных методов лучевой диагностики, общедоступных биохимических и иммунохимических маркеров этой патологии, а также наличием различных темпов прогрессирования ОА, диссоциацией между эффективностью симптоматической и структурно-модифицирующей терапии.

На развитие ОА влияют многие факторы. Большую роль играет механический стресс, приводящий к активации интегрин-рецептора (механорецептора), экспрессии митоген-активированного белка — киназы (MAPK) и ядерного фактора-карраВ (NF-kB). Хондроциты в ответ на повреждение вырабатывают ферменты, способствующие дегенерации и развитию неадекватной репаративной реакции. К ним относятся прежде всего металлопротеиназы (ММП). При ОА наблюдается экспрессия, по крайней мере, 5 ММП: коллагеназы-1 (ММП-1), стромелизина (ММП-3), желатиназы-92kd (ММП-9), матрилизина (ММП-7) и коллагеназы-3 (ММП-13). В каскаде биологически активных веществ, принимающих участие в патогенезе ОА, также фигурируют простагландины, оксид азота (NO), цитокины (интерлейкин (ИЛ)-1 β , фактор некроза опухоли (TNF)- β), в т.ч. хемокины и адипокины, фрагменты фибронектина и нейропептиды [35]. Повышение экспрессии (ММПs, включая коллагеназу и стромелизин, протеаз, ИЛ-1 и ИЛ-6, TNF- α , циклооксигеназы (ЦОГ)-2, NO) способствует развитию синовита, хондрита и остита. В то же время снижение синтеза трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β), рецепторов к TGF- β , протеогликанов, коллагена, особенно 2 типа, ингибито-

ра плазминогена (PAI-1) и тканевого ингибитора матричных протеаз (TIMP) способствуют деградации хряща. Многие провоспалительные цитокины, как и факторы роста, экспрессируются в воспаленной синовиальной оболочке хряща или субхондральной кости.

В патогенезе ОА важную роль играют синовиальная оболочка и субхондральная кость, однако модифицирующая терапия направлена на молекулярные основы повреждения хряща [4, 5, 6]. При этом заболевании наблюдается гипертрофия хондроцитов, их пролиферация и апоптоз. На различных стадиях заболевания регуляция этих изменений активно изучается с уточнением конкретных биохимических и биомеханических воздействий, которые контролируют весь комплекс изменений клеточного и экстрацеллюлярного состава хряща. Хондроциты при ОА не только подвергаются патологическим изменениям, но и сами вырабатывают цитокины, хемокины и воспалительные медиаторы, способствующие дальнейшему повреждению хряща [3, 4] и синтезирующие МПП, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, NO, простагландины и лейкотриены. Все эти молекулы, продуцируемые хрящом, синовиальной оболочкой и костью, могут быть потенциальными мишенями для модификации хряща (табл. 2).

В настоящее время среди симптом-модифицирующих препаратов замедленного типа, которые ранее относились к хондропротективным, первостепенное значение имеют глюкозамин сульфат или гидрохлорид, хондроитин сульфат, диацереин, неомыляющие соединения сои и авокадо и гиалуроновая кислота. Большинство исследователей считают, что они не только активно влияют на обратное развитие симптомов ОА, прежде всего на болевой синдром и функцию суставов, но и способны тормозить прогрессирование данного заболевания.

Хондроитин сульфат — сульфатированный мукополисахарид, входящий в состав протеогликановых комплексов матрикса хряща. Благодаря наличию карбоксильной и сульфатной групп, гликозаминогликаны и, в частности, хондроитин сульфат обладают выраженной гидрофобностью, что способствует нормальному функционированию хряща и сохранению им эластических свойств. При приеме внутрь в высоких концентрациях он накапливается в синовиальной жидкости.

Уровень доказательности лечебного действия хондроитина сульфата является наиболее высоким среди препаратов с хондропротективной активностью (1А), что нашло свое отражение в рекомендациях EULAR [8]. Ему свойственна не только противовоспалительная, но и структурно-модифицирующая активность. Структурно-модифицирующее (хондропротективное) действие препарата связывают с повышением вязкости синовиальной жидкости, повышением синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты, а также с влиянием на метаболизм гиалинового хряща, которое проявляется в стимуляции синтеза протеогликанов, ингибции энзимов деструкции хряща MMP — 3, 9, 13, 14, эластазы, катепсина- β , ингибции медиаторов воспаления:

ИЛ-1, ЦОГ-2, ПГЕ2, NF-kB, снижении апоптоза, концентрации оксида азота и свободных радикалов [9].

Фармакологические свойства хондроитина сульфата (по данным материалов OARSI, 2010): ■ разрешение или уменьшение симптомов ОА (противовоспалительный эффект, боль, функциональная способность); ■ структурно-модифицирующее действие; ■ повышение вязкости синовиальной жидкости; ■ повышение синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты; ■ позитивное влияние на субхондральную кость; ■ влияние на хрящ: 1) стимуляция синтеза протеогликанов и эндогенной гиалуроновой кислоты; 2) ингибция энзимов деструкции хряща: MMP — 3,9,13,14, эластазы, катепсина- β ; 3) ингибция медиаторов воспаления: ИЛ-1, ЦОГ-2, ПГЕ2, NF-kB; 4) угнетение апоптоза, синтеза оксида азота и свободных радикалов.

Leeb B.F., et al. (2000), провели метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований, основанных на изучении 703 больных ОА крупных суставов. Хондроитин сульфат был назначен 372 больным, а плацебо — 331 [10]. Длительность терапии колебалась от 3-х до 12 месяцев, а доза препарата — от 800 до 2000 мг/сут. Эффективность хондроитина сульфата оказалась достоверно выше по сравнению с плацебо по следующим показателям: боль по ВАШ, индекс Лекена и глобальная оценка результатов лечения больным. Переносимость препарата оказалась такой же хорошей, как и плацебо. Нежелательные явления чаще всего включали боли в животе (у 18 из 349 больных) и диарею (у 7).

Структурно-модифицирующий эффект этого препарата доказан не только в экспериментальных, но и в клинических исследованиях. Эффективность и переносимость двух курсов терапии оральным хондроитином по 3 месяца на протяжении 1 года у больных гонартрозом оценивали Uebelhart D., et al. (2004), в рандомизированном, двойном-слепом, мультицентровом, плацебо-контролируемом исследовании [11]. К концу наблюдения альго-функциональный индекс Лекена уменьшился в основной группе на 36%, а в контрольной — на 23%. К концу года отмечалось дальнейшее ССЦ у больных, которые принимали плацебо, чего не наблюдалось на фоне терапии хондроитином.

В рандомизированном исследовании STOPP Kahan A. и соавт. (2009) оценивали прогрессирование гонартроза при лечении хондроитина сульфатом [12]. В исследование было включено 622 больных, принимавших хондроитин сульфат (основная группа) или плацебо (контрольная группа) в течение 2 лет. В основной группе было зарегистрировано менее выраженное сужение суставной щели по сравнению с контрольной (−0,07 и 0,31мм, соответственно, $p < 0,0005$) и меньше больных с рентгенологическим прогрессированием ($\geq 0,25$ мм по сравнению с плацебо (28 vs 41%; $p < 0,0005$)). В ходе этого исследования также было показано, что интенсивность боли в суставах лучше контролируется применением хондроитина, чем плацебо ($p < 0,001$). В то же время не было выявлено различий в частоте и выраженности нежелательных явлений в

■ Немаловажное значение имеет плоскостопие, значительно повышающее нагрузку на коленный сустав и способствующее прогрессированию гонартроза.

■ При ОА основными мишенями патологического процесса являются суставной хрящ, субхондральная кость и синовиальная оболочка.

Если скрючен индивид —
Шея, ноги, плечи,
Назначайте Хондроксид
Он суставы лечит!



ХОНДРОКСИД®

- ✓ уменьшает боль при остеоартрозе и остеохондрозе
- ✓ замедляет разрушение суставного хряща и способствует его восстановлению
- ✓ помогает сохранить гибкость и предотвратить преждевременное старение суставов
- ✓ обеспечивает возможность подбора терапии индивидуально для каждого пациента



мазь

особенно подходит
для проведения физиопроцедур
и самомассажа области пораженного сустава



таблетки

для системной терапии
полиартроза
и остеохондроза



гель

быстро впитывается
и не пачкает
одежду

! Одновременное применение таблеток с мазью или гелем усиливает лечебное воздействие на беспокоящий сустав.

Если хандрят суставы — ХОНДРОКСИД®!

www.stada.ru

STADA

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ
Товар сертифицирован. Рег. № ЛС-000640, ЛС-002295, Р N003908/01. Реклама.

основной и контрольной группах. В настоящее время обсуждается влияние малых фрагментов хондроитина сульфата на прогрессирование болезни Альцгеймера, развитие атеросклероза аорты и высыпания плантарного псориаза [13].

Одним из препаратов, в котором содержится хондроитин сульфат, является Хондроксид (хондроитина-4-(гидрогенсульфат) — высокомолекулярный полисахарид. Препарат выпускают как для системной терапии ОА в таблетках по 250 мг, так и для местного применения в виде геля или мази.

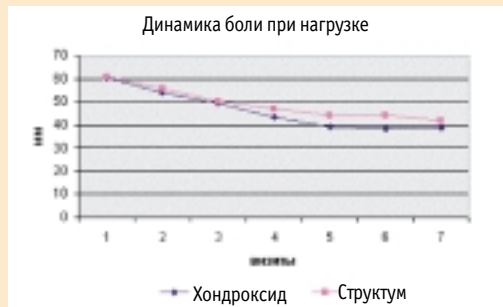
Принимают препарат обычно в течение полугода по 0,5 г 2 раза в сутки, после отмены лечения терапевтический эффект сохраняется примерно столько же, в зависимости от локализации процесса и стадии заболевания.

Необходимость и длительность повторных курсов у больного определяется индивидуально. Хондроксид выводится почками в течение 24 часов, кумулируя главным образом в хрящевой ткани. При использовании Хондроксид в таблетках у пациентов, склонных к кровотечениям, следует соблюдать осторожность. При беременности и лактации препарат противопоказан.

Длительный эффект препарата, а также высокий уровень безопасности позволяют рекомендовать Хондроксид как одно из самых безопасных лекарственных средств для лечения остеоартроза, по данным EULAR, имеющее значение токсичности, равное 6 по 100-балльной шкале. Reichenbach с коллегами (2007) обследовали 3846 пациентов с проявлениями остеоартроза и получили показатели достоверного влияния хондроитина сульфата на показатели боли (ES -0,75, 95%ДИ -0,99; -0,50). Кроме того, при анализе 12 исследований авторы выявили низкую частоту побочных эффектов по сравнению с плацебо (0,99, 95%ДИ 0,76; 1,31).

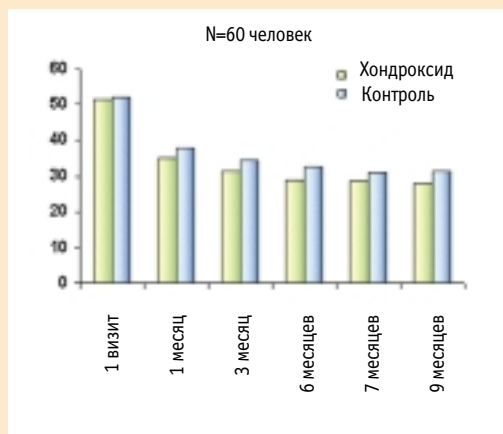
При приеме внутрь хондроитин сульфат хорошо адсорбируется и обнаруживается в высоких концентрациях в синовиальной жидкости. В исследованиях in vitro были зарегистрированы: противовоспалительная активность препарата, направленная в основном на клеточный компонент воспаления, способность хондроитина сульфата подавлять образование супероксидных радикалов и синтез оксида азота, что позволяет объяснить анальгетический эффект, довольно быстро развивающийся на фоне лечения им. Другой механизм, который потенциально может лежать в основе его структурно-модифицирующего действия, связан с подавлением катаболических (цитокин-зависимое разрушение хряща, инактивация матричных металлопротеиназ) и стимуляцией анаболических (синтез протеогликана) процессов в хряще, а также с замедлением апоптоза хондроцитов. После 6-месячного испытания в Институте ревматологии РАМН таблетированной формы Хондроксид уже через 1 месяц было зарегистрировано достоверное уменьшение боли, скованности со 2-го месяца терапии, функциональное состояние больных на фоне Хондроксид достоверно улучшилось через 3 месяца приема препарата. Через 6 месяцев все больные, получавшие Хондроксид, отметили улучшение (у 30% — значительное улучшение). Хондроксид в таблетках прекрасно переносится и имеет высокий уровень фармакологического действия, практически не взаимодействуя с приемом других лекарственных препаратов [YUN1] (Насонов Е.Л., Алексеева Л.Н., Москва, 2001).

Рисунок 1. Динамика боли при нагрузке у пациентов с ВХЛ, получавших разные препараты (по Т.В. Буйловой, 2010)



Здесь и далее: 1 — первый визит, 2 — через 7—10 дней лечения, 3 — через месяц лечения, 4 — через 3 месяца лечения, 5 — через 6 месяцев лечения, 6 — через 7 месяцев наблюдения (1 месяц после завершения лечения), 7 — через 9 месяцев наблюдения (через 3 месяца после завершения курса лечения).

Рисунок 2. Динамика выраженности клинических проявлений ВХЛ у пациентов, получавших разные препараты (по Т.В. Буйловой, 2010)

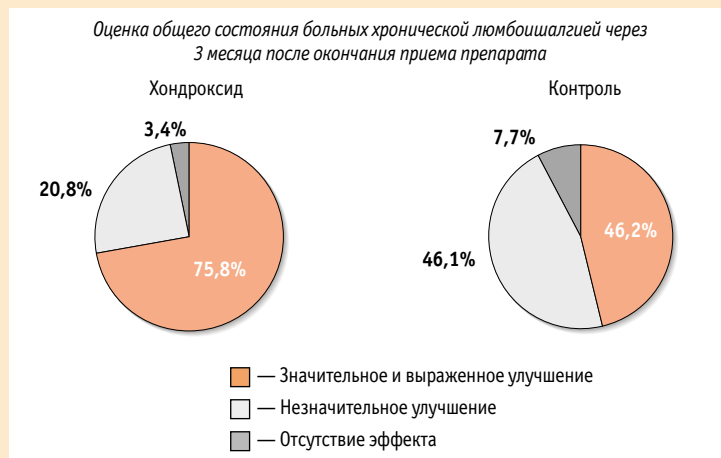


Особо хотелось бы остановиться на исследовании эффективности и безопасности Хондроксид 0,25 г у 60 пациентов с хронической вертеброгенной люмбоишалгией (ВХЛ) в течение 6 месяцев, проведенном на базе Нижегородского областного реабилитационного центра для инвалидов (Буйлова Т.В., Щепетова О.Н., Нижний Новгород, 2010).

При простой рандомизации и вслепую все пациенты были разделены на две группы. В основной группе 30 пациентов получали Хондроксид® 0,25 г в течение 6 месяцев перорально по 2 таблетки 2 раза в день (1 г в сутки). В контрольной группе 30 больных принимали Структур 0,5 г в течение 6 месяцев перорально по 1 капсуле 2 раза в день (1 г в сутки).

Анализ динамики жалоб и клинического состояния ВХЛ в течение 9 месяцев (6 месяцев приема хондропротекторов и 3 месяца наблюдения после завершения курса лечения) позволил выявить некоторые закономерности. У пациентов,

Рисунок 3. Результаты лечения пациентов с вертеброгенной хронической люмбоишалгией (по Т.В. Буйловой, 2010)



В результате проведенного исследования было доказано, что Хондроксид в дозе 1 г в сутки при длительном применении обладает высокой эффективностью и в 100% случаев хорошей переносимостью у пациентов с хронической вертеброгенной люмбоишалгией. Препарат достоверно уменьшает болевой синдром и улучшает функциональное состояние позвоночника уже на 2-й неделе приема препарата, а на фоне 6-месячного приема препарата Хондроксид и в течение 3 месяцев после завершения курса терапии у пациентов с хронической вертеброгенной люмбоишалгией улучшается двигательная активность и качество жизни в целом, что наглядно иллюстрируют приведенные выше рисунки.

Таким образом, клиническое изучение хондроитина сульфата позволяет рассмат-

ривать Хондроксид как медленно действующее средство, обладающее симптом-модифицирующими свойствами. В то же время для него характерен и структурно-модифицирующий эффект, выраженный в замедлении темпов рентгенологического прогрессирования ОА. В связи с этим его можно рассматривать как препарат для модификации течения ОА (DMOAD). Длительный эффект, оказываемый приемом таблетированной формы Хондроксида, позволяет пациентам повысить качество жизни при безопасной терапии. Хондроксид таблетки 0,25 г прекрасно сочетается с местными формами Хондроксида, усиливая и пролонгируя положительные эффекты действующего вещества.

ривать Хондроксид как медленно действующее средство, обладающее симптом-модифицирующими свойствами. В то же время для него характерен и структурно-модифицирующий эффект, выраженный в замедлении темпов рентгенологического прогрессирования ОА. В связи с этим его можно рассматривать как препарат для модификации течения ОА (DMOAD). Длительный эффект, оказываемый приемом таблетированной формы Хондроксида, позволяет пациентам повысить качество жизни при безопасной терапии. Хондроксид таблетки 0,25 г прекрасно сочетается с местными формами Хондроксида, усиливая и пролонгируя положительные эффекты действующего вещества.

ЛИТЕРАТУРА

- Bateman J.F. Genetic aspects of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34 (Suppl 2): 15–18.
- Sellam J., Herrero-Beaumont G., Berenbaum F. Osteoarthritis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. *EULAR Compendium on Rheumatic Diseases*. 2009 BMJ: 444–464.
- Smith R.L. Mechanical Loading Effects on Articular Cartilage Matrix Metabolism and Osteoarthritis. In: *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum*. IOS Press 2007; 14–30.
- Buckwalter J., Lotz M., Stolz J.-F. Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: a Continuum. IOS Press 2007.
- Martel-Pelletier J., Pelletier J.-P. Inflammatory factors involved in osteoarthritis. In: *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum*. IOS Press 2007; 3–13.
- Ayral X., et al. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis — results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13: 361–7.
- Abadie E., Ethgen D., Avouac D., et al. Recommendations for the use of new methods to assess the efficacy of disease-modifying in the treatment osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12: 263–8.
- Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., et al. 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). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–55.
- Volpi N. Chondroitin sulphate for the treatment of osteoarthritis. *Curr Med Chem — Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents*, 2005; 4: 221–34.
- Leeb B.E., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A Metaanalysis of Chondroitin Sulphate in the Treatment of Osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 205–11.
- Uebelhart D., Malaise V., Marcolongo R., et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12: 269–76.
- Kahan A., et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(2): 524–33.
- Du Souich P. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *European Musculoskeletal Review* 2009; 4(2): 8–10.
- Valenta C., Barbara G., Auner B.G. The use of polymers for dermal and transdermal delivery. *Eur. J. Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2004; 58 (Issue 2): 279–89.
- Eberhardt R., Zwingers T., Hofmann R. DMSO in patients with active gonarthrosis. A double-blind placebo controlled phase III study. *Fortschr Med* 1995; 113: 446–50.
- Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г. Применение локальных средств в лечении остеоартроза. *РМЖ* 2008; 24: 1622–28.