

Эффективность комплексной локальной инъекционной терапии остеоартрита

Е.А. Беляева, О.С. Авдеева

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить эффективность комплексной терапии остеоартрита (ОА) коленного сустава.

Материал и методы: в исследовании приняли участие 125 пациентов в возрасте от 50 до 70 лет, из них 25 мужчин и 100 женщин, с диагнозом ОА коленного сустава III рентгенологической стадии по Келлгрэну — Лоуренсу. Средний возраст пациентов составлял $62 \pm 3,21$ года, средняя продолжительность заболевания — $9,4 \pm 2,8$ года. Пациенты рандомизированы на 3 группы по 35 человек, 20 человек составили контрольную группу. Группа 1 получала НПВП + Инъектран®, группа 2 — НПВП + Ферматрон®, группа 3 — НПВП + Инъектран® + Ферматрон®. Контрольная группа получала только НПВП. Оценку симптомов заболевания проводили при помощи индекса WOMAC до начала терапии, через 8 и 12 нед. Интенсивность боли при ходьбе оценивали по визуальной аналоговой шкале.

Результаты исследования: в группах, получавших один из препаратов, — Инъектран® (группа 1) или Ферматрон® (группа 2), динамика снижения боли при ходьбе была сопоставимой и составила чуть более 30%, в обеих группах это достоверные значения по сравнению с исходными ($p < 0,01$). В группе 3, где применялись Инъектран® + Ферматрон®, боль при движении уменьшилась более чем на 50% от исходных значений, т. е. совместное применение двух препаратов одновременно позволило улучшить результаты лечения в 1,5 раза. Также исследовали потребность пациентов в НПВП до и после проведенной терапии. Во всех группах исследования пациенты смогли снизить дозу применяемых НПВП.

Заключение: к окончанию терапии снижение суммарного индекса WOMAC в наибольшей степени отмечено в группе 3 (Инъектран® + Ферматрон®) — более чем на 50%, в группах 1 (Инъектран®) и 2 (Ферматрон®) — более чем на 40%, в контрольной группе — на 20%. Во всех группах через 12 нед. отмечалась тенденция к сохранению и даже нарастанию эффекта от проведенной терапии.

Ключевые слова: остеоартрит, коленный сустав, хондроитина сульфат, гиалуронат натрия, комплексная терапия.

Для цитирования: Беляева Е.А., Авдеева О.С. Эффективность комплексной локальной инъекционной терапии остеоартрита. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;1(*):1–7.

ABSTRACT

Comprehensive local injection therapy effectiveness for osteoarthritis

E.A. Beliaeva, O.S. Avdeeva

Tula State University

Aim: to study the comprehensive therapy effectiveness in knee osteoarthritis (OA).

Patients and methods: the study involved 125 patients aged 50 to 70 years. Of them, 25 men and 100 women were diagnosed with Grade 3 knee OA by Kellgren-Lawrence. The average age of patients was 62 ± 3.21 years and the average disease duration — 9.4 ± 2.8 years. Patients were randomized into three groups of 35 people, where 20 people were in the control group. Group 1 received NSAIDs + Inektran®, group 2 — NSAIDs + Fermatron®, group 3 — NSAIDs + Inektran® + Fermatron®. The control group received only NSAIDs. Symptoms were assessed using the WOMAC OA index before therapy, and 8 and 12 weeks after. Pain intensity during walking was measured by VAS.

Results: pain reduction dynamic during walking was comparable and amounted to slightly more than 30% in both groups, receiving one of the drugs (Inektran® (group 1) or Fermatron® (group 2)). These significant values were compared to the initial values ($p < 0.01$). Pain during walking decreased by more than 50% of baseline values in group 3, to which both drugs (Inektran®+Fermatron®) were prescribed. That is, the co-administration of two drugs simultaneously allowed to improve the therapy results by 1.5 times. Patients' need for NSAIDs before and after conducted therapy was also investigated. Patients were able to reduce the NSAIDs dosage in all the study groups.

Conclusion: the total WOMAC OA index reduction to the greatest extent was observed in group 3 (Inektran®+Fermatron®) — by more than 50%, in group 1 (Inektran®) and group 2 (Fermatron®) — by more than 40%, in the control group — by 20%, by the end of the therapy. After 12 weeks, there was a tendency to the conducted therapy effect retention and even its increment in all the groups.

Keywords: osteoarthritis, knee joint, chondroitin sulfate, sodium hyaluronate, comprehensive therapy.

For citation: Beliaeva E.A., Avdeeva O.S. et al. Comprehensive local injection therapy effectiveness for osteoarthritis. RMJ. Medical Review. 2019;1(*):1–7.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема терапии остеоартрита (ОА) коленного сустава имеет большое социально-экономическое значение в связи с высокой распространенностью этой патологии и ее прогнозируемым ростом в последующие годы [1, 2]. Поскольку по-прежнему ОА является частой причиной инвалидизации, а результаты его лечения во многих случаях

не оправдывают ожидания, постоянно проводится поиск новых схем лечения, разрабатываются подходы к терапии с учетом новых знаний об этом заболевании.

Врачи в прошлом веке исходили из того, что дегенеративные изменения в суставах — это некая «плата за долгую жизнь». Кажущаяся неотвратимость изменений диктовала терапевтический подход: применялись преиму-

щественно симптоматические препараты, физиотерапия, предлагалось использовать вспомогательные средства для облегчения передвижения больных.

В 1911 г. Т. Muller предложил выделить группу заболеваний суставов дегенеративно-дистрофической природы как «arthrosis deformans», где ОА отводилось ведущее место. ОА долгое время называли «деформирующим остеоартрозом», хотя понятно, что любое хроническое заболевание суставов в процессе развития сопровождается деформацией и деформацией. Положение об ОА как о дистрофически-дегенеративном заболевании суставов полностью сформировалось в середине 1980-х гг., когда было определено, что хондроциты имеют низкую метаболическую активность и поэтому не способны восстановить поврежденный хрящ. Также считалось, что вследствие отсутствия васкуляризации хрящ не может ответить обычной воспалительной реакцией на раздражение [3]. Во втором десятилетии XXI в. в связи с развитием молекулярной биологии стало возможным изучение патогенеза ОА на субклеточном уровне, и это прояснило природу заболевания [4–7]. В последние годы четко доказано, что такой взгляд является ошибочным: ОА не просто болезнь износа («wear and tear»), а скорее аномальное ремоделирование суставных тканей под действием множества провоспалительных факторов, продуцируемых прежде всего субхондральной костью и синовиальной оболочкой. Патологическое ремоделирование формирует функциональную дисфункцию всех суставных структур с развитием однотипных патобиохимических изменений и клинических проявлений. Местная продукция провоспалительных цитокинов оказывает влияние на инициацию и усугубление других возраст-зависимых и метаболических заболеваний. Воспаление рассматривается как основной фактор развития и прогрессирования ОА [4–7].

Сегодня нам известно о значении воспаления в патогенезе ОА (доказано участие провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа, а также матриксных металлопротеиназ, оксида азота и др.), характере деструктивных изменений соединительнотканых структур, формирующих сустав (дегидратация, фибрилляция, истончение хряща и др.) и нарушений синовиальной среды сустава (низкая молекулярная масса, пониженная вязкость и упругость синовиальной жидкости) [4, 6–8]. Можно предполагать, что одновременное воздействие по этим трем направлениям (подавление воспаления, замедление деструкции — «хондропротекция» — сдвиг баланса в сторону анаболических процессов в хряще и вискозупплементация) позволит добиться не только симптоматического эффекта, но и воздействия на механизмы развития и прогрессирования ОА, что будет обеспечивать более высокую эффективность терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для разработки этой гипотезы на базе кафедры внутренних болезней медицинского института ТулГУ было предпринято исследование эффективности комплексной терапии ОА коленного сустава в реальной клинической практике. В качестве основных лекарственных препаратов использовались: хондроитина сульфат (ХС), инъекционная форма 100 мг в мл, 2 мл (торговое название Инъектран®), и гиалуронат натрия 1% 2 мл в преднаполненном шприце (торговое название Ферматрон®). Также все пациенты принимали НПВП в режиме по требованию. Исследование получило

название ТРИО (ФермаТрон® + Инъектран® при Остеоартрите коленного сустава). Выбор препаратов был обусловлен наличием обширной доказательной базы по применению ХС и гиалуроната натрия при ОА, а также тем фактом, что данные препараты обладают хорошей переносимостью и рекомендованы ведущими международными экспертными организациями для лечения ОА [9–15].

В препарате Инъектран® ХС представлен в виде гомогенизированной субстанции MV 7–13 kDa, получаемой из трахеи телят. Соотношение сульфатных групп в препарате (по данным клинических испытаний): ХС 4-го типа (ХС-4) — 53,9%, ХС 6-го типа (ХС-6) — 37,2%. Наилучшая абсорбция и биодоступность обеспечиваются низким молекулярным весом, наилучший эффект препарата — близким к составу хряща человека соотношением ХС-4/ХС-6 (61% : 34%). ХС-4 — маркер «молодости» хряща. Современные исследования убедительно доказали, что с возрастом уменьшается содержание в хрящевой ткани ХС-4 и увеличивается содержание ХС-6. ХС-4 обладает лучшей способностью аккумулировать влагу и имеет лучшие амортизационные свойства [16].

Ферматрон® относится к 4-му поколению препаратов гиалуроновой кислоты (ГК), имеет оптимальный молекулярный вес 1,1–2,2 млн дальтон, примерно соответствующий молекулярному весу нормальной синовиальной жидкости, изготовлен путем бактериальной ферментации. Стерилизация препарата проводится по методу микромембранной фильтрации с сохранением максимальной нативности препарата, рН-стабилизация осуществляется фосфатным буферным раствором, идентичным человеческому. Ферматрон® в концентрации 1% был выбран, с одной стороны, из соображений экономической целесообразности. С другой стороны, мы предположили, что если положительный терапевтический эффект 1% формы выпуска будет обнаружен в ходе исследования, то эффект от более вязких и концентрированных форм ГК будет как минимум сопоставимым.

Всего в исследовании приняли участие 125 пациентов в возрасте от 50 до 70 лет, из них 25 мужчин и 100 женщин. Критериями включения в исследование были: установленный диагноз первичного ОА коленного сустава, рентгенологическая стадия III по Келлгрэну — Лоуренсу, боль не менее 40 мм по ВАШ, потребность в системном приеме НПВП. Критерии исключения были следующие: внутрисуставное введение препаратов ГК в течение 3 мес., предшествующих исследованию, прием глюкозамина сульфата или ХС за 1,5 мес. до исследования, вторичный ОА, оперативные вмешательства на коленном суставе, болезни крови, прием оральных антикоагулянтов и варфарина, онкозаболевание. Средний возраст пациентов составлял $62 \pm 3,21$ года, средняя продолжительность заболевания — $9,4 \pm 2,8$ года. Соотношение мужчин и женщин в каждой группе было сопоставимо (табл. 1). Пациенты были рандомизированы на 3 группы по 35 человек, одна группа стала контрольной.

Группа 1 (35 человек) получала НПВП + Инъектран® 200 мг в/м через день № 25, группа 2 (35 человек) — НПВП + Ферматрон® 1% 2 мл с интервалом 7 дней в/с № 3, группа 3 (35 человек) — НПВП + Инъектран® 200 мг в/м через день № 25 + Ферматрон® 1% 2 мл с интервалом 7 дней в/с № 3.

Контрольная группа (20 человек) получала только НПВП. Эта группа была сформирована из пациентов, которые по разным причинам не могли или не хотели применять другие препараты.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа 1 (И)	Группа 1 (Ф)	Группа 3 (И + Ф)	Контрольная группа
Средний возраст, лет	63,0±3,5	61,1±4,8	63,8±4,1	62,2±2,3
Пол, м/ж	8/27	6/29	7/28	4/16
Средняя продолжительность заболевания, лет	9,6±2,1	10,4±1,8	9,8±2,4	10,8±2,3

Оценку симптомов заболевания проводили при помощи индекса WOMAC до начала терапии, через 8 и 12 нед. Интенсивность боли при ходьбе оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Также исследовали потребность пациентов в НПВП до и после проведенной терапии. Этот критерий мы посчитали важным, т. к. в реальной клинической практике отмечалась высокая коморбидность, у 89 человек (71,2%) имелось 2 и более заболеваний, у большинства пациентов присутствовала сердечно-сосудистая и другая патология (табл. 2), требующая минимизации системного применения НПВП для снижения риска нежелательных реакций.

В исследовании был применен факторный протокол 2×2, чтобы оценить роль каждого исследуемого фактора (в нашем случае — лекарственного препарата) по отдельности и в комбинации, а также результаты отсутствия влияния обоих факторов.

Мы сознательно отбирали пациентов с III рентгенологической стадией ОА, чтобы оценить лечебное воздействие у больных с наиболее выраженными симптомами заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

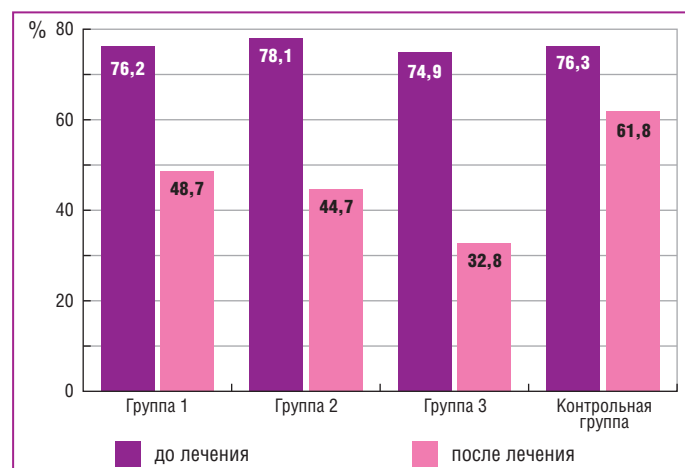
Лечение завершили все пациенты. У 3 пациентов при введении Ферматрона были отмечены болевые ощущения в месте инъекции, самостоятельно исчезнувшие в течение суток. При применении Инъектрана нежелательных реакций не отмечено.

Оценка боли при ходьбе по ВАШ до начала терапии и сразу после ее окончания была проведена отдельно (рис. 1), поскольку именно эта характеристика очень важна для врача и определяет готовность пациента расширять двигательную активность. Было выявлено, что уменьшение боли при ходьбе имело место во всех группах. В группах, получавших Инъектран® (группа 1) или Ферматрон® (группа 2), динамика снижения болевого синдрома была сопоставимой и составила чуть более 30% в обеих группах, это достоверные значения по сравнению с исходными ($p < 0,01$). В группе 3, где применялись Инъектран® + Ферматрон®, боль при движении уменьшилась более чем на 50% от исходных значений, т. е. применение двух препаратов одновременно позволило улучшить результаты лечения в 1,5 раза. Межгрупповые различия достоверны ($p < 0,05$). В контрольной группе этот показатель недостоверен.

Таблица 2. Структура коморбидности

Нозология	n=125, М — 25, Ж — 100: n (%)
Артериальная гипертензия	121 (96,8%)
Ишемическая болезнь сердца	121 (96,8%)
Хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации ≥ 50)	27 (21,6%)
Сахарный диабет без потребности в инсулине	43 (34,4%)
Язвенная болезнь в анамнезе	32 (25,6%)
Бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких	13 (10,4%)

Во всех группах исследования пациенты смогли снизить дозу применяемых НПВП (табл. 3). В контрольной группе 80% пациентов сохранили к 8-й нед. прежнюю дозу НПВП, тогда как в группе 3 — только 5,7%, в группе 2 — 17,1%, в группе 1 — 11,5%. Межгрупповые различия достоверны ($p < 0,001$). Число пациентов, отказавшихся от НПВП, было наибольшим в группе 3 (22,8%), что в 2 раза больше, чем в группе 2 (11,4%), и в 4 раза больше, чем в группе 1 (5,7%), различия достоверны ($p < 0,01$). Большинство больных во всех группах исследования, за исключением контрольной, смогли снизить дозу НПВП в 2 раза.

**Рис. 1.** Динамика боли при ходьбе до лечения и через 8 нед., оценка по ВАШ**Таблица 3.** Потребность в НПВП через 8 нед. после начала лечения

	Группа 1 (И)	Группа 2 (Ф)	Группа 3 (И + Ф)	Контрольная группа
Отказались от приема НПВП	2 (5,7%)	4 (11,4%)	8 (22,8%)	
Снизили дозу НПВП на 50% и более	16 (45,7%)	16 (45,7%)	21 (60%)	1 (5%)
Снизили дозу НПВП на 25%	13 (37,1%)	9 (25,8%)	3 (8,5%)	3 (15%)
Сохранили прежнюю дозу НПВП	4 (11,5%)	6 (17,1%)	2 (5,7%)	16 (80%)

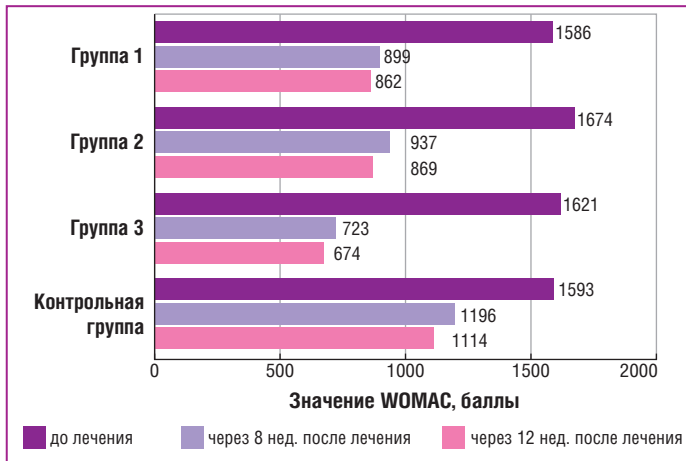


Рис. 2. Значения суммарного индекса WOMAC до лечения, через 8 и 12 нед. от начала терапии

К окончанию терапии снижение суммарного индекса WOMAC в наибольшей степени отмечено в группе 3 — более чем на 50%, в группах 1 и 2 — более чем на 40%, в контрольной группе — на 20%. Во всех группах через 12 нед. отмечалась тенденция к сохранению и даже нарастанию эффекта от проведенной терапии (рис. 2). Таким образом, наблюдается эффект последствия, достигающий наибольшей выраженности при совместном применении Инъектрана и Ферматрона в группе 3. Межгрупповые различия (между группами 1 и 3, 2 и 3) к 12-й нед. наблюдения достоверны ($p < 0,05$).

Применение Инъектрана и Ферматрона по отдельности имело высокую эффективность в отношении влияния на ведущие симптомы ОА у пациентов с тяжелым течением заболевания и III рентгенологической стадией по Келлгрону. Однако совместное применение двух препаратов потенцировало лечебное действие каждого из них, о чем свидетельствует динамика таких показателей, как боль, скованность, функциональная недостаточность в группе 3, получавшей Ферматрон® и Инъектран® одновременно (рис. 3).

После завершения курса лечения в группе 3 показатели боли уменьшились в 2 раза, в группах 1 и 2 — более чем на 30%. В контрольной группе результат существенно ниже — 15%. Функциональные нарушения в группе 3 регрессировали на 64% от исходного уровня, в группе 1 — на 52%, в группе 2 — на 47%, а в контрольной группе — менее чем на 30%. Показатели скованности в группе 3 уменьшились на 41%,

в группе 2 — на 31%, в группе 1 — на 35%, в контрольной — на 9% от начальных значений.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пациенты с III рентгенологической стадией и высокой интенсивностью болевого синдрома часто становятся кандидатами на эндопротезирование коленного сустава. Успешная терапия боли и воспаления у этой группы больных способна отсрочить эндопротезирование или сохранить сустав. Также важно понимать, что всегда есть пациенты с противопоказаниями к проведению эндопротезирования, которые нуждаются в облегчении симптомов заболевания методами консервативной терапии.

Особого внимания заслуживает тот факт, что во всех исследуемых группах у большей части пациентов удалось снизить суммарную недельную дозу системных НПВП на 25% и 50%, а в некоторых случаях больные смогли полностью отказаться от приема препаратов этой группы. Наряду с уменьшением клинических проявлений заболевания ограничение приема системных НПВП является важнейшим результатом, влияющим на качество жизни пациентов, поскольку в нашем исследовании и в реальной клинической практике большинство из них имеют сердечно-сосудистую патологию, при которой применение НПВП в высоких и средних дозах в постоянном режиме нежелательно из-за угрозы дестабилизации АД, прогрессирования хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек и повышения риска сердечно-сосудистых событий. В условиях коморбидности это имеет большое значение, т. к. позволяет уменьшить вероятность лекарственных взаимодействий и снизить риски нежелательных реакций.

Основными симптомами, ухудшающими качество жизни при ОА коленного сустава, являются боль и нарушение функции. Облегчение этих симптомов ассоциируется у пациента с эффективностью проводимой терапии. Для врача отсутствие боли и прогрессирующих функциональных нарушений означает, что пациент отвечает на проводимое лечение и имеет возможность сохранить сустав.

Результаты лечения самими пациентами в целом были оценены положительно, без выраженных межгрупповых различий (рис. 4). Преобладали хорошие и отличные оценки терапии, это связано с оправданием ожиданий пациентов в плане уменьшения болей в суставе в покое и при движении. Неудовлетворительные и удовлетворитель-

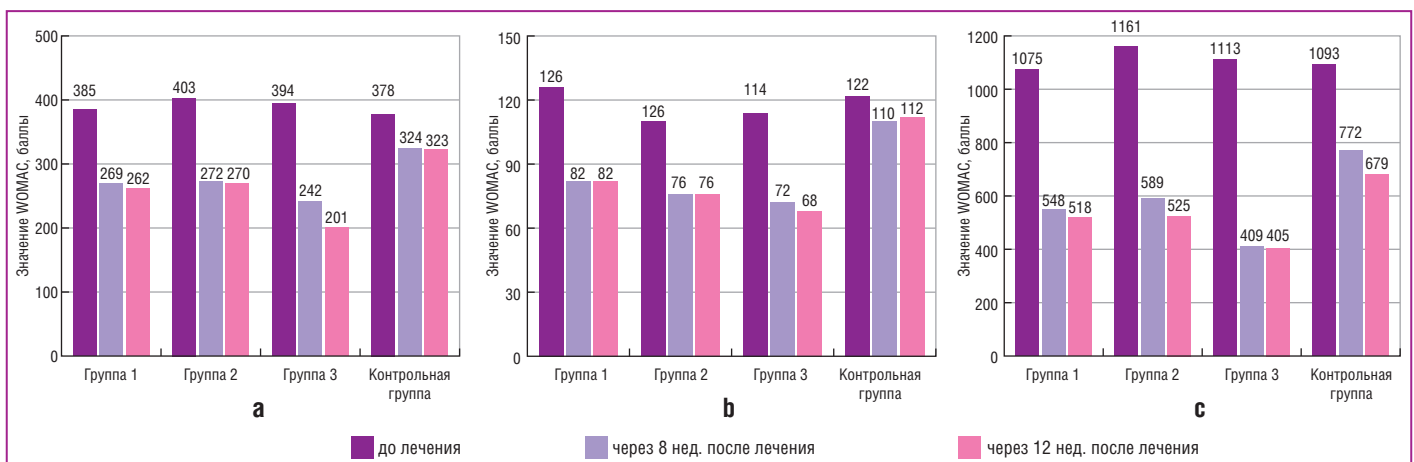


Рис. 3. Динамика показателей боли (а), скованности (б) и функциональной способности (в) по WOMAC

Ферматрон®

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ЭКСПЕРТНОЕ
РЕШЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТРОЗА

Ферматрон® абсолютно идентичен синовиальной жидкости. Представляет 4-е поколение препаратов гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения.

Производится в Великобритании, гарантирует безупречное качество. Обладает высоким профилем безопасности.

- Препарат нового поколения, получен методом бактериальной ферментации *Streptococcus equi*
- Стерилизован методом микромембранной фильтрации
- Стабилизирован фосфатным буфером, сохраняет в синовиальной жидкости постоянный pH 7,4
- Поддерживает метаболические, барьерные и протекторные свойства синовиальной жидкости
- Стимулирует клетки синовии, активирует синтез эндогенного гиалуронана
- Блокирует разрушение хряща, поддерживает гомеостаз в суставном матриксе

Reg. номер: ФСЗ 2010/08749

fermathron.ru

ферматрон.рф



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

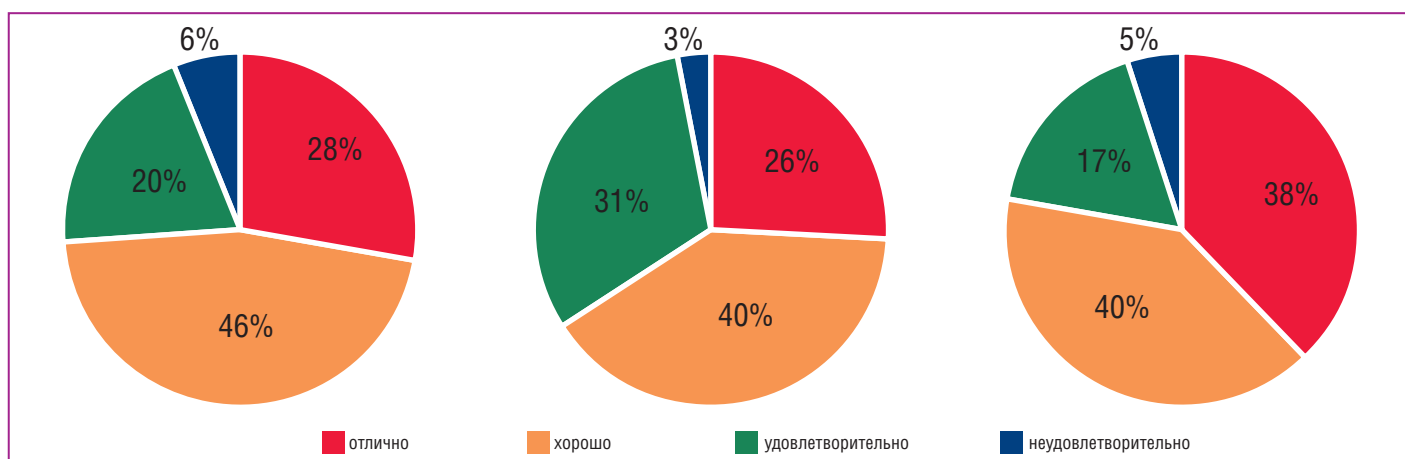


Рис. 4. Оценка эффективности лечения пациентами: а – группа 1; б – группа 2; с – группа 3

ные результаты были преимущественно у лиц с нейропатической болью и депрессивными проявлениями. Таким пациентам в дальнейшем может быть рекомендовано применение дулоксетина, прегабалина и габапентина, низких доз трамадола. При неэффективности всех использованных медикаментозных методов лечения данная категория больных может быть направлена на эндопротезирование сустава.

Согласно результатам проведенного исследования сочетанное применение Инъектрана и Ферматрона позволяет к 8-й нед. лечения уменьшить болевой синдром более чем на 50%, способствует сокращению скованности на 41% и приводит к уменьшению функциональных нарушений на 64% от исходных показателей и расширению двигательной активности у пациентов с ОА коленного сустава. К 12-й нед. наблюдения, через 1 мес. после окончания применения препаратов, положительный эффект не только сохраняется, но и нарастает, продолжается регресс клинической симптоматики. Эта тенденция отмечается во всех 3 основных группах исследования.

Гиалуронат натрия влияет на синовиальный гомеостаз путем восстановления вязкоэластичных свойств синовиальной жидкости, стабилизации коллагеновых волокон капсулы и лигаментарного аппарата, восстановления скорости транспорта метаболитов от клеток через синовиальную среду в лимфатические сосуды и поддержания нормального уровня транссиновиального обмена за счет барьерной и механической функций ГК, а на микроуровне происходит восстановление вязкоэластичного окружения клеточных структур синовиальной оболочки, ноцицепторов, угнетение миграции, фагоцитоза и высвобождения простагландинов под действием ГК и стимуляция выработки собственной ГК синовиоцитами [17–19].

ХС, согласно данным многочисленных исследований, повышает эластичность и механическую прочность хряща, обеспечивает гидратацию и накопление ГК, повышает секрецию внеклеточного матрикса (коллаген, аннексин, агрекан) и факторов роста (PENC, CTGF) соединительной ткани, тормозит деградацию хряща путем блокирования протеаз (SERPINA3, SERPIN1), повышает активность хондроитинсульфатных гликозилтрансфераз, отвечающих за реконструкцию соединительной ткани [9, 20–22].

Противовоспалительное действие его реализуется путем связывания с рецептором CD44 и снижения транскрипции провоспалительного сигнального фактора NF-κB,

снижения активации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, -6, ФНО), ингибирования синтеза ММР и простагландина E, подавления синтеза ИЛ-1-индуцированной экспрессии COX2 и повышения уровня тромбоспондина-1 — ингибитора ангиогенеза [9, 13, 20–26].

Выводы

Результативность комплексной терапии Ферматроном и Инъектраном оказалась выше, чем результативность применения каждого из препаратов по отдельности (также показавшего хорошую эффективность). Каждый из использованных в исследовании препаратов оказывает не только симптоматическое, но и патогенетическое действие.

Причиной успеха комплексной терапии может быть взаимодействие ХС и гиалуронана, при котором ХС защищает ГК от воздействия гиалуронидазы путем угнетения ее активности и потенцирования противовоспалительного и регуляторного действия на метаболизм хряща.

Литература

1. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120–124. [Balabanova R.M., Erdes S.F. Prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. Scientific-practical rheumatology. 2015;53(2):120–124 (in Russ.).]
2. Фаломеева О.Н., Галушка Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4–13. [Falomeeva O.N., Galushka E.A., Erdes Sh.F. Prevalence of rheumatic diseases in Russia and the USA. Scientific and practical rheumatology. 2008;46(4):4–13 (in Russ.).]
3. Шумада И.В. Диагностика и лечение дегенеративно-дистрофических поражений суставов. Киев: Здоровье; 1990. [Shumada I.V. Diagnosis and treatment of degenerative-dystrophic lesions of the joints. Kiev: Health; 1990 (in Russ.).]
4. Xia B., Di Chen, Zhang J. et al. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms. Calcif. Tissue Int. 2014;95(6):495–505.
5. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). Osteoarthritis Cartilage. 2013;21:16–21.
6. Дубиков А.И. Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы. Совр. ревматология. 2013;2:82–88. [Dubikov A.I. Osteoarthritis: old disease, new approaches. Sovr. rheumatology. 2013;2:82–88 (in Russ.).]
7. Каратеев А.И., Лиля А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):70–81. [Karateev A.I., Lyla A.M. Osteoarthritis: a modern clinical concept and some promising therapeutic approaches. Scientific and practical rheumatology. 2018;56(1):70–81 (in Russ.).]
8. Robinson W.H., Lepus C.M., Wang Q. et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. Nat rev Rheumatol. 2016;12(10):580–592. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.
9. Лиля А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Молекулярные эффекты хондрокарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. Неврология. Нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):88–97. [Lyla A.M., Gromova O.A., Torshin I. Yu. et al. Molecular effects of chondrogard in osteoarthritis and herniated intervertebral disk. Neurology. Neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(3):88–97 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

10. Ступенчатая терапия хондроитина сульфатом у больных остеоартритом на поликлиническом этапе. Современная ревматология. 2017;11(3):77–80 [Stepwise therapy of chondroitin sulfate in most osteoarthritis at the outpatient clinic. Modern Rheumatology. 2017;11(3):77–80 (in Russ.)].
11. Каратеев А.Е., Лиля А.М. Российский опыт применения инъекционных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: обзор клинических исследований. Современная ревматология. 2018;12(1):33–40. [Karateev A.E., Lyla A.M. Russian experience in the use of injectable forms of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a review of clinical studies. Contemporary Rheumatology. 2018;12(1):33–40 (in Russ.)].
12. Имамединова Г.Р., Чичасова Н.В. Хондроитина сульфат при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность с позиций доказательной медицины. РМЖ. 2016;22:1481–1488. [Imametdinova G.R., Chichasova N.V. Hondroitina sulfate in diseases of the musculoskeletal system: effectiveness and safety from the standpoint of evidence-based medicine. RMJ. 2016;22:1481–1488 (in Russ.)].
13. Ronca F., Palmieri L., Panicucci P., Ronca G. Antiinflammatory activity of chondroitin sulfate. Osteoarthritis Cartilage. 1998;May 6(Suppl A):14–21.
14. Bruyere O., Cooper C.C., Pelletier J.P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2014;44(3):253–263.
15. Bruyere O., Cooper C.C., Pelletier J.P. et al. A consensus statement on the the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Algorithm for the management of knee osteoarthritis — From evidence-based medicine to the real-life setting. Semin Arthritis Rheum. 2016;45(4):3–11.
16. Епифанов В.А. Остеохондроз позвоночника: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ; 2004. [Epifanov V.A. Spinal osteochondrosis: diagnosis, treatment, profilatika. M.: MEDPress-Inform; 2004 (in Russ.)].
17. Федоричев И.А. Гиалуроновая кислота. М.; 2011. [Fedorishchev I.A. Hyaluronic Acid. M.; 2011 (in Russ.)].
18. Henrotin Y., Raman R., Richette P. et al. Consensus statement in viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of OA. Semin Arthritis Rheum. 2015;45(2):140–149.
19. Yasui T., Acatsuca M., Tobet K. et al. The effect of hyaluronan on interleukin-1 alpha- induced prostaglandin E2 production in human OA sinovial cells. Agents Actions. 1992;37(1–2):155–156.
20. Campo G.M., Avenoso A., Campo S. et al. Chondroitin-4-sulfate inhibits NF-κB translocation and caspase activation in collagen-induced arthritis in mice. Osteoarthritis Cartilage. 2008;16(12):1474–1483.
21. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate: new functions from an old natural macromolecule. Inflammopharmacology. 2011;19(6):299–306.
22. Imada K., Oka H., Kawasaki D. et al. Antiarthritic action mechanisms of natural chondroitin sulfate in human articular chondrocytes and synovial fibroblasts. Biol Pharm Bull. 2010;33(3):410–414.
23. Вакуленко О.Ю., Жилыев Е.В. Остеоартроз: современные подходы к лечению. РМЖ. 2016;22:1494–1498. [Vakulenko O.Yu., Zhilyaev E.V. Osteoarthritis: modern approaches to treatment. RMJ. 2016;22:1494–1498 (in Russ.)].
24. Пилипович А.А. Остеоартроз: патогенетические и терапевтические аспекты. РМЖ. 2016;7:464–468. [Pilipovich A.A. Osteoarthritis: pathogenetic and therapeutic aspects. RMJ. 2016;7:464–468 (in Russ.)].
25. Олюнин Ю.А. Остеоартроз. Актуальные вопросы диагностики и лечения. РМЖ. 2012;7:385. [Olyunin Yu.A. Osteoarthritis. Current issues of diagnosis and treatment. RMJ. 2012;7:385 (in Russ.)].
26. Лапшина С.А., Мухина Р.Г., Мясоутова Л.И. Остеоартроз: современные проблемы терапии. РМЖ. 2016;2:95–101. [Lapshina S.A., Mukhina R.G., Myasoutova L.I. Osteoarthritis: current problems of therapy. RMJ. 2016;2:95–101 (in Russ.)].