

6-20-2019

## MODERN ASPECTS OF PATHOGENIC CORRECTION OF DEFORMATION OSTEARTROS

L.I. Alekseeva

*The Academy of medical sciences the Russian Federation, ndm2@mail.ru*

Follow this and additional works at: <https://uzjournals.edu.uz/pediatrics>

---

### Recommended Citation

Alekseeva, L.I. (2019) "MODERN ASPECTS OF PATHOGENIC CORRECTION OF DEFORMATION OSTEARTROS," *Central Asian Journal of Pediatrics*: Vol. 2 : Iss. 2 , Article 6.

Available at: <https://uzjournals.edu.uz/pediatrics/vol2/iss2/6>

This Article is brought to you for free and open access by 2030 Uzbekistan Research Online. It has been accepted for inclusion in Central Asian Journal of Pediatrics by an authorized editor of 2030 Uzbekistan Research Online. For more information, please contact [sh.erkinov@edu.uz](mailto:sh.erkinov@edu.uz).

---

## MODERN ASPECTS OF PATHOGENIC CORRECTION OF DEFORMATION OSTEARTROS

### Cover Page Footnote

The Academy of medical sciences the Russian Federation

УДК: 616.432-006.55-072.1-089 (575.1)

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕФОРМИРУЮЩЕГО ОСТЕОАРТРОЗА

Л.И. Алексеева,

Российская академия медицинских наук.

## ✓ Резюме

Среди причин нетрудоспособности остеоартроз (ОА) занимает ведущее место среди других терапевтических заболеваний. Остеоартроз имеет мультифакториальный патогенез со многими признанными факторами риска, такими как возраст, пол, наследственная предрасположенность, избыточный вес, механические и гормональные факторы.

Лечение ОА до сих пор остаётся сложной и нерешённой проблемой. Основная цель лечения ОА заключается в уменьшении боли, улучшении функциональной недостаточности суставов, ограничении прогрессирования заболевания и в конечном счёте улучшении качества жизни больных. Метод лечения у конкретного больного должен разрабатываться с учётом тяжести и распространённости суставного поражения, общего статуса больного и наличия сопутствующих заболеваний. Оно должно быть направлено на решение следующих задач: замедление прогрессирования, уменьшение боли и воспаления, снижение риска обострений и поражения новых суставов; улучшение качества жизни и предотвращение инвалидизации. В статье рассматриваются различные подходы лечения названной патологии.

Ключевые слова: остеоартроз, нетрудоспособность, наследственная предрасположенность, избыточный вес, механические и гормональные факторы, функциональная недостаточность суставов, боль, воспаления, инвалидизация.

## НОГИРОНЛИККА ОЛИБ КЕЛУВЧИ ОСТЕОАРТРОЗНИ ПАТОГЕНЕТИК ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИХАТЛАРИ

Л.И. Алексеева,

Россия тиббий фанлар академияси.

## ✓ Резюме

Меҳнатга яроқсизликнинг сабаблари ичида остеоартроз (ОА) терапевтик хасталиклар ўртасида етакчи ўрин эгаллайди. Остеоартроз кўп омилли патогенезга эга бўлиб, унинг ёш, жинс, ирсий мойиллик, вазн ортиқчилиги, механик ва гормонал омилларга боғлиқлиги эътироф этилган.

Ҳозирги вақтга қадар ОАни даволаш мураккаб ва ҳал қилинмаган муаммо бўлиб қолмоқда. Оғриқларни камайтириш, бўғимларнинг функционал етишмовчилигини яхшилаш, касалликнинг авж олишини чеклаш ва пировард натижада беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ОАни даволашнинг асосий мақсади ҳисобланади. Муайян беморни даволаш усули бўғимлар жароҳатланганлигининг оғирлик даражасига ва тарқалганлигига, беморнинг умумий аҳволига ва ёндош касалликларнинг мавжудлигига қараб белгиланиши керак. У куйидаги вазифаларни ҳал қилишга қаратилиши лозим: авж олишни секинлаштириш, оғриқлар ва яллиғланиш жараёнини камайтириш, қайталаниш ва янги бўғимларнинг жароҳатланишини камайтириш; ҳаёт сифатини яхшилаш ва ногиронликнинг олдини олиш. Ушбу мақолада мазкур касалликни даволашга турли ёндашувлар кўриб чиқилган.

Калит сўзлар: остеоартроз, меҳнатга яроқсизлик, ирсий мойиллик, ортиқча вазн, механик ва гормонал омиллар, бўғимлардаги функционал етишмовчилик, оғриқ, яллиғланиш, ногиронлик.

## MODERN ASPECTS OF PATHOGENIC CORRECTION OF DEFORMATION OSTEARTROS

L.I.Alekseeva,

The Academy of medical sciences the Russian Federation.

## ✓ Resume.

Among the invalidity reasons of osterotros (OA) takes a leading place among other therapeutic diseases. Osterotros has multifactorial pathogenetic with many recognized risk factors, such as age, sex, hereditary predisposition, excess weight, mechanical and hormonal factors.

Treatment OA remains till now a difficult and unresolved problem. The main objective of treatment OA consists in pain reduction, improvement of functional insufficiency of joints, restriction of progressing of disease and finally improvement of quality of life of patients. The method of treatment at the concrete patient should be developed with the account of weight and prevalence of articulate defeat, the general status of the patient and presence of accompanying diseases. It should be directed on the decision of following problems: progressing delay, pain and inflammation reduction, decrease in risk of aggravations and defeat of new joints; improvement of quality of life and prevention individualism. In article it is considered various approaches of treatment named pathologies.

Keywords: osteartroz, invalidity, hereditary predisposition, excess weight, mechanical and hormonal factors, functional insufficiency of joints, a pain, inflammations, disability.

Остеоартроз (ОА) — это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, которые имеют сходные биологические, морфологические, клинические проявления и исход, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь, хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, периапарткулярных мышц.

ОА широко распространён практически во всех популяциях. Рентгенографические признаки забо-

левания выявляются приблизительно у 50 % людей в возрасте 55 лет и у 80 % лиц старше 75 лет.

Среди причин нетрудоспособности ОА занимает ведущее место в США и других развитых странах. По современным представлениям, ОА возникает в результате взаимодействия множества генетических и средовых факторов. Соответственно этому ОА имеет мультифакториальный патогенез со многими признанными факторами риска, такими как возраст, пол, наследственная предрасположенность, избы-

точный вес, механические и гормональные факторы.

Суставной хрящ представляет собой специализированную ткань, состоящую из матрикса и погружённых в него хондроцитов, важнейшими функциями которой являются адаптация сустава к механической нагрузке и обеспечение движения в суставе. Двумя наиболее важными компонентами хрящевого матрикса являются макромолекулы коллагена различных (главным образом II) типов и протеогликана, обеспечивающих уникальные адаптационные свойства хряща. Хондроциты играют главную роль в физиологическом обмене хряща и в деградации матрикса при ОА, продуцируя не только протеогликаны и коллаген, но и энзимы, такие как металлопротеиназы, которые катализируют деградацию коллагена и протеогликанов. В норме эти процессы находятся в сбалансированном состоянии. Предполагается, что одним из патогенетических механизмов ОА является нарушение баланса между катаболическими и анаболическими процессами, в результате чего начинает преобладать деградация хряща. Отчасти это связано с патологией хондроцитов, т. е. нарушением их функциональной активности. Например, под действием интерлейкина-1 хондроциты увеличивают продукцию протеолитических ферментов, вызывающих деградацию коллагена и протеогликанов хряща. Синтез компонентов хряща, с другой стороны, по-видимому, зависит от количества факторов роста, включающих инсулиноподобный фактор роста-1 и трансформирующий фактор роста  $\beta$ . Возможно, что *in vivo* равновесие между цитокинами и факторами роста определяет соотношение синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса в хряще человека. Кроме того, при ОА хондроцитам свойственна гиперэкспрессия ЦОГ-2, индуцирующей синтез провоспалительных простагландинов и индуцируемой формы синтетазы оксида азота (фермента, регулирующего образование оксида азота, оказывающего токсическое действие на хрящ).

При прогрессировании ОА хрящ становится более рыхлым, появляются глубокие язвы, простирающиеся до кости, часто только в одной части сустава — области, несущей нагрузку.

В процессе развития ОА изменения затрагивают и субхондральную кость, которая подвергается склерозированию в участках, лишённых хряща, что сопровождается нарушением её микроархитектоники. В ряде гистологических исследований было обнаружено, что костномозговой канал кости инфильтрируется липидами, холестерином и фибрином. Продукты деградации хряща обладают антигенными свойствами и, попадая в синовиальную жидкость, провоцируют синовит. Синовиальное воспаление приводит к нарушению обменных процессов в синовиоцитах, в результате чего страдает образование эндогенных гиалуроновой кислоты (ГУК) и синовиальной жидкости. Следствием нарушения синтеза ГУК синовиоцитами является снижение её молекулярного веса. Помимо этого, медиаторы воспаления, продуцирующиеся в синовиальных клетках, способствуют повышению проницаемости сосудов и усиленной трансфузии плазмы в синовиальную жидкость, вследствие чего концентрация ГУК уменьшается. Вышеописанные процессы приводят к снижению вязкоэластических и лубрикантных свойств синовиальной жидкости и снижению её защитных свойств.

Выделяют две основные формы остеоартроза: первичный (идиопатический) и вторичный, возни-

кающий на фоне различных заболеваний. Развитие ОА проявляется выраженными болями и деформацией суставов, приводящими к нарушению их функций. Чаще всего в процесс вовлекаются нагрузочные суставы (коленные, тазобедренные), мелкие суставы кистей (дистальные и проксимальные межфаланговые суставы кистей, первый пястно-запястный сустав кисти) и позвоночник. Наиболее важное клиническое значение имеет поражение тазобедренных и коленных суставов, являющееся основной причиной снижения качества жизни и инвалидизации больных, страдающих остеоартрозом.

Лечение ОА до сих пор остаётся сложной и нерешённой проблемой. Основная цель лечения ОА заключается в уменьшении боли, улучшении функциональной недостаточности суставов, ограничении прогрессирования заболевания и в конечном счёте улучшении качества жизни больных. Метод лечения у конкретного больного должен разрабатываться с учётом тяжести и распространённости суставного поражения, общего статуса больного и наличия сопутствующих заболеваний. Оно должно быть направлено на решение следующих задач: замедление прогрессирования, уменьшение боли и воспаления, снижение риска обострений и поражения новых суставов; улучшение качества жизни и предотвращение инвалидизации.

В настоящее время принята классификация «противоартрозных» препаратов, которые подразделяются на две группы. Первую группу составляют препараты, модифицирующие симптомы болезни, быстрого (простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и замедленного действия (глюкозамин, хондроитин сульфаты, диацереин и др.). Вторую группу — препараты, модифицирующие структуру хряща. Для некоторых препаратов с замедленным действием получены доказательства их структурно-модифицирующего влияния на хрящ.

Симптоматическое лечение ОА направлено на уменьшение болевого синдрома и улучшение функции суставов. Для уменьшения боли используют: простые анальгетики (парацетамол), НПВП и симптоматические препараты медленного действия.

Весьма эффективными препаратами для симптоматической (а возможно, и патогенетической) терапии ОА являются естественные компоненты суставного хряща, такие как хондроитин сульфат и др. Применение этих препаратов особенно актуально в свете многочисленных данных о тяжёлых побочных эффектах, связанных с применением НПВП (поражение желудочно-кишечного тракта, кардиоваскулярные осложнения и др.), особенно у лиц пожилого и старческого возраста.

Особенно большой интерес представляет применение хондроитин сульфата (ХС), которое патогенетически хорошо обосновано, а эффективность доказана в серии контролируемых исследований (уровень доказательности А). ХС входит в состав большинства биологических тканей и присутствует преимущественно в экстрацеллюлярном матриксе. Наибольшее содержание ХС обнаружено в соединительной ткани, хряще, коже, стенках сосудов и костной ткани, а также связках и сухожилиях. ХС представляет собой гликозаминогликан, который играет важную роль в физиологии суставного хряща: благодаря высокой гидрофильности участвует в транспорте воды, а также аминокислот и липидов в аваскулярных участках суставного хряща, с ним связаны вязкоэластические

и механические свойства ткани. ХС представляет собой полисахаридную цепь, построенную из дисахаридов, образованных уроновыми кислотами (глюкуроновой, галактуроновой и идуононовой), N-ацетилгексозаминами и нейтральными сахарами. Данные полисахаридные цепи существуют в тканях только благодаря образованию ковалентных связей с белками. Формирование подобных связей приводит к образованию протеогликанов (Пг). Пг наряду с коллагеновыми фибриллами ответственны за основные свойства экстрацеллюлярного матрикса, объём которого составляет до 98 % всего объёма хрящевой ткани. Сочетание свойств Пг и коллагена обеспечивает растяжимость ткани и её устойчивость к компрессии.

В основе дегенеративных процессов в хряще лежит потеря Пг, а также нарушение процесса формирования Пг полноценных агрегатов и появление механических разрывов в коллагеновой сети. Дисбаланс синтеза различных классов Пг приводит к структурным изменениям в цепях ХС: увеличивается их длина, а также содержание эпитопов, распознаваемых специфическими моноклональными антителами [1].

ХС является гетерогенным классом полисахаридов. Это обусловлено главным образом наличием разного числа сульфатных групп, присоединяющихся в различных позициях, и различиями в молекулярном весе. Различие в числе и позиции сульфатных групп дисахаридов обуславливает разнообразие структуры и функции гликозаминогликанов. В зависимости от дисахаридных последовательностей выделяют несколько классов ХС: ХС типа А (хондроитин-4-сульфат), ХС типа С (хондроитин-6-сульфат) и ХС типа В, связанный с цепями дерматан сульфата, описаны ХС типа Д и Е.

Биодоступность препарата при пероральном приёме составляет 13 %, в фармакокинетических исследованиях было выявлено, что препарат хорошо адсорбируется и обнаруживается в высоких концентрациях в синовиальной жидкости [2, 3]. В исследованиях *in vitro* получены доказательства того, что ХС обладает противовоспалительной активностью и способен оказывать влияние на метаболизм хрящевой ткани. ХС и его фракции ингибируют хемотаксис клеток, уменьшают фагоцитоз и высвобождение лизоцима, а также защищают клеточные мембраны от воздействия кислородных радикалов. Было обнаружено, что ХС ингибирует активность лейкоцитарной эластазы и увеличивает содержание РНК в хондроцитах, что коррелирует с повышением синтеза Пг и коллагена [4]. Помимо этого, ХС ингибирует интерлейкин-1 стимулированный синтез простагландинов и коллагеназы, а также активность агреканазы [5,6,7].

ХС применяют в лечебной практике более 20 лет. К настоящему времени проведено более 20 контролируемых исследований эффективности ХС при ОА, в которых доказан симптоматический эффект ХС при ОА коленных, тазобедренных и суставов кистей.

В 1992 г. В. Mazieres с соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (РКИ), в которое было включено 120 пациентов с ОА коленных суставов. Использовалась интермиттирующая схема приёма ХС (три месяца приёма, два месяца наблюдения), доза препарата составила 1 г/сут. Эффективность лечения оценивалась по потребности больных в НПВП. По завершению трёх месяцев терапии пациенты из группы ХС испытывали значительно меньшую потребность в НПВП, причём эта тенденция сохранялась в течение последующего наблюдения. Также было отмечено достоверное

снижение интенсивности боли в коленных суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), уменьшение функционального индекса Лекена и улучшение оценки общего состояния здоровья пациентов. Переносимость препарата была хорошей, и все больные закончили исследование [8].

Симптом-модифицирующие свойства ХС были подтверждены в другом РКИ L. Bucsi и G. Poor (1998). Авторы провели сравнение эффективности ХС в дозе 800 мг/сут (40 больных) с плацебо (40 больных), длительность терапии составила 6 месяцев. В исследование вошли пациенты с 1–3 рентгенологической стадией гонартроза по Келлгрену. Клинические симптомы оценивались в начале, через 1, 3 и 6 месяцев терапии. У больных, получавших ХС, отмечено достоверное улучшение по индексу Лекена, по выраженности боли по ВАШ и времени прохождения 20 метров. Потребность в приёме парацетамола была ниже в группе больных, принимавших ХС, но различия не были достоверными [9].

Аналогичные результаты получены в исследовании Р. Mogreale с соавт., которые оценили эффективность ХС у 146 пациентов с гонартрозом. Из них 74 больных получили ХС в дозе 1200 мг/сут в течение трёх месяцев, наблюдение составило также три месяца; 72 больных принимали диклофенак 150 мг/сут. В группе диклофенака отмечено уменьшение боли в коленных суставах к 10-му дню терапии и возобновление её спустя небольшой промежуток времени после окончания приёма препарата. В группе ХС симптоматический эффект отмечен через месяц терапии и сохранялся в течение трёх месяцев после её окончания. Выявлено снижение индекса Лекена на 78 % через три месяца лечения, а через три месяца наблюдения он оставался на 64,4 % ниже первоначального значения. В группе диклофенака снижение индекса составило 62,6 %, а через три месяца после прекращения приёма диклофенака – только 29,7 %. Таким образом, в этом исследовании была продемонстрирована более высокая эффективность ХС, а также выраженный эффект последствия препарата по сравнению с традиционной терапией НПВП [10].

Способность ХС контролировать течение ОА продемонстрирована в ходе одногодичного РКИ, которое включало 42 больных с симптоматическим ОА коленных суставов обоих полов в возрасте 35–78 лет [11]. Для оценки ширины суставной щели коленного сустава использовался компьютеризированный анализ. Группа ХС принимала препарат в дозе 800 мг/сут. Помимо клинической оценки ОА (выраженность боли и функциональная недостаточность), проводилась оценка ширины суставной щели в медиальном отделе тиббио-фemorального сустава, а также уровень биохимических маркеров костного и хрящевого метаболизма. Исследование подтвердило, что ХС вызывает достоверное уменьшение болевого синдрома и функциональной недостаточности. Через год в группе ХС не наблюдалось изменения ширины суставной щели, в то время как в группе плацебо отмечено заметное её сужение. Отмечалась стабилизация костного и хрящевого обмена на фоне приёма ХС. И хотя исследование было пилотным и включало небольшое число больных, авторам удалось показать, что ХС способен не только влиять на симптомы ОА, но и оказывать структурно-модифицирующее действие, т. е. стабилизировать ширину суставной щели в тиббио-фemorальном суставе.

В другой работе, после года лечения 100 пациентов с остеоартрозом коленных суставов в виде двух, трёхмесячных курсов ХС 800 мг/сут, отмечено

снижение индекса Лекена на 36 % против 23 % в группе плацебо. Подобное соотношение получено и по другим вторичным показателям. В группе ХС не отмечено рентгенологических признаков сужения суставной щели, в то время как в группе плацебо сужение было значительным. Таким образом, получены доказательства того, что ХС уменьшает боль и улучшает функцию коленного сустава. Замедление рентгенологического прогрессирования сужения суставной щели при использовании ХС расценено как дополнительное доказательство в пользу его структурно-модифицирующих свойств [12].

Мета-анализ 7 исследований, включавших 372 пациента с ОА коленных суставов, лечённых ХС в дозе 800–1600 мг/сут в течение 6 месяцев и более, показал достоверное уменьшение боли и функционального индекса Лекена по сравнению с плацебо [13]. Другой мета-анализ 15 рандомизированных контролируемых исследований за период с 1966 по 1999 г. (404 больных ОА с преимущественным поражением коленных и тазобедренных суставов) свидетельствует о влиянии препарата (по сравнению с плацебо) на болевой синдром, функциональный индекс Лекена, потребности в НПВП и анальгетиках [14].

В 1998 г. опубликованы результаты проспективного РКИ ХС у больных ОА суставов кистей. В исследование вошли 119 больных, 34 больных принимали ХС 1200 мг/сут, 85 – плацебо. Длительность терапии составила три года, в течение которых ежегодно проводилась рентгенография кистей. В группе ХС за трёхлетний период выявлено достоверное уменьшение числа новых эрозий в суставах кистей [15]. Эти данные были подтверждены исследованиями G. Rovetta с соавт. на основании лечения 24 больных ХС в дозе 800 мг/сут в течение двух лет [16].

Дальнейшие исследования ХС были направлены на изучение структурно-модифицирующих свойств препарата при ОА коленных суставов. Исследование, проведённое В.А. Michel с соавт., было первым, в котором использовалась структурная «конечная точка» (динамика изменения ширины суставной щели) в качестве главного критерия оценки действия ХС. Было показано, что терапия ХС в дозе 800 мг/сут в течение двух лет оказывала статистически достоверное стабилизирующее влияние на ширину суставной щели у больных гонартрозом [17]. В 2006 г. на сессии EULAR A. Kahan с соавт. доложили результаты исследования STOPP, согласующиеся с результатами предыдущей работы. На основании анализа результатов лечения ХС в течение двух лет 622 больных гонартрозом было показано замедление прогрессирования заболевания у пациентов, лечённых ХС, по сравнению с группой плацебо. Данные двух последних мета-анализов РКИ, проведённых за период с 1992 по 2005 г., подтверждают симптом-модифицирующие свойства ХС. G. Vanom с соавт. проанализированы результаты 7 РКИ применения ХС при ОА тазобедренных и коленных суставов. Отмечено достоверное уменьшение интенсивности боли в суставах и индекса Лекена [18]. D. Uebelhart с соавт. [19] на основании 6 РКИ, в которых оценивались структурные изменения как первичные и вторичные «конечные точки», не удалось привести чётких доказательств наличия у ХС структурно-модифицирующих свойств, но результаты его применения при ОА коленных суставов и суставов кистей дают много фактов в поддержку этой гипотезы. Как известно, ХС является не токсичной субстанцией, поскольку это природный компонент, входящий в состав соединительной ткани человека и животных.

Результаты многочисленных проведённых исследований свидетельствуют о прекрасной переносимости препарата. Более того, длительное использование ХС в некоторых европейских странах (во Франции – с 1969 г., в Швейцарии – с 1982, в Италии – с 1990-го) не выявило развития каких-либо токсических реакций. Наиболее популярным препаратом ХС, применяемым для лечения ОА в России, является препарат ХС (Структурм) (Пьер Фабр Медикамент), который представляет собой ХС птичьего происхождения (Х4С и Х6С) с молекулярной массой около 20 kDA. Крупное многоцентровое (9 центров) открытое рандомизированное 6-месячное исследование эффективности и безопасности ХС было проведено в России. В исследовании было включено 555 пациентов с ОА коленного или тазобедренного суставов 1–3 стадий. В основную группу вошли 192 пациента, в контрольную – 363. На фоне лечения отмечено достоверное снижение индекса Лекена (в два раза при гонартрозе и в 2,5 раза при коксартрозе,  $p < 0,05$ ), боли в покое (в 3,8 раз при гонартрозе и в 3 раза при коксартрозе,  $p < 0,05$ ), боли при ходьбе ( $p < 0,05$ ) и потребности в НПВП (в 5,7 раз при гонартрозе и в 4,6 раз при коксартрозе). В целом, клиническое улучшение отмечено у 90,2 % пациентов. После завершения исследования лечебный эффект сохранялся в течение 4,1 месяца при коксартрозе и 4,6 месяца при гонартрозе. Анализ динамики ОА за год после окончания лечения ХС показал, что терапия в течение даже относительно короткого периода времени способствовала в дальнейшем снижению частоты обострений заболевания, а следовательно, госпитализаций и обращений больных в поликлиники, что безусловно имеет важное значение с точки зрения улучшения качества жизни больных ОА [20].

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о статистически достоверном уменьшении болевого синдрома у больных ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей на фоне терапии ХС по сравнению с плацебо. При ОА коленных суставов отмечено улучшение функционального индекса Лекена и уменьшение суточной потребности в НПВП и анальгетиках. Кроме того, эффект после отмены ХС сохраняется в среднем в течение трёх месяцев в отношении болевого синдрома и функции суставов. Приведённые данные доказывают эффективность ХС при ОА, на основании чего он внесён в рекомендации EULAR по лечению ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Hardingham T.E., Fosang A.J., Dubhia J. The structure, function and turnover of aggrecan, the large aggregating proteoglycan from cartilage // *Aur J Clin Chem Clin Biochem*, 1994, 32:249–257.
2. Conte A., De Bernardi M., Palmieri L. et al. Metabolic fate of exogenous chondroitin-sulfate in man. *Arzeim-Forch // Drug Res*, 1991, 41:768–72.
3. Palmieri L., Conte A., Giovannini L. et al. Metabolic fate of exogenous chondroitin-sulfate in the experimental animal // *Arzeim-Forch/Drug Res*, 1990, 40:319–23.
4. Baici A., Bradamante P. Interaction between human leukocyte elastase and chondroitin sulfate // *Chem. Biol. Interaction*, 1984, 51:1–11.
5. Lippiello L., Grande D. In vitro chondroprotection of glucosamine and chondroitin sulfate in a rabbit model of a OA and demonstration of metabolic synergy on chondrocyte in vitro // *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59 (Suppl 1):266.
6. Yaron I., Shirasi R., Judovich R., Yaron M. Chondroitin sulfate

- inhibits prostaglandin E2 production in synovial cell cultures and reverses IL-1 inhibition of cartilage synthesis // *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59 (Suppl 1):265.
7. Ronca F., Palmieri L. et al. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate // *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (suppl A): 14–21.
  8. Mazieres B., Loyau G., Menkes C.J., et al. Chondroitin sulfate for the treatment of coxarthrosis and gonarthrosis: A prospective, multicenter, placebo-controlled, double-blind trial with five months follow-up // *Rev. Rhum. Mal. Osteoarthric.*, 1992, 59: 466–472.
  9. Bucsi L., Poor G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis & Cartilage* 1998, 6:31–36.
  10. Morreale P., Manopulo R., Galati M., et al. Comparison between the anti-inflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis // *J. Rheumatol.* 1996, 23: 1358–1391.
  11. Uebelhart D., Thonar E., Delmas P., et al. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 1998, 6 (suppl A): 39–46.
  12. Uebelhart D., Malaise M., 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 Apr, 12(4):269–276.
  13. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*, 1999, 7, Suppl A, abstr 130.
  14. McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P., Felson D.T. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis // *JAMA*. 2000 Mar 15;283(11):1469–75.
  15. Verbruggen, G., Goemaere, S., and Veys, E.M. Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA // *Osteoarthritis Cartilage*, 1998, 6(Suppl A): 37–38.
  16. Rovetta G., Monteforte P., Molfetta G., Balestra G. A two-years study of chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hand: behavior of erosions, osteophytes, pain and hand dysfunction. *Drug Exp Clin Res*, 2004, 30(1):11–16.
  17. Michel B.A., Stucki G., Frey D., et al. Chondroitin 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: A randomized, controlled trial // *Arthritis Rheum.*, 2005, 52 (3): 779–786.
  18. Bana G., Jamard B., Verrouil E., Mazieres B. Chondroitin sulfate in the management of hip and knee OA: an overview // *Adv. Pharmacol.*, 2006, 53:507–522.
  19. Uebelhart D., Knols R., de Bruin E.D., Verbruggen G. Chondroitin sulfate as a structure-modifying agent // *Adv. Pharmacol.*, 2006, 53:475–488.
  20. Алексеева Л.И., Архангельская Г.С., Давыдова А.Ф., Кармильцева Е.А., Коган К.М., Мазуров В.И., Ребров А.П., Рябицева О.Ф., Шемеровская Т.Г., Якушин С.С. Отдалённые результаты применения Структума... (по материалам многоцентрового исследования) // *Терапевтический архив*. 2003. № 75. С. 82–86.