

УДК 611.72: 616-092.19: 616.7

СТРУКТУРНАЯ ЕДИНИЦА «СИНОВИАЛЬНЫЙ СУСТАВ» И ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА И ДРУГИХ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИНОВИАЛЬНОГО СУСТАВА

Федоров В.Г.

*ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Ижевск, e-mail: doctorfvg@ya.ru*

В статье говорится о необходимости выделения «структурной единицы синовиальный сустав» и с этой позиции обосновывается патогенетическая терапия дегенеративных заболеваний суставного хряща.

Ключевые слова: синовиальный сустав, остеоартроз, патогенетическое лечение ДОА

THE TERM OF STRUCTURAL UNIT «SYNOVIAL JOINT». THE MAIN PRINCIPLES OF THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS AND OTHER DEGENERATIVE DISEASES OF SYNOVIAL JOINTS

Fedorov V.G.

State medical academy, Izhevsk, e-mail: doctorfvg@ya.ru

The article shows the need of using of the term of structural unit «synovial joint». From this point is justified pathogenetic therapy of degenerative diseases of the articular cartilage.

Keywords: synovial joint, osteoarthritis, pathogenetic treatment DOA

В теле человека насчитывается около 206 костей, которые образуют около 360 соединений. Все соединения костей делятся на 2 группы:

1. Непрерывные соединения – синартрозы.

2. Прерывные соединения – диартрозы.

По характеру соединения (подвижности) суставы обычно разделяют на три группы:

1) синдесмозы (волокнистые, фиброзные) – относительно неподвижные (например, швы черепа, межкостная мембрана между лучевой и локтевой или между большеберцовой и малоберцовой костями);

2) хрящевые – слегка подвижные (грудинно-реберные, межпозвонковые диски, лобковый симфиз);

3) синовиальные – двигающиеся свободно (локтевой, бедренный).

Сустав синовиальный (synovial joint) – непрерывное соединение костей, в котором осуществляются свободные движения. Суставные концы покрыты тонким слоем гиалинового хряща, а сами кости соединены между собой связкой (капсулой (capsule)). Внутренний слой суставной капсулы образован тонкой синовиальной мембраной, которая вырабатывает синовиальную жидкость [2].

В данном определении нет указаний на участие мышц в формировании сустава, нет упоминаний о значении для сустава сосудов и нервов, и, в первую очередь, вегетативной нервной системы. Неясно их

взаимоотношение и связь в формировании патологической цепочки возникновения деформирующего артроза (ДОА) и других дегенеративных заболеваний синовиального сустава.

Таким образом, назрела необходимость в формировании понятия «структурная единица синовиальный сустав». Выделение такой единицы основано на объективных факторах и напрямую связано с учением физиолога П.К. Анохина о функциональных системах [24].

По нашему мнению, термин «структурная единица синовиальный сустав» – это анатомический комплекс, состоящий из покрытых гиалиновым хрящом суставных концов костей, соединенных между собой связками, а также капсулы, покрытой изнутри синовиальной оболочкой, которая продуцирует синовиальную жидкость, участвующую в метаболизме хряща. Регуляция дебита синовиальной жидкости осуществляется движением в суставе за счет окружающих сустав мышц в результате сосудисто – нервного регулирования.

В 20 веке сформулировано следующее определение артроза: дегенеративно-дистрофическое поражение суставов различной этиологии, в основе которого лежит поражение хряща с последующим вовлечением в процесс субхондральной ткани с вторичными костными изменениями эпифизов в виде краевых разрастаний, кистовидных разрежений, приводящее к деформации сустава. Ведущим клиническим

симптомом ДОА является боль, появляющаяся при первых признаках дегенерации хряща. Постоянная боль нарушает качество жизни, ограничивает повседневную и профессиональную деятельность.

Учение о дегенеративных, как их называли до 40-х годов, или дистрофических, как их называют в настоящее время, поражениях суставов разрабатывается с начала XX века. В отечественной медицине наиболее полно систематизировали все достижения в этой области и внесли существенный вклад в разработку учения о рентгенодиагностике дистрофических поражений суставов Д.Г. Рохлин (1936, 1939—1941) и Н.С. Косинская (1961) [10].

Для начала деформирующего артроза характерна дистрофия суставных хрящей. В результате «суставные хрящи утрачивают свои эластические буферные свойства, уплотняются, замещаются грубоволокнистым хрящом, истончаются, в них появляются трещины, поверхность их вместо гладкой и блестящей становится неровной и тусклой» [7]. Местами хрящевой покров исчезает, вследствие чего сочленяющиеся кости при движениях трутся друг о друга [6; 7; 10].

С биохимической и гистологической точек зрения, уменьшение эластичности и прочности суставного хряща связаны с нарушением его метаболизма и последующей деградацией экстрацеллюлярного матрикса хряща. Нарушение метаболизма обусловлено дисбалансом между катаболическими и анаболическими процессами, в результате которого активизируются патологические адаптивные реакции с повреждением субхондральной кости и вовлечением в патологический процесс всех элементов структурной единицы «синовиальный сустав». Это гиалиновый хрящ, капсула и синовиальная оболочка, синовиальная жидкость, связки и мышцы, артерии и вены, нервные рецепторы, окружающие сустав [8].

Установлено, что в основе нарушения метаболизма хряща лежат количественные и качественные изменения протеогликанов (белково-полисахаридных комплексов) основного вещества хряща, обеспечивающих стабильность структуры коллагеновой сети.

Протеогликаны – это высокомолекулярные соединения, состоящие из белка с высокой степенью гликозилирования, углеводные остатки которых представляют собой длинные неразветвленные полисахаридные цепи – гликозаминогликаны (ГАГ). Гликозаминогликаны подразделяются на семь

основных типов, но применительно к изучаемой теме они делятся на две группы: сульфатированные (хондроитин-4-сульфат, кератансульфат) и несulfатированные (гиалуровная кислота и хондроитин). Совместно с коллагеном ГАГ обеспечивают устойчивость хряща к внешним воздействиям [35; 37; 42; 44; 45].

При ДОА синтез ГАГ хондроцитами снижается, одновременно при этом активизируется выработка цитокинов (интерлейкин 1 β , фактор некроза опухоли – α) и ферментов воспаления (металлопротеиназа, циклооксигеназы – 2).

Содержание протеогликанов в артрозном хряще уменьшается, главным образом, за счет хондроитина сульфата. Одновременно с этим наступает уменьшение молекулы протеогликанов [3; 28; 39]. Вместо крупномолекулярных агрегатов протеогликанов они находятся в артрозном хряще в виде мелких мономеров, которые могут легко уходить из матрикса хряща. Одновременно с этим в ранней стадии ДОА увеличивается содержание воды в хряще, который набухает и разволокняется [27; 29; 31; 33].

Травматологи-ортопеды до настоящего времени используют клинко-рентгенологическую классификацию деформирующего артроза Косинской Н.С. (1963 г.), выделившей 3 стадии ДОА. Терапевты же с конца 20 века пользуются рентгенологической классификацией D. Kellgren [11; 36; 43].

При 1-й стадии ДОА организм на уровне органной саморегуляции в структурной единице «синовиальный сустав» с целью предотвращения разрушения суставных хрящей пытается уменьшить давление на квадратный сантиметр поверхности за счет увеличения площади сочленяющихся костей. Происходит образование дополнительных краевых костных разрастаний, увеличивающих площадь суставных поверхностей. Амортизационные свойства хряща уменьшаются, а давление на субхондральную кость увеличивается, происходит костно-склеротическая перестройка наиболее нагруженных участков костей. Таким образом, появляются признаки 1-й стадии ДОА, характеризующие функциональную несостоятельность суставных хрящей.

Краевые костные разрастания вначале образуются в области суставной впадины, а в дальнейшем деформируется и суставная головка.

При 2-й стадии ДОА выраженность костных изменений зависит от степени дегенерации хряща.

Увеличение суставных поверхностей за счет краевых костных разрастаний ведет к их деформации и появлению болевого синдрома вследствие травмирующего действия краевых разрастаний на мягкотканые образования сустава и в первую очередь, на синовиальную оболочку. Это вызывает возникновение синовита (выпота) и рефлекторное сокращение мышц, стремящихся ограничить подвижность в суставе с целью уменьшения боли. Нарастающее ограничение подвижности в суставе приводит к ухудшению венозного кровотока, т.к. движение крови по венам осуществляется за счет работы окружающих вены мышц. Вены по своей сути являются «канализацией» конечности. При ухудшении кровотока происходит ограничение питания хряща, усиление местного ацидоза, вызывающего дополнительный спазм сосудов и мышц, а также нарушение функции рецепторов вегетативной нервной системы. Спазм мышц приводит к усилению давления на хрящи, усугубляя дегенерацию хряща, вплоть до его полного исчезновения, а вегетативная дисфункция нарушает системную саморегуляцию.

При ДОО 3-й стадии, несмотря на соприкосновение оголенных от хряща участков костей, костного анкилоза никогда не бывает, всегда сохраняются хотя бы минимальные качательные движения – формируется защитная реакция организма в виде фиброзного анкилоза.

Таким образом, патогенез деформирующего артроза всегда одинаков: повреждение суставных хрящей ведет к снижению их функциональных возможностей и приводит к компенсаторной перестройке формы и функции в структурной единице «синовиальный сустав».

На основании обобщения имеющихся в настоящее время данных напрашивается вывод: ДОО – полиэтиологичное заболевание, обусловленное различными экзогенными и эндогенными факторами, провоцирующими функциональную несостоятельность сустава, в результате которой повышенная или даже обычная нагрузка оказывается для данного сустава чрезмерной. Это вызывает преждевременную дистрофию суставных хрящей и приводит к деформирующему артрозу. Такими причинами могут быть: любая травма, сопровождающаяся повреждением суставного хряща, воспалительные процессы, дисплазия суставных поверхностей, гемартрозы, аутоиммунные процессы, и т.д. [7].

Воспаление – это типовой патологический процесс, развивающийся в васкуляризованных органах и тканях в ответ на любое местное повреждение и проявляющийся в виде поэтапных изменений микроциркуляторного русла, крови и стромы органа или ткани, направленных на локализацию, разведение, изоляцию и устранение агента, вызвавшего повреждение, и на восстановление поврежденной ткани.

Фазы воспаления:

1. Альтерация – повреждение хряща (прямая травма, поврежденным мениском, за счет аутоиммунного процесса).

2. Экссудация (расстройство микроциркуляции с экссудацией и эмиграцией) – закономерный процесс, в частности, развитие синовита как защитной реакции, попытки организма расширить суставную щель, снять давление на хрящи.

3. Пролиферация – попытка восстановить хрящ, формирование рубцов, спаек.

Все фазы развиваются параллельно, и при отсутствии патогенетически обоснованной терапии замыкается порочный круг, происходит прогрессирование болезни [18].

Есть ли активные меры по предупреждению развития ДОО у конкретного пациента в первой фазе воспаления – альтерации? Рассмотрим механизм формирования боли.

Ведущим клиническим симптомом ДОО (дегенерации хряща) является боль. Ноцицепторы – это нейроны, которые реагируют на повреждающие химические, термические или механические раздражения. Термин применим для периферических и центральных нейронов. Если рецептор расположен на периферии, то этот термин чаще ассоциируется с тонкими миелинизированными (Δ -дельта) и немиелинизированными (С) волокнами первичных афферентных нейронов.

Первичная (быстрая, острая/колющая) боль передается Δ -волоконками, вторичная (медленная, тупая/жгучая) боль возникает при активации С-волокон, которые передают импульсы намного медленнее, чем и объясняется разница во времени. Ноцицептивная информация в головной мозг поступает по спиноталамическому и спинореткулярному трактам.

Прерывание ирритативных процессов из очага в ЦНС возможно за счет блокирования их ненаркотическими анальгетиками, которые оказывают центральное и периферическое воздействие.

Центральное влияние: проникают через гематоэнцефалический барьер и на-

рушают проведение болевых импульсов на уровне таламуса (восходящие пути); ингибируют синтез простагландина-E2 и простагландина-F2-альфа.

Периферическое влияние: блокируют взаимодействие аллогенной (*аллогены – биологически активные вещества, стимулирующие и поддерживающие болевую импульсацию из области раздражения*) субстанции (брадикинина) с периферическими ноцицепторами. Снижая отек, они уменьшают механическое раздражение рецепторов и на периферическом уровне ингибируют синтез простагландинов E2 и F2-альфа, повышая болевой порог [1; 5; 13; 19; 25; 26].

Таким образом, анальгетики ингибируют синтез простагландинов в ЦНС и на периферии.

Простагландины (ПГ) – группа липидных физиологически активных веществ, образующихся в организме ферментативным путём из некоторых незаменимых жирных кислот и являющихся медиаторами с выраженным физиологическим эффектом. Свойства простагландинов:

- важнейший физиологический эффект – способность вызывать сокращение гладких мышц;

- ПГ группы А и Е понижают, а группы F – повышают артериальное давление;

- интенсифицируют коронарный и почечный кровотоки;

- подавляют секреторную функцию желудка;

- влияют на железы внутренней секреции, водно-солевой обмен (изменяют соотношение ионов Na⁺ и K⁺);

- влияют на систему свёртывания крови (снижают способность тромбоцитов к агрегации) и др.

Простагландины находятся практически во всех тканях и органах, синтезируются из незаменимых жирных кислот. В настоящее время считается, что простагландины воспаления образуются из арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути (при участии фермента ЦОГ-2 синтезирует тромбоксаны, простаглицлин и простагландины D, E и F).

При детальном исследовании циклооксигеназы (ЦОГ) было установлено, что данный фермент имеется в двух изомерах: ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

ЦОГ-1 постоянно присутствует в большинстве тканей (хотя и в различном количестве), относится к категории «конститутивных» («структурных») ферментов, регулирующих физиологические эффекты ПГ.

ЦОГ-1 отвечает за выработку простагландинов, участвующих в защите слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, регуляции функций тромбоцитов и почечного кровотока

Если ЦОГ-1 ингибируется неселективными НПВП, то это порождает многие побочные эффекты: бронхоспазм, улцерогенез, боль в ушах, задержку воды в организме.

ЦОГ-2 является индуцибельной, т.е. включается при определённых ситуациях, например при воспалении.

ЦОГ-2 в норме в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень существенно увеличивается на фоне развития воспаления, и она участвует в синтезе простагландинов при воспалении (провоспалительные ПГ).

ЦОГ-2 экспрессируется макрофагами, синовиоцитами, фибробластами, гладкой сосудистой мускулатурой, хондроцитами и эндотелиальными клетками после индуцирования их цитокинами или факторами роста.

Ингибция ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, а ингибция ЦОГ-1 ведет к развитию побочных реакций. Поэтому эффективность и токсичность «стандартных» НПВП связывают с их низкой селективностью, т.е. способностью в одинаковой степени подавлять активность обеих изоформ ЦОГ [14; 15; 16; 17; 23; 34].

Таким образом, включая НПВП в лечение ДОО, мы подавляем активность ЦОГ-2, следовательно, снижаем уровень простагландинов воспаления и приостанавливаем дегенерацию хряща и прогрессирование ДОО, проводя тем самым патогенетически обоснованное мероприятие.

Некоторые НПВП снимают боль и воспаление суставного хряща, однако при этом грубо нарушаются обменные процессы внутри сустава, и в конечном итоге происходит разрушение суставного хряща.

Проведенные специальные исследования, посвященные влиянию НПВП на процессы биосинтеза в хрящевой ткани, показали, что все препараты можно разделить на три группы [9; 32]:

- I – подавляющие воспаление и усиливающие дегенерацию хрящевой ткани;

- II – подавляющие воспаление и нейтральные к хрящевой ткани;

- III – подавляющие воспаление и способствующие нормализации обменных процессов в хрящевой ткани.

При ДОА деградация суставного хряща ухудшает функцию сустава и, как следствие, качество жизни. Протеолитическая деградация внеклеточного матрикса играет важную роль в эрозии хряща. Из всех протеиназ, расщепляющих хрящ, матриксные металлопротеиназы (ММП), которые у пациентов с ОА аномально высокие [30; 38; 40; 41], представляют особый интерес.

В последние годы в арсенал практических врачей вошла большая группа хондропротекторов. Это химические вещества, способствующие защите и восстановлению суставного хряща, препараты медленного действия, имеющие структурно – модифицирующий эффект (хондроитин сульфат, глюкозамина сульфат, препараты гиалуроновой кислоты).

Последние публикации говорят о малоэффективности хондроитина сульфата. Считается, что только глюкозамин обладает структурно – модифицирующим действием на суставной хрящ. Однако доказано что, хондроитин стимулирует синтез гиалуроновой кислоты и препятствует ее разрушению, т.е. обладает хондропротективным действием [4; 20].

В итоге, хондроитин сульфат:

1. Активирует анаболические процессы (снижает количество протеогликанов, коллагена).

2. Подавляет катаболические процессы (ММП 3,9,13; катепсина В; лейкоцитарной эластазы, синтеза ПГ фибробластами).

3. Увеличивает концентрацию гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости.

4. Улучшает микроциркуляцию в субхондральной кости и синовиальной ткани.

5. Подавляет апоптоз хондроцитов (ингибция индуцируемой нуклеотидной транслокации NFκB).

6. Обладает противовоспалительной активностью (уменьшает протеолитическую активность хемотаксиса, фагоцитоза, антиген-индуцированной продукции IgG1 и IgE (только ХС), MMP, NO [4]).

Еще один вопрос, который практическим врачам, занимающимся проблемами лечения ДОА, необходимо разрешить в плане консервативного лечения. Это введение гормонов внутрисуставное или паратрикулярное.

В 1950 г. Эдуарду Кендаллу совместно с Филиппом Хенчем и Тадеушем Рейхштейном была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине за «открытия, касающиеся гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов».

С того времени и начинается история применения глюкокортикостероидов.

Основные действия этих препаратов:

1. Противовоспалительный эффект (уменьшают количество тучных клеток, вырабатывающих гиалуроновую кислоту; ингибируют синтез простагландинов на уровне арахидоновой кислоты).

2. Иммунодепрессивный эффект (тормозят высвобождение цитокинов и снижают образования антител).

3. Противоаллергический эффект (снижают синтез и секрецию медиаторов аллергии, уменьшают возможность образования рубцовой ткани) [22].

В статье Котельникова Г.П. и др., 2006 г. [12], посвященной способу формирования экспериментального ДОА, приведен пример моделирования ДОА на 82 суставах кроликов, которые были разбиты на три группы.

В первой группе через парателлярный разрез (22 сустава) хрящ был обработан тампоном 5% азотнокислого серебра (способ Беллендера Э.Н. и Наконечного Г.Д.). Полость сустава ушивалась наглухо.

Во второй группе (27 суставов) модель артроза строили по разработке РНИИТО им. Р.Р. Вредена путем введения под надколенник 0,5 мл 10% взвеси талька.

В третьей группе (33 сустава) применен способ моделирования ДОА посредством введения дексаметазона. «По нашему мнению, гормональный лекарственный препарат (дексаметазон) ведет к разрушению коллагеновой сети хряща. Введенный затем тальк служит абразивом и разрушает поверхности хряща» [12; 22]. Пунктировали коленный сустав, вводили 2 мг дексаметазона, а через сутки вводили 0,3 мг талька в 1 мл физиологического раствора.

Во всех группах через 2 мес. выявлен ДОА. В первой группе развился артроз 3–4 стадии, во второй группе – артроз 3 ст., в третьей группе – 1–2 стадии.

Следовательно, каждый врач, занимающийся лечением дегенеративных заболеваний синовиального сустава, должен решать сам: вводить ГКС или не вводить!

Таким образом, обязательными основными признаками дегенерацией суставного хряща являются:

1) изменения протеогликанов (глюкозаминогликанов, хондроитин сульфата, гиалуроновой кислоты), являющихся основным веществом хряща, набухание и разволокнение хряща;

2) появление простагландинов, цитокинов (интерлейкин 1β, фактор некроза опу-

холи – α) и ферментов воспаления (металлопротеиназа, ЦОГ-2);

- 3) сужение суставной щели;
- 4) субхондральный остеосклероз;
- 5) краевые костные разрастания;
- 6) ирритация патологической импульсации с ноцицепторов в ЦНС как по анимальной нервной системе, так и по вегетативной;
- 7) болевой мышечный спазм, приводящий к контрактуре сустава;
- 8) склерозирование соединительнотканых образований, окружающих сустав, усиливающее контрактуру;
- 9) нарушение венозного микроциркулирования, которое усиливает ирритацию патологической импульсации с ноцицепторов в ЦНС.

Исходя из тезиса, что при дегенерации хряща (артрозе) происходит нарушение в структурной единице «синовиальный сустав», патогенетически обоснованное лечение возможно только с учетом всех звеньев, вовлеченных в патологический процесс.

Точка бифуркации (невозврата), т.е. та стадия, при которой уже нельзя восстановить суставной хрящ, в патологическом процессе возникает в тот момент, когда нарушается (еще объективно не проявляясь) вегетативная иннервация структурной единицы «синовиальный сустав». Значительное прогрессирование клинических проявлений ДОО происходит при нарушении оси конечности, т.е. с появлением деформации, тогда уже эффективное лечение возможно только оперативным путем.

Таким образом, как при оперативном, так и при консервативном способе патогенетически обоснованным является следующий комплекс лечения ДОО и других дегенеративных заболеваний хрящевой ткани сустава: использование разгрузки сустава (костыли, при травме скелетное вытяжение, иммобилизация сустава), лечебной гимнастики, массажа, мануальной терапии, применение НПВП, ГКС, хондропротекторов, препаратов, улучшающих микроциркуляцию и влияющих на периферическую нервную систему.

Необходимо добавить, что длительные профессиональные перегрузки также приводят к дегенерации хряща, особенно, если сустав анатомически не соответствует выбранной профессии: например, небольшая дисплазия тазобедренного сустава у бухгалтера не сформирует патологическую цепочку; это же заболевание у сталевара или профессионального футболиста приведет к развитию коксартроза. Следо-

вательно, на указанные звенья патогенеза можно влиять и своевременной профессиональной ориентацией.

Список литературы

1. Алексеев В.В. Основные принципы лечения болевых синдромов // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 5. – С. 250–253.
2. Анатомия человека / под ред. М.Г. Привеса // М., 1974. – С. 64–68; ЭСМТ, 1984. – Т. 3. – С. 117, 161.
3. Астапенко М.Г. Итоги длительного изучения механизма дегенерации суставного хряща при первичном деформирующем остеоартрозе / М.Г. Астапенко, Т.Н. Копьева, Н.М. Фильчагин и др. // Терапевтический архив. – 1982. – № 6. – С. 115–118.
4. Бадюкин В.В. Препараты хондроитина сульфата в терапии остеоартроза // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 21.
5. Бушнев С.Н., Кадыков А.С., Пирадов М.А. Миофасциальный синдром: от теории к практике // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 22.
6. Дроздов В.Н. Ревматология. Остеоартроз (остеоартрит). Consilium Medicum, 2004. – № 12. URL: http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-12-2004/revmatologiya_osteoartroz_osteoartrit/ (дата обращения 15.06.2014).
7. Жарков П.Л., Удельнова И.А., Пуртова Г.С. Рентгенологическая диагностика артроза / Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2010. – Вып. 10. – Т. 3 / URL: http://vestnik.mcrtr.ru/vestnik/v10/papers/zharcov_v10.htm (дата обращения 01.06.2014).
8. Зедгенидзе Г.А., Жарков П.Л. Деформирующий артроз. Клиническая рентгенорадиология. – М.: Медицина, 1984. – Т. 3. – С. 273–278.
9. Зупанец И. А. Критерии выбора нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и ненаркотических анальгетиков // Украинская фармацевтическая академия. – Харьков. URL: <http://www.provisor.com.ua/archive/1998/N1920/zupanets.php> (дата обращения 9.02.2014).
10. Косинская Н.С. Дегенеративно-дистрофические поражения костно-суставного аппарата. – Л.: Медгиз, 1961. – 202 с.
11. Косинская Н.С., Рохлин Д.Г. Рабочая классификация и общая характеристика поражений костно-суставного аппарата. – Л.: Медгиз, 1961. – 102 с.
12. Котельников Г.П., Ларцев Ю.В., Махова А.Н. Сравнительная оценка структурных изменений тканей сустава при различных моделях экспериментального артроза // Казанский мед. ж. – 2006. – № 1. – С. 1, С. 31–35.
13. Кукушкин М.Л. Патогенетическое обоснование принципов лечения соматогенных болевых синдромов // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 10 http://www.rmj.ru/articles_321.htm (дата обращения 15.05.2014).
14. Насонов Е.Л. Современное учение о селективных ингибиторах ЦОГ-2: новые аспекты применения мелоксикама (Мовалис) // Научно-практическая ревматология. – 2003. – № 4 (68).
15. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарты лечения // Русск. мед. ж. – 2001. – № 7–9. – С. 265–270.
16. Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы циклооксигеназы-2 – решенные и не решенные проблемы // Клини. фармакол. Терапия. – 2000. – № 1. – С. 57–64.
17. Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Тов Н.В. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: перспективы лечения заболеваний человека // Терапевт. архив. – 1998. – № 5. – С. 8–13.
18. Патолофизиология: учебник: в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – С. 346–390.
19. Пронченкова Г.Ф., Иванов А.В. Некоторые аспекты боли. // Учебное пособие для студентов медицинских и биологических специальностей. – Саратов: СГМУ, 2005. – 39 с.

20. Ратбиль О.Е. Остеохондроз: современное состояние вопроса // *Consilium medicum*. – 2011. – Т. 5, № 3. URL: <file:///C:/Users/Admin/Downloads/material-14-bayer-reprint.pdf> (дата обращения 11.06.2014).
21. Рохлин Д.Г. Рентгенодиагностика заболеваний суставов. – Л., 1939–1941. – Ч. 1. – 236 с., Ч. 2. – 214 с., Ч. 3. – 283 с.
22. Справочник Vidal. Лекарственные препараты, подробное описание лекарств. 2013.
23. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства. Методическое пособие. (Классификация из Drugs Therapy Perspectives. – 2000, с дополнениями.) URL: <http://sergosar.narod.ru/farmakologia/prvp.html> (дата обращения 11.06.2014 г.).
24. Судаков К.В. Функциональные системы. – М.: Издательство РАМН, 2011. – 320 с.
25. Чичасова Н.В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов // *Русский мед. ж.* – 2005. – Т. 13, № 8.
26. Чичасова Н.В. Основные вопросы применения нестероидных противовоспалительных препаратов, волнующие практических врачей // *Русский мед. ж.* – 2006. – Т. 14, № 2.
27. Шишкин В.И., Кудрявцева Г.В., Солдатов Г.Д. Биохимические аспекты хондромодулирующей терапии остеоартроза. – СПб.: ВВМ, 2006.
28. Altman R.D. Degenerative joint disease // *Clin.rheum. dis.* – 1983. – Vol. 9. № 3. – P. 681–693.
29. Barksby H.E. Interleukin-1 in combination with oncostatin M μ p regulates multiple genes in chondrocytes: implications for cartilage destruction and repair // *Arthritis and Rheumatism*. – 2006. – Vol. 54. № 2. – P. 540–550.
30. Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G et al. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of inhibition of Collagenase Activity. *J Pharm Pharmacol.* – 1998. – Vol. 50. – P. 1417–1423.
31. Benito M.J. Sinovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis // *Ann Rheum Dis.* – 2005. – Vol. 64. № 9. – P. 1263–1267.
32. Brandt K.D. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on chondrocyte metabolism in vitro and in vivo. *Am J Med.* – 1987. – Vol. 83. – P. 29–34.
33. Fraser A., Fearon U. Turnover of type II collagen and aggrecan in cartilage matrix at the onset of inflammatory arthritis in humans // *Arthritis and Rheumatism*. – 2003. – Vol. 48. № 11. – P. 3085–3095.
34. Hawkey C.J. COX-2 inhibitors. *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 307–314.
35. Holmes M.W., Bayliss M.T., Muir H. «Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size». *Biochem. J.* – 1988. – Vol. 250. – 435–441.
36. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis.* – 1957. – Vol. 16. – P. 494–502.
37. Manicourt D.H., Pita J.C. «Progressive depletion of hyaluronic acid in early experimental osteoarthritis in dogs». *Arthr. Rheum.* – 1988. – Vol. 31. – P. 538–544.
38. Martel-Pelletier J., McCollum R., Fujimoto N. et al. Excess of metalloproteinases over tissue inhibitor of metalloproteinase may contribute to cartilage degradation in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Lab Invest.* – 1994. – Vol. 70. – P. 807–815.
39. Muir H. Cartilage structure and metabolism and basic changes in degenerative joint disease // *Ann. rheumat. Dis.* – 1977. – Vol. 36. – P. 199–209.
40. Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem.* – 1997. – Vol. 378. – P. 151–160.
41. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Effects of Nimesulide and Naproxen on the Degradation and Metalloproteinase Synthesis of Human Osteoarthritic Cartilage. *Drugs.* – 1993. – Vol. 46 (Suppl 1): P. 34–39.
42. Rizkalla G., Reiner A., Bogoch T., Poole A.R. «Studies of the articular cartilage proteoglycan aggrecan in health and osteoarthritis. Evidence of molecular heterogeneity and extensive molecular changes in disease». *J. Clin. Res.* – 1992. – Vol. 90. – P. 2268–2277.
43. Schiphof D, Boers M, Bierma-Zeinstra SM. Differences in descriptions of Kellgren and Lawrence grades of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* – 2008. – Vol. 67. P. 10346.
44. Sweet M.B., Thonar E.J., Immelman A.R., Solomon L. «Biochemical changes in progressive osteoarthritis.» *Ann. Rheum. Dis.* – 1977. – Vol. 36. – P. 387–398.
45. Thonar E.J., Sweet M.B., Immelman A.R., Lyons G. «Hyaluronate in articular cartilage: age-related changes». *Calcif. Tissue Res.* – 1978. – Vol. 26. – P. 19–21.