

ОСТЕОАРТРОЗ – САМОЕ ЧАСТОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ СУСТАВОВ

Е. Э. Мозговая, И. А. Зборовская

Кафедра

Остеоартроз (ОА) – самое частое заболевание суставов, клинические симптомы которого наблюдаются более чем у 10 – 20% населения земного шара [24].

По мнению многих исследователей, люди болели артрозами всегда [13]. Изменения в суставах, аналогичные дегенеративно-дистрофическим процессам, обнаружены в ископаемых останках *Pithecantropus erectus*, костях обитателей Нубийской пещеры, живших за 10000 лет до нашей эры, в скелетах древних англосаксов [14]. Одним из первых клинические аспекты артроза описал Гиппократ, говоря о них как об «артрите, поражающем крупные суставы, который не выходит за пределы пораженного сустава» [16]. Как отдельное заболевание остеоартроз был впервые описан в 1926 г. R.L. Cecil и В.Н. Archer [15].

Будучи самым частым заболеванием суставов во многих популяциях, ОА обычно манифестирует в возрасте старше 40 лет. Эпидемиологическое исследование в США выявило рентгенологические признаки ОА, по край-

ней мере одной суставной группы, у $\frac{1}{3}$ взрослых в возрасте 25-74 лет, причем распространенность ОА увеличивалась с возрастом. Среди лиц 65 лет заболевание диагностировали в 50%, а в возрасте старше 75 лет – в 80% случаев. Клинический ОА, когда присутствует главный критерий заболевания – боль в суставах в течение большинства дней предыдущего месяца, был диагностирован у 12% пациентов, включенных в это исследование [10]. По мере совершенствования методик и способов диагностики признаки гонартроза все чаще выявляются у лиц молодого возраста. Так, отмечены случаи заболевания у пациентов 16-25 лет [4].

По предварительным результатам диагностического этапа межрегиональной программы «Социальные и экономические последствия ревматических заболеваний» ОА является наиболее частой причиной суставных жалоб у взрослого населения России (49%), в то время как ревматоидный артрит - в 3%, другие ревматические заболевания (РЗ) в 20% случаев. При этом ОА преобладает в структуре РЗ

социально различающихся групп населения: у городских жителей – 70% случаев, у сельских жителей – 77% случаев. Демографическая ситуация в России позволяет предположить, что число больных с ОА будет нарастать. Настораживает, выявленная в рамках проведенного исследования гиподиагностика ОА: врачи диагностировали заболевание лишь в половине случаев (48,5%) и не назначали соответствующего лечения [2].

Согласно анализу показателей заболеваемости болезнями костно-мышечной системы взрослого населения Южного Федерального округа (ЮФО) за период 2003-2004 гг. было выявлено, что общая заболеваемость ОА на данной территории примерно в 7,7 раза превышает заболеваемость ревматоидным артритом. Среди субъектов ЮФО обращает на себя внимание большая распространенность ОА в Волгоградской и Ростовской областях [3].

ОА опасен кажущейся безобидностью ранних стадий (непостоянная боль малой или умеренной интенсивности, исчезающая самостоятельно в покое, «похрустывание» в суставах) поскольку пациенты крайне редко обращаются за медицинской помощью в этот период болезни, наиболее благоприятный с точки зрения эффективности терапевтических мероприятий. Несмотря на достаточно широкое в последние годы освещение данной проблемы в средствах массовой информации, распространение образовательных программ в рамках школ по ОА, врачам в основном приходится заниматься лечением поздних стадий заболевания.

В настоящее время ОА не относится к категории жизнеугрожающих состояний. Од-

нако следует отметить, что хроническая боль при ОА приводит к уменьшению продолжительности жизни в среднем на 10-12 лет. Продолжительность жизни пожилых больных с ОА в большей степени зависит от интенсивности боли, чем от наличия сопутствующих потенциально жизнеугрожающих заболеваний [23]. До 80% больных имеют ограничения подвижности различной степени, а 25% - не могут выполнять обычную домашнюю повседневную работу. ОА является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности, в том числе стойкой, уступая только ИБС. Использование при ОА НПВП сопряжено с развитием НПВП-индуцированных гастропатий. Прием НПВП более чем в 4 раза увеличивает риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) и перфорации язвы. ЖКК и перфорация отмечаются примерно у 1 из 100 больных, регулярно принимающих НПВП, и приводят к летальному исходу примерно в 2 раза чаще, чем в популяции. По данным рандомизированных клинических исследований, язвенные поражения желудочно-кишечного тракта выявляются у 15–40% и более больных, регулярно принимающих не селективные НПВП в течение не менее 6 месяцев [6].

Остеоартроз – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц (рис. 1, 2) [10].



Рис.1. Остеоартроз межфаланговых суставов



Рис.2. Остеоартроз коленных суставов (гонартроз)

Заболевание обычно манифестирует в возрасте старше 40 лет, хотя отдельные случаи встречаются у лиц 16-25 лет. Частота ОА увеличивается с возрастом: у лиц старше 50 лет она составляет 27%, а в возрасте старше 60 лет достигает 97%. Рентгенологические проявления ОА обнаруживаются у 100% лиц старше 75 лет (в то же время многие пожилые люди не имеют клинических проявлений болезни). Женщины болеют ОА почти в 2 раза чаще мужчин.

ОА считается хроническим прогрессирующим дегенеративно-дистрофическим заболеванием, в основе которого лежит нарушение адаптации суставного хряща к механической нагрузке, изменение нормального обмена хрящевой ткани в сторону преобладания катаболических процессов при несостоятельности анаболического звена, включая нарушение синтеза анаболических медиаторов (инсулиноподобный фактор роста –1, трансформирующий фактор роста) [22].

Одним из важных компонентов матрикса хряща является агрекан, представляющий собой крупную супрамолекулярную структуру. Основой его является молекула гиалуроновой кислоты, к которой через связывающий протегин присоединены протеогликаны (ПГ) (макромолекулы, состоящие из стержневого белка и одной или нескольких цепей гликозаминогликанов (ГАГ)).

Изменения, происходящие в суставном хряще на молекулярном уровне, характеризуются снижением синтеза хондроцитами ГАГ, коллагена II типа, повышением синтеза коллагена I, III, X типов [21]. Поврежденные хондроциты начинают вырабатывать несвойственные нормальной хрящевой ткани коллаген (короткий, не образующий фибрилл) и ПГ (низкомолекулярные, мелкие ПГ), утрачивающие свойство формировать агрегаты с гиалуроновой кислотой, способные выходить из матрикса хряща. Развивается протеогликановая недостаточность матрикса с потерей в начале поверхностной, а в последующем промежуточной и глубокой зонами хряща ГАГ – хондроитинсульфата, кератансульфата, гиалуроновой кислоты [9].

Несомненна также важная роль воспаления в патогенезе ОА. Подтверждением этого является гиперплазия и моноклеарноклеточная инфильтрация синовиальной оболочки, увеличение экспрессии онкопротеинов, фактора

транскрипции NF- κ B, регулирующего синтез «провоспалительных» медиаторов, и концентрации С-реактивного белка. При ОА синовиальной оболочкой продуцируются провоспалительные цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α) [7]. Под действием этих цитокинов хондроциты синтезируют матриксные металлопротеазы (ММП), разрушающие структурные компоненты экстрацеллюлярного матрикса (протеогликаны и коллаген II типа) [20]. Помимо этого коллагенолитические ММП влияют на функциональную активность клеток субхондральной кости, усугубляя остеокластическую резорбцию [12]. Активация синовиальных клеток (фибробластов) под воздействием интерлейкина-1 ведет к гиперэкспрессии ЦОГ-2, что усиливает синтез простагландинов, поддерживающих развитие воспалительного процесса.

Детрит, образующийся в результате хрящевой деструкции, фагоцитируется лейкоцитами, образуя «ревматоидоподобные клетки», а освободившиеся из лейкоцитов (в процессе фагоцитоза) лизосомальные ферменты и образующиеся кинины повышают проницаемость капилляров и вызывают развитие синовита. Рецидивирующий синовит способствует развитию фиброза синовиальной оболочки [8].

Особая роль в патогенезе ОА принадлежит оксиду азота (NO), образуемому в результате повышения продукции индуцируемой формы синтазы оксида азота. NO угнетает синтез агрекана и коллагена, увеличивает активность ММП, количество простагландинов и лейкотриенов, уменьшает выработку противовоспалительных цитокинов, запускает апоптоз хондроцитов, снижает продукцию антагониста рецептора интерлейкина-1 [18,19].

В пользу участия в патогенезе ОА окислительного стресса свидетельствует обнаруженное рядом исследователей повышение в сыворотке крови уровня миелопероксидазы (МПО), синтезируемой активированными нейтрофилами, моноцитами и синовиальными клетками. Продуцируемые МПО гипохлорная кислота и активные формы кислорода вызывают деструкцию хрящевого матрикса, инактивируют серин синовиальной жидкости и ингибиторы металлопротеиназ [17].

В патогенезе дегенеративных изменений хряща и поддержании хронического воспалительного процесса в суставах определенную

роль играет и иммунологический фактор. Доказано, что протеогликаны хряща обладают антигенными свойствами и могут служить источником развития аутоиммунных реакций [1].

В результате развития ОА прежде гладкая, блестящая, «полированная» поверхность хряща становится тусклой, на ней появляются углубляющиеся трещины, шероховатости, эрозии. Хрящ истончается и перестает выполнять функцию эластичной прокладки. Слой кости, лежащий под хрящом, начинает испытывать возросшую нагрузку, становится более грубым, уплотняется, формируется зона субхондрального склероза. Одновременно в периферических, «краевых» отделах суставных поверхностей происходит компенсаторное разрастание хряща с последующим его окостенением – образование остеофитов. Прогрессивное развитие ОА сопровождается васкуляризацией и ассоциированной с ней иннервацией суставного хряща и остеофитов [25]. В участках обнажившейся костной ткани синовиальная жидкость под воздействием силы тяжести проникает в кость, образуя кисты. В суставе развивается реактивный синовит с последующим утолщением синовиальной оболочки, диффузным развитием фиброзной ткани. Следствием этого является утолщение капсулы сустава, ограничение подвижности, атрофия близлежащих мышц.

Классификация остеоартроза [10]:

I. Первичный (идиопатический) развивается

А. Локализованный (суставы кистей, стоп, коленные, тазобедренные суставы, позвоночник, другие суставы)

Б. Генерализованный (3 группы суставов и более) (с поражением дистальных и проксимальных межфаланговых суставов, с поражением крупных суставов, эрозивный)

II. Вторичный

А. Посттравматический

Б. Врожденные, приобретенные или эндемические заболевания (болезнь Пертеса, синдром гипермобильности и др.)

В. Метаболические болезни (охроноз, гемохроматоз, болезнь Вильсона, болезнь Гоше)

Г. Эндокринопатии (акромегалия, гиперпаратиреоз, сахарный диабет, гипотериоз)

Д. Болезнь отложения кальция (фосфат кальция, гидроксипатит)

Е. Нейропатии (болезнь Шарко)

Ж. Другие заболевания (аваскулярный некроз, ревматоидный артрит, болезнь Педжета и др.)

Клинические проявления ОА [5,10]:

- Болевой синдром. Источниками болевой импульсации могут являться кость, синовиальная оболочка, периартикулярные ткани, хрящ.

- **«Механические боли»** - возникают под влиянием физической нагрузки, затихают в покое. Связаны со снижением амортизационных способностей хряща и костных подхрящевых структур.

- Непрерывные тупые **ночные боли («сосудистые»)** возникают в первой половине ночи, исчезают при утренней активности. Связаны с венозным стазом в субхондральной спонгиозной части кости и повышением внутрикостного давления.

- **«Стартовые боли»** непродолжительные (15-20 мин), возникают после периодов покоя и проходят на фоне двигательной активности, обусловлены трением суставных поверхностей, на которых оседает костно-хрящевой детрит.

- **«Блокадная боль»** (периодическое «заклинивание сустава») – внезапная резкая боль в суставе при малейшем движении, обусловленная «суставной мышью» - ущемлением кусочка некротизированного хряща между суставными поверхностями, исчезает при определенном движении, способствующем удалению «мышь» с суставной поверхности.

- **Постоянные боли** обусловлены рефлекторным спазмом близлежащих мышц, с также развитием реактивного синовита.

- Минимальная утренняя скованность (<30 мин)

- Ограничение активных и пассивных движений в суставе

- Нестабильность суставов

- Крепитация при активном движении в суставе

- Припухлость сустава за счет небольшого выпота или утолщения синовиальной оболочки

- Стойкая деформация за счет костных разрастаний

- Атрофия окружающих мышц

О присоединении воспалительного компонента, развитии синовита у больных ОА свидетельствуют усиление боли, приобретение ею постоянного характера, возникновение «старто-

вых болей» и боли в покое, увеличение продолжительности утренней скованности (> 30 мин), появление «мягкой» припухлости сустава с повышением кожной температуры над ним.

Лабораторных признаков, патогномоничных для ОА, не существует. Однако лабораторные исследования проводят в целях дифференциальной диагностики (при ОА обычно отсутствуют воспалительные изменения в клиническом анализе крови, не обнаруживают рев-

матоидный фактор, концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови соответствует нормальным значениям и др.) и перед началом лечения (общий анализ крови и мочи, креатинин сыворотки крови, сывороточные трансаминазы) для выявления возможных противопоказаний к назначению препаратов.

Общепринятыми диагностическими критериями ОА в настоящее время являются критерии R. Altman et al (табл. 1) [11].

Таблица 1

Классификационные критерии ОА (R. Altman et al, 1991)

Клинические	Клинические, лабораторные, рентгенологические
Коленные суставы	
1. Боль	1. Боль
<i>и</i>	<i>и</i>
2а. Крепитация	2. Остеофиты
2б. Утренняя скованность ? 30 мин	<i>или</i>
2в. Возраст ? 38 лет	3а. Синовиальная жидкость, характерная для ОА (или возраст ? 40 лет)
<i>или</i>	3б. Утренняя скованность ? 30 мин
3а. Крепитация	3в. Крепитация
3б. Утренняя скованность ? 30 мин	
3в. Костные разрастания	
<i>или</i>	
4а. Отсутствие крепитации	
4б. Костные разрастания	
<i>Чувствительность 89%</i>	<i>Чувствительность 94%</i>
<i>Специфичность 88%</i>	<i>Специфичность 88%</i>
Тазобедренные суставы	
1. Боль	1. Боль
<i>и</i>	<i>и не менее двух из трех критериев</i>
2а. Внутренняя ротация < 15°	2а. СОЭ < 20 мм/ч
2б. СОЭ < 15 мм/ч (или сгибание в тазобедренном суставе > 115°)	2б. Остеофиты
<i>или</i>	2в. Сужение суставной щели
3а. Внутренняя ротация < 15°	
3б. Утренняя скованность < 60 мин	
3в. Возраст > 50 лет	
3г. Боль при внутренней ротации	
<i>Чувствительность 86%</i>	<i>Чувствительность 89%</i>
<i>Специфичность 75%</i>	<i>Специфичность 91%</i>
Суставы кистей	
1. Боль продолжительная или скованность	
2. Костные разрастания двух и более суставов из 10 оцениваемых*	
3. Менее двух припухших пястно-фаланговых суставов	
4а. Костные разрастания, включающие два и более дистальных межфаланговых сустава** (второй и третий дистальные межфаланговые суставы можно принимать во внимание в двух критериях: 2 и 4а)	
<i>или</i>	
4б. Деформация одного и более суставов из 10 оцениваемых*	
<i>Чувствительность 93%</i>	
<i>Специфичность 91%</i>	
<i>Примечания.</i>	
* Второй и третий дистальные межфаланговые суставы; второй и третий проксимальные межфаланговые суставы; первый запясто-пястный сустав обеих кистей.	
** Второй и третий дистальные межфаланговые суставы можно принимать во внимание в двух критериях: 2 и 4а	

Для определения рентгенологической стадии ОА используют классификацию *J.Kellgren, J.Lawrence* (1975):

0 стадия (рентгенологические изменения отсутствуют).

1 стадия - сомнительные рентгенологические признаки (сужения суставной щели нет или небольшое, формирование остеофитов в виде заострений на краях суставных поверхностей).

2 стадия - минимальные изменения (небольшое сужение суставной щели, единичные остеофиты).

3 стадия - умеренные проявления (умеренное сужение суставной щели, множественные, умеренно выраженные остеофиты, незначительный субхондральный остеоэсклероз, небольшие деформации краев суставов и суставных поверхностей).

4 стадия - выраженные изменения (резко выраженное сужение суставной щели, почти не прослеживается; множественные крупные остеофиты на краях суставных поверх-

ностей; выраженный субхондральный остеоэсклероз; деформации эпифизов костей, образующих сустав.

Лечение больных ОА проводят в амбулаторных условиях [5,6,9,10]. Показаниями к госпитализации служат выраженные боли в суставах, реактивный синовит и необходимость хирургического вмешательства.

Основными целями лечения ОА являются уменьшение боли, коррекция функциональной недостаточности суставов, ограничение прогрессирования заболевания, улучшение качества жизни больных. Основные предикторы эффективности лечебных программ при ОА: раннее начало, комплексность, систематичность, индивидуальный подход. Схема лечения конкретного больного должна разрабатываться с учетом тяжести и распространенности суставного поражения, общего статуса больного, наличия сопутствующей патологии. Существуют немедикаментозные, медикаментозные и хирургические методы лечения ОА (схема 1).

Схема 1



В настоящее время во всем мире большое внимание уделяется немедикаментозным методам лечения ОА и в первую очередь формированию оптимального образа жизни с коррекцией двигательных стереотипов, перераспределением физических нагрузок, активными

занятиями лечебной физкультурой, участием в образовательных программах в рамках Школы для пациентов с ОА, способствующих выработке правильного отношения к болезни, основанного на понимании основных механизмов ее развития.

Согласно принятой классификации противовоспалительные препараты разделяют на симптоматические препараты быстрого действия (анальгетики, НПВП) и медленнодействующие симптоматические препараты (хондроитин сульфат, глюкозамин, неомыляющиеся соединения соли/авокадо, диацереин, гиалуроновая кислота).

Наиболее широко применяемыми средствами при наличии признаков воспаления

у больных ОА являются НПВП. Сведений о преимуществе по обезболивающим и противовоспалительным свойствам какого-либо НПВП над другим не получено. Выбор НПВП определяется его безопасностью в конкретных клинических условиях. НПВП при ОА применяют в минимально эффективной дозе максимально коротким курсом только в период усиления болей.

Таблица 2

Стратегия лечения НПВП и профилактика гастроэнтерологических и сердечно-сосудистых нарушений

Риск сосудистых нарушений	Риск серьезных осложнений верхних отделов ЖКТ (возраст старше 65 лет, «язвенный» анамнез, одновременный прием глюкокортикостероидов или антикоагулянтов, тяжелые сопутствующие заболевания)		
	Низкий (<0,2%/г)	Умеренный (0,2-0,5%/г)	Высокий (>0,5%/г)
Низкий (<1%/г)	НПВП	ЦОГ-2 ингибиторы	ЦОГ-2 ингибиторы + ингибиторы протонной помпы
Умеренный (1-3%/г)	НПВП или ингибиторы ЦОГ-2 + низкие дозы Аспирин	Ингибиторы ЦОГ-2 ± низкие дозы Аспирин ± ингибиторы протонной помпы	Ингибиторы ЦОГ-2 ± низкие дозы Аспирин ± ингибиторы протонной помпы
Высокий (>3%/г)	Ингибиторы ЦОГ-2 + низкие дозы Аспирин	Ингибиторы ЦОГ-2 ± низкие дозы Аспирин ± ингибиторы протонной помпы	Ингибиторы ЦОГ-2 ± низкие дозы Аспирин ± ингибиторы протонной помпы

Для купирования сильной боли при неэффективности НПВП или невозможности назначения оптимальных доз данных препаратов в течение короткого периода могут назначаться опиоидные анальгетики (трамадол в дозах 50-200 мг/сут).

Введение глюкокортикостероидов в полость сустава показано при ОА с симптомами воспаления, в основном в коленные суставы. Продолжительность анальгетического и противовоспалительного эффекта до 1 месяца. Частота введения не более 2-3 в год. Применяют триамцинолон (20-40 мг), метилпреднизолон (20-40 мг), бетаметазон (2-4 мг).

Медленнодействующие симптоматические препараты помимо выраженного действия

на боль и функциональное состояние суставов обладают некоторыми хондропротективными свойствами. Время наступления эффекта этих препаратов обычно спустя 2-8 недель от начала лечения и сохранение эффекта в течение 2-3 месяцев после завершения приема.

Для внутрисуставного введения могут применяться производные гиалуроновой кислоты (импланты синовиальной жидкости). Продолжительность эффекта от 60 дней до 12 месяцев.

При ОА с выраженным болевым синдромом, не поддающимся консервативному лечению, при серьезном нарушении функций сустава (до развития значительных деформаций, нестабильности сустава, контрактур и мышечной атрофии) показано эндопротезирование суставов.

Литература

1. Астапенко М.Г., Копьева Т.Н., Фильчагин Н.М. и др. Итоги длительного изучения механизма дегенерации суставного хряща при первичном деформирующем остеоартрозе. // Терапевтический архив. – 1979. - № 6. – С.115.
2. Галушко Е.А. и соавт. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования // Научно-практическая ревматология. – 2009. - №1. – С.11-17.
3. Зборовский А.Б., Фофанова Н.А., Мозговая Е.Э. Ревматические болезни и ревматологическая служба в Южном Федеральном округе: состояние и перспективы. // Научно-практическая ревматология. – 2007. - № 3. – С. 4-6.
4. Зоря В.И., Лазишвили Г.Д., Шпаковский Д.Е. Деформирующий артроз коленного сустава: руководство. – М.: Литтерра, 2010. – 320 с.

5. Клиническая ревматология (руководство для врачей) / под ред. чл.-корр. РАМН проф. В.И. Мазурова. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2005. – 520 с.
6. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Рус. мед. журн. - 2006. - Т. 14. - № 25. - С. 1769–1778.
7. Насонов Е.Л., Алексеева Л.И. Хондроитин сульфат (Структурм) при лечении остеоартроза: патогенетическое обоснование и клиническая эффективность. // Терапевтический архив. – 2001. - № 11. - С.87-89.
8. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. – М.: Медицина, 1989. – 592 с.
9. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для практикующих врачей, Т. 3. - М.: Литтерра, 2003. – С. 143-149.
10. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 720 с.
11. Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip // *Arthr. Rheum.* – 1991. – Vol. 34. – P.505-514.
12. Andersen TL., del Carmen Ovejero M., Kirkegaard T. et al. A scrutiny of matrix metalloproteinases in osteoclasts: evidence for heterogeneity and for the presence of MMPs synthesized by over cells. // *Bone.* – 2004. – Vol. 35. – P.1107-1119.
13. Ball J. Aetiology and pathology of osteoarthritis // In: J.T. Scott (ed.) *Copeman's textbook of rheumatology.* – London, Churchill Livingstone, 1986. – P. 821-845.
14. Brugsch H.G. *Rheumatic diseases, Rheumatism and arthritis.* Philadelphia, 1957. – P.6.
15. Cecil R.L., Archer B.H. Classification and treatment of chronic arthritis // *J. Am. Med. Associat.* – 1926. – Vol.87. – P.741-746.
16. Copeman W.S.C. *A short history of the gut and the rheumatic diseases.* University of California Press, 1964. – P.185.
17. Deberg M., Dubuc J.-E., Labasse A. et al. One-year follow-up of Coll2-1, Coll2-1NO2 and myeloperoxidase serum levels in osteoarthritis patients after hip or knee replacement. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P.168-174.
18. Gordeladze J.O., Drevon C.A., Syversen U., Reseland J.E. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. // *J. Cell Biochem.* – 2002. – Vol. 85. – P.825-836.
19. Hashimoto S., Takahashi K., Amiel D. et al. Chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis. // *Arthr. Rheum.* – 1998. - Vol.41. – P. 1266-1274.
20. Murphy G., Lee MN. What are the roles of metalloproteinases in cartilage and bone damage? // *Ann. Rheum. Dis.* - 2005. – Vol. 64. – P. 44-47.
21. «Osteoarthritis. Clinical and Experimental aspects» Ed.J. – E. Reginster, J.-P. Pelletier, Y. Henrotin. Springer, 1999.
22. Pelletier J.P., Martel- Pelletier J., Howell D.S. «Etiopathogenesis of osteoarthritis» In^ Koopman WJ., Ed *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology* 13th edn. Baltimore: Williams&Wikins 1969/1984/1997.
23. Pincus T., Sokka T. Abstract presented during the American College of Rheumatology, 2005. Scientific Sessions. San Diego, California.
24. Smith M.M., Ghosh P. Osteoarthritis: Current status and future directions. // *APLAR J. Rheum.* – 1998. – Vol. 2. –P.27-53.
25. Suri S., Gill S.E., Camin S.M. et al. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 1423-1428.

