

Ортовольтная рентгенотерапия в симптоматическом лечении остеоартроза коленных суставов: анализ эффективности в сравнении со стандартными методами

Макарова М. В., Государственное учреждение здравоохранения «Архангельский областной клинический онкологический диспансер»

Вальков М. Ю., Титова Л. В., Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск) Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Мардынский Ю. С., Золотков А. Г., Учреждение Российской Академии медицинских наук Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск, Калужской области

Антипина И. Е., Муниципальное учреждение здравоохранения «Первая городская поликлиника», г. Архангельск

Григорьева Е. А., Муниципальное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 2», г. Архангельск

Гржибовский А. М., Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

Остеоартроз (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, характеризующихся дегенерацией суставного хряща и сопутствующими изменениями субхондральной области, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц [2, 4, 8]. Актуальность создания программ эффективной комплексной терапии ОА обусловлена тем, что данная патология является одним из наиболее распространенных заболеваний [3, 4, 8] и самой распространенной формой суставной патологии [4, 6, 8]. ОА является одной

из основных причин временной и постоянной потери трудоспособности [2, 3, 6, 13,14].

Лечение ОА направлено на уменьшение болевого синдрома (БС) и воспаления, снижение частоты обострений, улучшение качества жизни. В настоящее время противоболевую терапию при ОА коленных суставов осуществляют методами общего (медикаментозное лечение) и местного действия. Основным лекарственным методом остается терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Препараты, отно-

сящиеся к группе структурно-модифицирующих средств (СМС), используют с целью замедления прогрессирования деструктивных изменений пораженного при ОА хряща и, как следствие, предотвращения инвалидности. В настоящее время широко изучаются структурно-модифицирующие эффекты естественных компонентов хрящевого межклеточного вещества – хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата, глюкозамина гидрохлорида, алфлутопа [17, 19]. Недостатком общей лекарственной терапии является необходимость приема препаратов длительное время, что приводит к увеличению ее стоимости и повышению риска побочных эффектов.

В ряде работ показан клинический эффект локального применения препаратов, улучшающих смазывающие свойства синовиальной жидкости, что приводит к уменьшению болевого синдрома, повышению мобильности и улучшению функции сустава (Беленький А. Г., 2003; Bellamy N., 2005, Aggarwal A., 2004). Однако при проведении локальной инвазивной терапии нередко развиваются осложнения, эффект лечения чаще не длительный, ограничивается 6 мес.

Ортовольтная рентгенотерапия (ОВРТ) относится к числу локальных методов лечения гонартроза, хотя не имеет широкого применения. Ее неспецифическое местное противовоспалительное и анальгезирующее действие известно [1,5], но требует дальнейшего изучения. Ограничивающим фактором для ее более широкого использования служит распространенное среди врачей и больных опасение риска специфических последствий облучения (лучевых повреждений, вторичных опухолей), но это опасение не подтверждено фактами.

Авторами не обнаружено публикаций, посвященных прямому сравнению эффективности и безопасности ОВРТ и других методов терапии остеоартроза коленных суставов. Цель настоящего исследования – проведение сравнительной оценки непосредственной эффективности лекарственной терапии и ОВРТ в лечении БС и скованности суставов при ОА коленных суставов.

Характеристика больных

В проспективное исследование с параллельным набором в период 2006-2008 гг. включены 133 жителя Архангельской области, имевших достоверные клинические признаки первичного моноартроза коленного сустава.

Критерии включения, общие для всех пациентов, были следующими:

1. критерияльно достоверный остеоартроз коленного сустава с типичной клинической картиной (Альтман, 1995) [3,4];
2. рентгенологическое подтверждение диагноза с определением стадии по Kellgren–Lawrence [15] и функционального класса заболевания [11,13,16];
3. возраст старше 30 лет;
4. неметастатическое поражение кости/сустава (у онкологических больных);
5. компенсированная функция основных внутренних органов.

Пациентам группы исследования (n=47) проводили ОВРТ в условиях радиологического отделения № 2 Архангельского областного клинического онкологического диспансера (АОКОД). Пациенты контрольной группы получали амбулаторное лечение медикаментозными препаратами (НПВП, n=29),

структурно-модифицирующими средствами (СМС, n=26) а также физиотерапию (ФТ, n=31) на базах городских поликлиник № 1 и 2 г. Архангельска.

Методы лечения

Монотерапию НПВП кетопрофеном по 300 мг или диклофенаком по 150 мг в течение 14 дней получали 12 человек; другие препараты, относящиеся к группе НПВП (вольтарен, нимесил, мовалис), применяли 29 пациентов в лечебной дозе, эквивалентной 100 мг в сутки в перерасчете на диклофенак. Структурно-модифицирующие средства (n=26) были представлены препаратами глюкозамина сульфата, который в дозе 1200 мг вводили ежедневно в течение 2 месяцев и хондроитина сульфата, вводимого по 1500 мг 3 недели и далее по 1000 мг на протяжении 3 месяцев.

В острый период ОА СМС сочетали с НПВП в стандартных дозировках. Для ФТ применяли электрофорез 2 % раствора новокаина с интервалом в 24 часа, всего 10-12 процедур.

Больным группы ОБРТ лечение проводили на рентгенотерапевтическом аппарате «РУМ-17» типа РУТ-250-15-2 в диапазоне напряжения генерирования от 100 до 250 кВ.

Облучение проводили при напряжении 200 кВ, токе 10 мА, слое половинного ослабления 1,7 мм Си и фокусном расстоянии 46 см с интервалом в 48 часов. Разовые дозы составляли 0,48-0,50 Гр; за курс лечения 7-10 сеансов; суммарные дозы 3,36-5,0 Гр по рекомендованным схемам [7].

Критерии эффективности

Противоболевой эффект оценивали по следующим количественным показателям:

1. анкетирование по шкале ВАШ (визуально-аналоговая шкала) в покое (мм). Оценивается БС по 10-балльной шкале, где отсутствие боли принимается за 0, максимально выраженный БС – за 10 [12, 13];
2. WOMAC (Western Ontario and McMaster University Index) Global (баллы). Оценивается по 3 градациям: а – боль, б – утренняя скованность, с – функциональная недостаточность; оценка проводится по ВАШ по опросникам для каждого показателя [6, 9, 14, 17];
3. индекс Lequesne (баллы) – показатель, оцениваемый по 6 экспертным признакам, характеризующих различные параметры боли и ежедневной активности, счет - в пределах 1-4 легкий ОА, 5-7 умеренный ОА, 8-10 тяжелый ОА, 11-13 очень тяжелый ОА, 14 – крайне тяжелый ОА [17];

Кроме того, эффект лечения оценивали по объективным параметрам:

1. продолжительность утренней скованности (УС) (мин);
2. объем движения в суставе при помощи стандартного угломера (градусы)
3. толщина хряща (мм) при гонартрозе по данным ультразвукового исследования (УЗИ).

Методы статистической обработки

Сравнению подвергали средние количественные показатели, характеризующие тяжесть боли и других симптомов, сопутствующих ОА, а также результаты антропометрии и УЗИ коленных суставов. Измерения проводили до начала лечения, по окончании курса терапии, через 1 мес., 1 и 3 года после окончания курса лечения для анкетирования, измерения окружности суставов, проведения клинико-лабораторных анализов.

Исходные характеристики исследуемых групп пациентов

Таблица 1.

Характеристика	НПВП (n=29)	СМС (n=26)	ФТ (n=31)	ОВРТ (n=47)	P
Пол М, %	11 (37,9)	10 (38,4)	13 (41,9)	19 (40,4)	0,98
Пол Ж, %	18 (62,1)	16 (61,6)	18 (58,1)	28 (59,6)	
Средний возраст, лет	55,8 (13,4)	55,7 (7,9)	55,4 (13,1)	57,9 (12,0)	0,75
Длительность ОА, %:					
до 5 лет	14 (48,3)	17 (65,4)	25 (80,6)	37 (78,7)	0,006
5-10 лет	12 (41,4)	7 (26,9)	4 (12,9)	7 (14,9)	
более 10 лет	3 (10,3)	2 (7,7)	2 (6,5)	3 (6,4)	
Средняя	65,2 (30,0)	51,2(51,4)	35,4 (51,2)	31,4 (56,0)	0,023
Рентгенологическая стадия [15]:					
I	0 (0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,14
II	7 (24,1)	7 (26,6)	6 (19,4)	6 (12,8)	
III	17 (58,6)	14 (53,2)	18 (58,1)	24 (51,1)	
IV	5 (17,2)	4 (16,4)	7 (22,5)	17 (36,1)	
Функциональный класс [14]					
1	5 (17,2)	7 (26,9)	7 (22,5)	5 (10,6)	0,74
2	12 (41,4)	10 (38,5)	9 (29,1)	24 (51,1)	
3	12 (41,4)	9 (34,6)	5 (48,5)	18 (38,3)	
ВАШ в покое исходный, мм	91,6 (8,2)	89,5 (11,3)	86,2 (16,8)	92,8 (5,8)	0,065
индекс Lequesne, баллы	6,2 (2,0)	5,5 (2,5)	6,5 (4,7)	6,8 (2,5)	0,139
WOMAC A, мм	73,9 (8,8)	81,5 (7,9)	76,5 (12,3)	87,3 (4,7)	0,0001
WOMAC B, мм	55,0 (14,9)	58,5 (12,8)	72,8 (16,6)	79,2 (9,4)	0,0001
WOMAC C, мм	62,8 (13,1)	59,9 (13,9)	70,6 (11,8)	79,2 (10,5)	0,0001
Утренняя скованность, мин.	22,8 (5,2)	23,6 (2,8)	20,5(5,9)	20,9 (5,8)	0,374
Окружность сустава, см	43,4 (5,4)	41,5 (3,1)	40,6(4,3)	42,9 (2,6)	0,565
Объем движения в суставе (сгибание по Молье), градус	126,4 (16,4)	130,6 (18,6)	128,6 (17,1)	140,4 (13,8)	0,003
Толщина хряща, мм	1,56 (0,11)	1,54 (0,11)	1,53 (0,10)	1,57 (0,18)	0,324
Объем синовиальной жидкости, мл	7,3 (0,80)	7,3 (0,80)	7,3 (0,80)	7,4 (0,73)	0,999

Примечание.

Качественные характеристики представлены в виде n (%), непрерывные – в виде M (SD). Сравнение качественных характеристик проведено методом хи-квадрат, количественных – с помощью дисперсионного анализа, число степеней свободы - 3.

Сокращения. НПВП – нестероидные противовоспалительные средства; СМС – структурно -модифицирующие средства; ФТ – физиотерапия, ОВРТ - ортовольтная рентгенотерапия; ОА – остеоартроз; ВАШ – визуально-аналоговая шкала.

Результаты измерений БС считали непрерывными количественными и представляли их в виде средних арифметических и стандартных отклонений — $M (SD)$. Значимость различий определяли с помощью критерия Стьюдента для парных наблюдений в зависимости от характера распределения. Для более наглядного представления данных были введены новые переменные, количественно характеризующие степень различий показателей между исходным значением и каждым последующим этапом измерения. Различия динамики шкальных и объективных показателей между группами оценивали с помощью дисперсионного анализа, апостериорных тестов.

Распределение больных по возрастно-половому составу, рентгенологическим, функциональным стадиям и исходным параметрам заболевания приведено в таблице 1.

Избежать неравномерности в распределении больных по группам не удалось. Так, в группе ОВРТ, сравнимой с другими по полу и возрасту, значимо ниже в сравнении с группой НПВП, в среднем почти на 3 года, была доля больных с длительным анамнезом боли. В то же время, основные исходные параметры, характеризующие тяжесть заболевания, были распределены равномерно. При этом очевидно, что симптомокомплекс ОА у большинства пациентов является следствием длительного хронического процесса: во всех группах преобладает III рентгенологическая стадия Kellgren и Lawtence, а доля больных с III-IV стадией составляет 63,1-85,7 %.

При этом важно отметить, что больные группы ОВРТ, вошедшие в исследование, исходно имели идентичный либо более тяжелый, чем в контрольных группах, БС: оценка по ВАШ была зна-

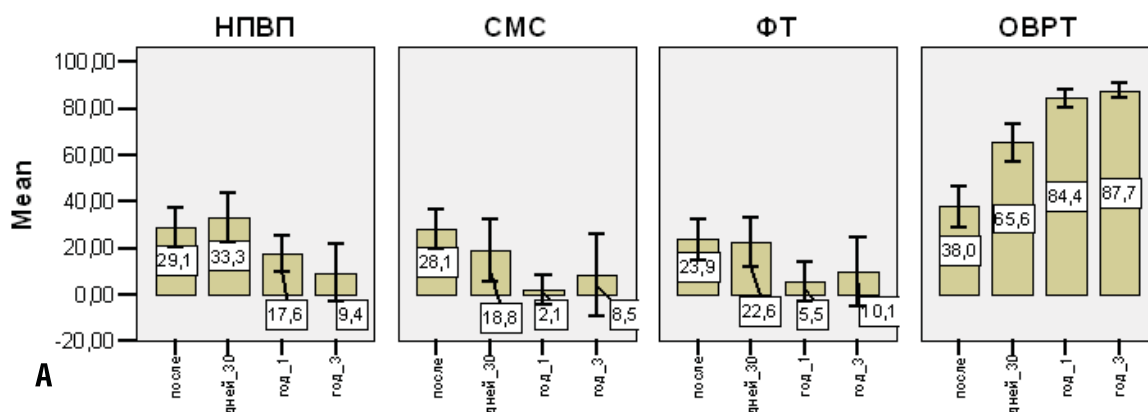
чимо выше сравнительно с группами СМС ($p=0,037$) и ФТ ($p=0,019$); различия среднего значения индекса WOMAC A с группой СМС были близки к значимым — $p=0,054$. Основные объективные показатели (длительность УС, окружность пораженных суставов, толщина суставного хряща, а также частота и объем синовиальной жидкости) у больных группы ОВРТ не отличались от таковых в контрольных группах. Таким образом, исходное состояние больных ОА коленных суставов было в целом равномерным, что позволяет расценивать прослеженные ниже различия в исходах, как следствие применения различных методик лечения, по которым были разделены больные.

Болевой синдром

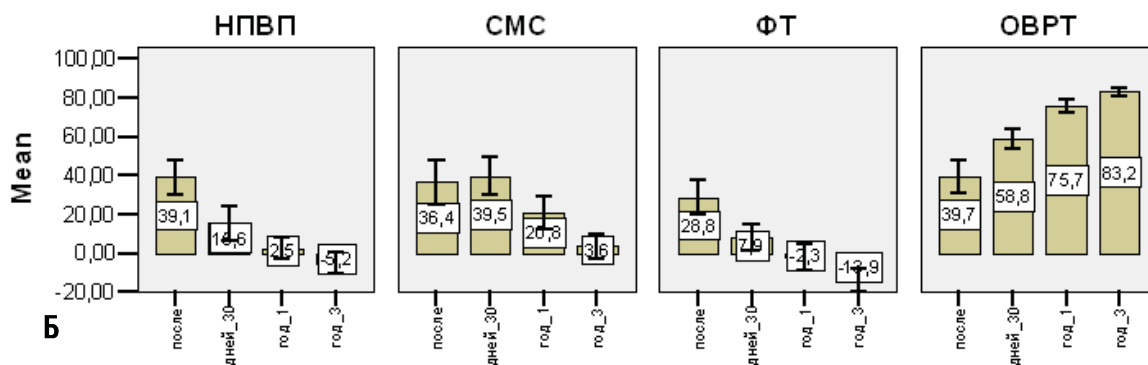
Динамика изменения БС на этапах наблюдения с помощью инструментов количественной оценки ВАШ, WOMAC A и Lequesne index при использовании стандартных методик отражена на рис. 1 а-в. На момент окончания лечения она была примерно одинаковой при использовании любой методики: положительный эффект отражен снижением оценки по ВАШ на 23,9-38,0 мм ($P=0,011$), по WOMAC A — на 28,8-39,7 мм ($P=0,09$), по Lequesne — на 0,9-1,4 балла ($P=0,21$); различия по ВАШ статистически значимы в пользу ОВРТ, но клинически — малосущественны.

Наиболее существенные различия динамики тяжести БС в пользу ОВРТ произошли в отдаленном периоде наблюдения. Начиная с первого месяца, эти различия приобрели клиническую значимость. Так, если оценка по ВАШ в покое через 30 дней после окончания лечения была ниже исходной на 65,6 мм, то при стандартных методах лечения тя-

Динамика показателя ВАШ (мм) в покое



Динамика показателя WOMAC A (мм)



Динамика показателя Lequesne index

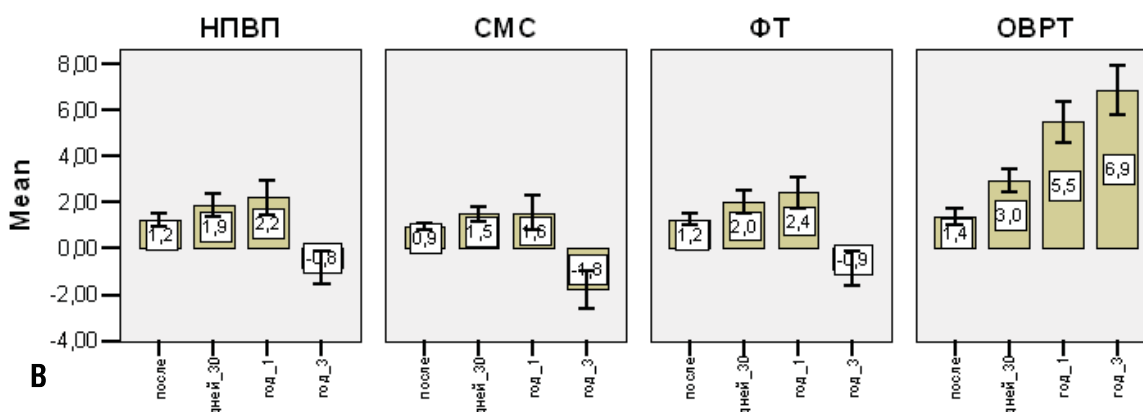


Рисунок 1 а, б, в. Оценка динамики БС в сравнении с исходным: а) по ВАШ (мм) в покое, б) по WOMAC A (мм), в) по Lequesne index.

жесть БС оставалась неизменной, либо увеличивалась по сравнению с предыдущим измерением, составляя 18,8-33,6 мм (P (сравнительно с ОВРТ) $< 0,0001$). При дальнейшем наблюдении обозначившаяся закономерность сохранялась, разница достигла максимума к третьему году наблюдения – 87,7 при ОВРТ против 8,5-10,1 мм при лечении НПВП, СМС, ФТ ($P < 0,0001$). Подобная динамика прослеживается и при измерении БС другими шкальными инструментами, с тем лишь отличием, что за трехлетний период наблюдения после стандартного лечения полуколичественная оценка этого симптома даже ухудшилась по сравнению с исходной. При этом видно, что существенных с клинической точки зрения различий динамики БС между НПВП, СМС и ФТ нет.

Таким образом, очевидно, что ни одна из существующих краткосрочных стандартных схем лечения не обеспечивает долгосрочного противоболевого эффекта. Более длительное использование НПВП сопряжено с высоким риском осложнений. Так, например, по данным Abramson S.B., Amin A.R., 1998 [9, 12], при длительном применении НПВП (свыше 4 недель) осложнения в виде обострения язвенной болезни возникли у 60 %, а смертность от кровотечений 43,3 %, в группе плацебо 18,1 % и 9,9 % соответственно. Длительное использование СМС также может вызвать токсические эффекты [11]. Нужно также учитывать все возрастающую стоимость медикаментозного лечения. ОВРТ, примененная однократно, позволяет получить надежный противоболевой эффект на годы.

Утренняя скованность суставов

Инструменты оценки степени УС суставов, примененные в исследовании,

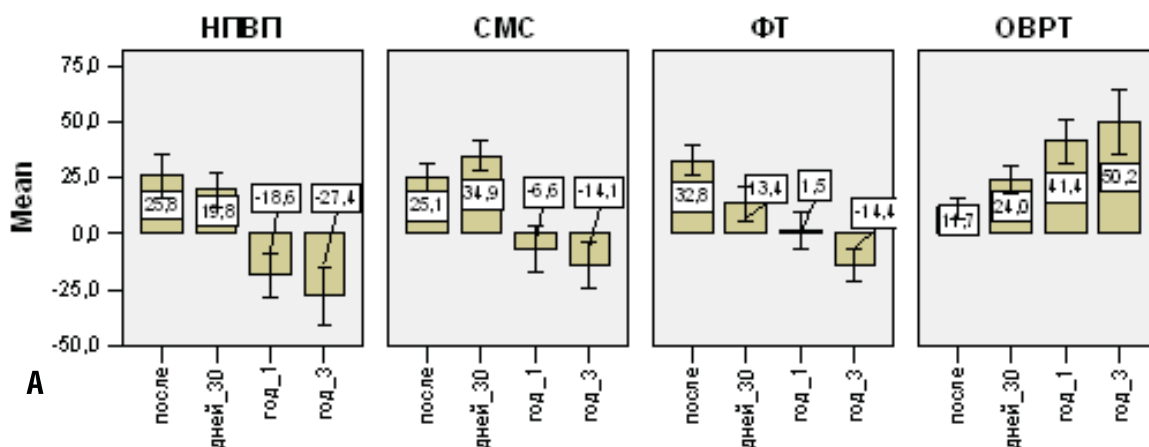
оказались сопоставимы: характер изменений этого показателя в группах был однотипным (рис. 2 а, б). При этом возвращение степени УС к первоначальному уровню при лечении НПВП, СМС и ФТ наблюдали уже к концу первого года наблюдения. А через три года после окончания лечения этот количественный показатель приобретал отрицательные значения.

При ОВРТ этот показатель, на рубежах 0 и 30 дней будучи сравнимым с соответствующими показателями в контрольных группах (11,7 мм против 25,1-32,8 мм и 24,0 против 13,4-34,9 мм по WOMAC В соответственно), к концу первого и третьего года был в среднем на 41,2 и 50,2 мм выше исходного. Это значительно ($p < 0,0001$) выше, чем в контрольных группах, где средние различия с исходными значениями через 1 и 3 года были равны 1,5 – -18,6 и -14,1 – -27,4 мм, соответственно.

Продолжительность УС уменьшалась на 4,5 – 5,7 мин. к концу курса лечения. Но если в группах контроля эти значения остались максимальными и при последующих измерениях постепенно возвращались к исходным, то после ОВРТ положительная динамика прослеживалась в течение всего периода наблюдения. Через 1 и 3 года длительность УС в среднем составляла 3,6 и 1,1 минуты, тогда как у больных, получавших стандартное лечение, УС приблизилась по значению к исходной, превысив в среднем 20 минут.

Таким образом, динамика симптома УС обнаружила явное преимущество метода ОВРТ перед стандартными методами медикаментозного лечения и ФТ. Патофизиологическим фоном симптома УС является БС, вызванный хроническим воспалением и деструкци-

Динамика показателя WOMAC B (мм)



Динамика длительности утренней скованности (мин.)

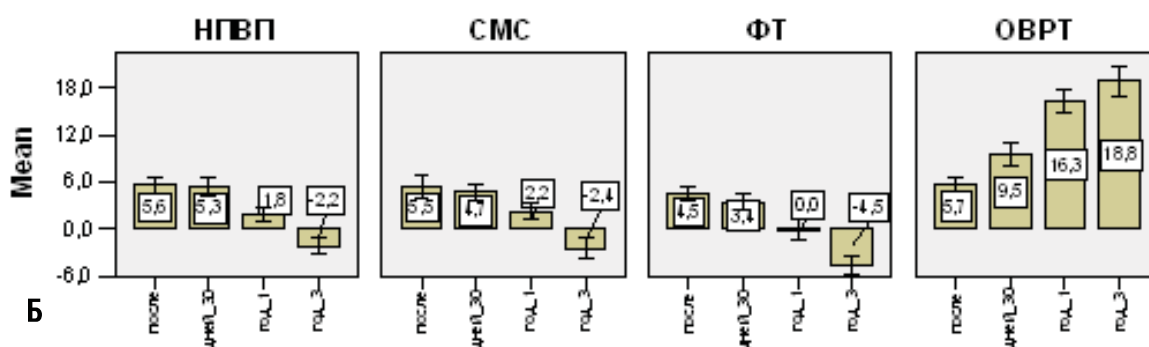


Рисунок 2 а, б. Оценка динамики утренней скованности суставов: в сравнении с исходной а) по WOMAC B (мм), б) по длительности (минут).

ей пораженного ОА сустава. Учитывая более высокую противоболевую эффективность методики ОБРТ, можно объяснить и ее значимо более высокую, чем при стандартных методах, эффективность преодоления скованности.

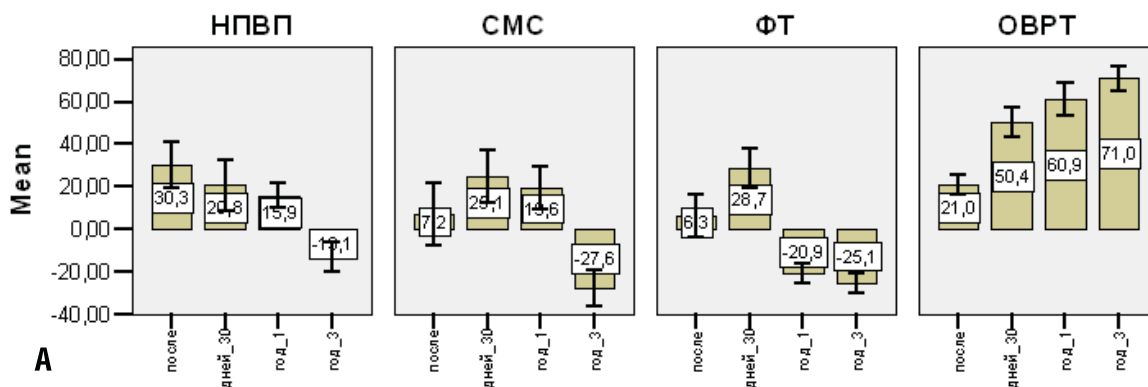
Функциональная недостаточность суставов

Показатели, оцениваемые по шкале WOMAC С, и объем движения в суставе (сгибание по Молье) приведены на рис. 3 а, б. К окончанию курса лечения

во всех группах отмечалось значимое сравнительно с исходным снижение показателя WOMAC С на 11,7-32,8 мм ($p=0,001$), при оценке объема движений улучшение показателя в среднем на 2,5-6,90 ($p<0,0001$).

Оценка показателей, проведенная через 1 мес., выявила снижение объема движений в суставах в группе пациентов, принимавших НПВП, СМС и ФТ, по сравнению с предыдущим измерением на -0,4 до 0,90; то же справедливо и для показателей, измеренных по шка-

Динамика показателя WOMAC C (мм)



Динамика объема движений в суставе

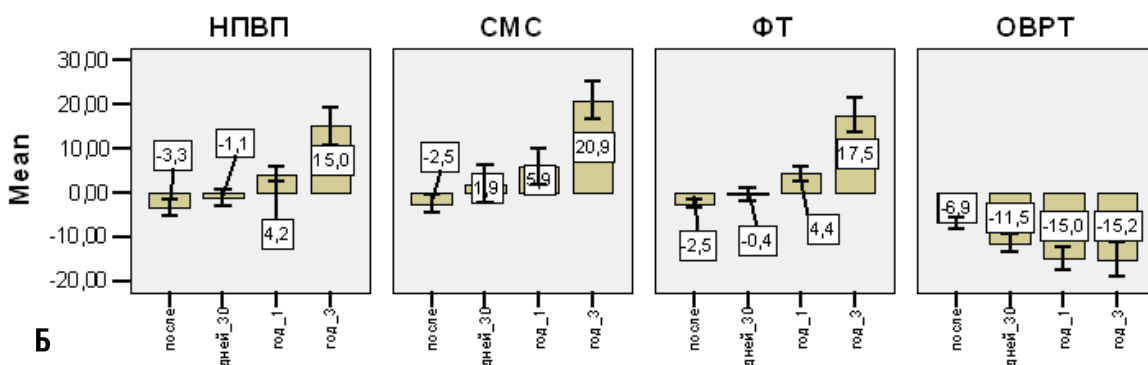


Рисунок 3 а, б. Оценка динамики функциональной недостаточности суставов в сравнении с исходной: а) по WOMAC C (мм), б) по объему движений (градусы).

ле WOMAC C, по которой происходило снижение показателя на 20,8-29,1 ($p < 0,0001$).

Но в группе больных, получавшей ОВРТ, происходило дальнейшее улучшение показателей WOMAC C на 50,4 мм ($p < 0,0001$). Объем движений в суставах также улучшался в сравнении с первоначальным измерением на 11,50; по-видимому, это связано с развитием анальгетического эффекта. Спустя 3 года в группах НПВП, СМС и ФТ происходит ухудшение показателей, измеренных относитель-

но исходного, тогда как в группе ОВРТ отрицательной динамики не наблюдалось.

Толщина хряща

Объективные необратимые патофизиологические процессы в пораженных суставах ведут к его постепенной деформации. Главным субстратом этого процесса является эрозия хряща. Динамика толщины хрящевой части сустава, оцененная объективно средствами УЗИ, является маркером динамики дегенеративных изменений. Данный показатель

к концу 6 мес. наблюдения снижался во всех группах примерно на одинаковую величину: в группах НПВП, СМС, ФТ и ОВРТ на 0,11 (0,07), 0,17 (0,07), 0,12 (0,06) и 0,06 (0,08) мм, соответственно. Но уже к концу первого года наблюдения в группе ОВРТ процесс дегенерации хряща затормозился, его толщина составила 0,05 (0,08), сравнительно с исходной. В группах НПВП, СМС, ФТ толщина хряща снижалась прогрессивно до 0,11 (0,09), на 0,18 (0,09), на 0,14 (0,15) мм ($p < 0,0001$). Через 3 года только в группе ОВРТ толщина хряща оставалась практически неизменной, тогда как при проведении медикаментозного лечения НПВП, СМС и после ФТ показатели были значительно хуже исходных – снижение высоты хряща на 0,6-0,7 мм, что является свидетельством дальнейшего прогрессирования процесса.

Динамика толщины хряща, зарегистрированная в нашем исследовании, противоречит существующим представлениям. Так, СМС, считающиеся сегодня наиболее эффективными препаратами, препятствующими дегенеративным про-

цессам в хряще, не улучшили отдаленных показателей сравнительно с другими стандартными методами лечения – НПВП и ФТ. Это можно объяснить кратковременностью приема этих препаратов больными, вошедшими в наше исследование.

Дальнейший прием СМС не был запрещен протоколом исследования, однако, по-видимому, из-за высокой стоимости этих препаратов, больные данной группы в большинстве прекратили их принимать.

Неожиданно высокая сохранность хряща после однократного применения ОВРТ заставляет задуматься о возможных механизмах этого эффекта.

По мнению авторов, в патофизиологическом процессе деструкции хрящевой ткани ключевую роль играет боль, которая сама вызывается повреждением, а затем поддерживает порочный круг стимуляцией ее медиаторов. Важную роль в развитии катаболических процессов в хряще при ОА играют «провоспалительные» цитокины, особенно интерлейкин I (ИЛ-I) и туморнекротизирующий фак-

Динамика изменения толщины хряща по УЗИ (мм)

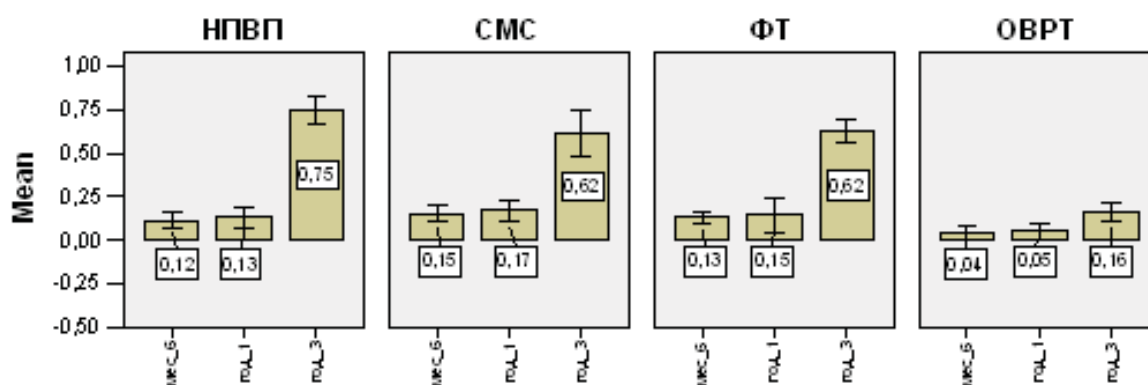


Рисунок 4. Оценка динамики толщины хряща суставов в сравнении с исходной по данным УЗИ (мм).

тор α (ТНФ- α), которые активизируют ферменты, принимающие участие в протеолитическом повреждении хрящевой ткани. Облучение в низкой дозе прерывает этот порочный круг. Для подтверждения наших предположений требуется рандомизированное исследование с достаточной мощностью.

Значимо более высокая эффективность ОВРТ сравнительно со стандартными методами лечения ОА ставит вопрос о безопасности метода для более широкого его применения. За весь период наблюдения не было зарегистрировано значимых изменений лабораторных показателей. Это свидетельствует о системной безопасности метода ОВРТ при использованных схемах облучения. Локальная безопасность ОВРТ будет предметом изучения в дальнейшей работе, но предварительные данные, полученные при ретроспективном анализе состояния облученных 10-15 лет назад кожи и мягких тканей у больных, получавших ОВРТ по поводу ОА различных локализаций, вполне обнадеживают.

Заключение

Анальгетический эффект при лечении ОА коленных суставов стандартными средствами сохраняется не более 6 мес., после чего происходит возобновление БС, УС, прогрессирование дегенеративных изменений в хряще. ОВРТ в лечении хронического БС оказывает выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие, способствует восстановлению свободы движения в суставах. Терапевтический эффект после окончания курса ОВРТ сохраняется как минимум в течение 3 лет. Побочных эффектов при проведении ОВРТ не выявлено, что свидетельствует о его безопасности, хорошей переносимости.

Список литературы

1. Борейко С. Б. Сравнение результатов лечения воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов с использованием гамма и рентгенотерапии / С. Б. Борейко, Т. Ф. Тихомирова, В. В. Рожковская и др. // Материалы Невского радиологического форума, С-Пб, 2005, с 387.
2. Коваленко В. Н. Остеоартроз./В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич./Киев, Морион; 2003.
3. Мазуров В. И., Клиническая ревматология. Руководство для врачей/ В. И. Мазуров // С-Пб, Фолиант, 2005, 2-е издание, с. 386-420.
4. Насонов Е. Л. Ревматология национальное руководство/Е. Л. Насонов, В. А.Насонова./ М., ГЭОТАР — Медиа, 2008, с. 573-588.
5. Панышин Г. А. Рентгенотерапия неопухолевых заболеваний, Материалы Невского радиологического форума, /Г.А.Панышин, Ю.Н.Рыбаков // С-Пб, 2005, с. 386.
6. Фоломеева О. М., Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. / О. М. Фоломеева, Е. А. Галушко, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология, № 4, 2008, с. 4-13.
7. Харченко В. П. Лучевая терапия неопухолевых заболеваний. / В. П. Харченко // Пособие для врачей МЗ РФ, М., 1999, 29 с.
8. Эрдес Ш. Ф. Распространенность артралгий и припухания суставов у жителей разных регионов РФ. / Ш. Ф. Эрдес, Е. А.Галушко, Л. А. Бахтина с соавт. //Научно-практическая ревматология, 2004, № 4, с. 42-47.

9. Abramson S. B., Amin A. R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastro-intestinal failure. // *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1998; 10:263-8.
10. Bellamy N. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. / N. Bellamy, W. W. Buchanan, C. H. Goldsmith, et al. // *J. Rheumatol.*, 1988; 15: 1833–40.
11. Clegg D. O., Reda D. J., Harris C. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. // *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354; P.795-808.
12. Gureje O., Simon G. E., Van Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care. / O. Gureje, G. E. Simon, M Van Korff // *Pain*; 2001; Vol. 92; P. 195-200.
13. Helmick C. G. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. // C. G. Helmick, D. T. Felson, R. C. Lawrence et al. // *Arthr. Rheum.*, Part 1, 2008, 58, p. 15-25.
14. Huskisson E. C. Measurement of pain. / E.C. Huskisson // *Lancet*, 1974, Nov 9, 2, (7889), 1127–31.
15. Kellgren J. H. Radiological assessment of osteoarthritis. / J. H. Kellgren, J. S. Lawrence // *Ann. Rheum. Dis.* 1957; 16(4):494-502.
16. Lawrence R. C. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. // R. C. Lawrence, C. G. Helmick, D. T. Felson et al. // *Arthr. Rheum.*, Part, 2008, 58, p. 26-35.
17. Lequesne M. G. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis / M. G. Lequesne // *J. Rheumatology*, 1997 № 24 , p. 779-791.
18. Morehead K. Osteoarthritis. What therapies for this disease of many causes? / K. Morehead, K.E Sack // *Postgrad. Med.*; 2003; 114 (5): 11-7.
19. Wagenmakers R. Predictive value of the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index for the amount of physical activity after total hip arthroplasty. / R. Wagenmakers, M. Stevens, I. van den Akker-Scheek et al. // *Physical Therapy*; 2008; 88: 211-9.