

ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АППЛИКАЦИЙ КСИДИФОНА НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Т.А. ДАШИНА*, Л.Г. АГАСАРОВ**

* «Мединцентр» ГлавУпДК при МИД России, 4-й Добрынинский пер., д.4, Москва, 119049, Россия

** ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Трубецкая ул., д.8, стр. 2, Москва, 119991, Россия

Аннотация. Цель исследования. Изучение эффективности аппликаций ксидифона на динамику показателей качества жизни и исход заболевания у больных остеоартрозом. *Материалы и методы исследования.* В рандомизированное открытое, сравнительное в параллельных группах, с активным контролем исследование включено 60 пациентов с остеоартрозом коленного сустава II-III-IV стадии, болями при движении более 40 мм по Ваш и индексом Лекена более 9 баллов. 30 пациентов получали лечение аппликациями ксидифона на протяжении 30 дневного периода наблюдения и 30 пациентов в группе сравнения за такой же период получили лечение в виде перорального приема диклофенака. Оценивались динамика боли при движении и в покое по Ваш, индекс WOMAC, общая оценка эффективности терапии пациентом и врачом, качество жизни оценивалось по шкале самочувствия EQ-5Dvas, эффективность по критерию OMERACT-OARSI и потребности в НПВП. *Результаты и их обсуждение.* Анализ по критерию OMERACT-OARSI продемонстрировал высокий процент ответа на терапию, статистически значимое уменьшение интенсивности боли при движении и в покое продемонстрировали все пациенты группы аппликаций ксидифона и группы сравнения и составило в обеих группах 70-71%. Статистически значимое снижение показателя получено при подсчете суммарного балла WOMAC, а также по шкалам «боль», «скованность» и «функция» в обеих исследовательских группах $P < 0,01$. Статистически значимого различия между исследовательскими группами не получено $P > 0,05$. Статистически значимо повысилась качество жизни по шкале самочувствия EQ-5Dvas в основной группе и группе сравнения $P < 0,05$, при отсутствии статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения $P > 0,05$. *Заключение.* Полученные данные проведенного научного исследования по критериям оценки эффективности OMERACT-OARSI позволяют говорить о сопоставимости метода лечения аппликациями ксидифона с НПВП по влиянию на суммарные показатели индекса WOMAC и по показателям «боль», «скованность» и «функция» у больных ОА.

Ключевые слова: остеоартроз, ксидифон, аппликации.

THE EFFECT OF LOCAL THERAPY OF APPLICATIONS OF XYDIPHONE ON THE OUTCOME OF THE DISEASE AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

T.A. DASHINA*, L.G. AGASAROV**

* *Medincenter of Main Administration for Service to the Diplomatic Corps of Russia, 4th Dobryninsky side street, 4, Moscow 119049, Russia*

** *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Trubetskaya St., 8, Build. 2, Moscow, 119991, Russia*

Abstract. *Objectives.* To study the effectiveness of applications of xydiphone on the dynamics of indicators of quality of life and the outcome of the disease in patients with osteoarthritis. *Materials and methods.* The randomized open, comparative in parallel groups, with active control study included 60 patients with osteoarthritis of the knee II-III-V stage, pain when moving more than 40 mm in Your and Leken index more than 9 points. 30 patients were treated with xidiphone applications during the 30-day follow-up period and 30 patients in the comparison group received oral diclofenac treatment during the same period. The dynamics of pain during movement and at rest according to Your womac index, the overall assessment of the effectiveness of therapy by the patient and the doctor, the quality of life (QL) was evaluated on the scale of well-being EQ-5Dvas, the effectiveness of OMERACT-OARSI and the need for NSAIDs. *Results.* The OMERACT-OARSI TEST showed a high response rate to therapy, a statistically significant decrease in the intensity of pain during movement and at rest was demonstrated by all patients of the group of applications of xydiphone and the comparison group and amounted to 70-71% in both groups. A statistically significant decrease in the index was obtained by calculating the total score of WOMAC, as well as on the scales of "pain", "stiffness" and "function" in both research groups $P < 0.01$. No statistically significant difference between the study groups was obtained $P > 0.05$. QOL was significantly increased on the EQ-5D vs well-being scale in the main group and comparison group $P < 0.05$, in the ab-

sence of statistically significant differences between the main group and comparison group $P > 0.05$. *Conclusion.* The obtained data of the conducted scientific study on the criteria for evaluating the effectiveness of OMERACT-OARSI allow us to talk about the comparability of the method of treatment with applications of xidiphone NSAIDs on the effect on the total indicators of the WOMAC index and on the indicators of "pain", "stiffness" and "function" in patients with OA.

Keywords: osteoarthritis, xidiphone, applications.

Введение. *Остеоартроз* (OA) – самое распространенное заболевание суставов, встречающееся у 10-20% в популяции [2, 6]. OA характеризуется болевым синдромом, нарушением функции суставов, снижением качества жизни и высоким процентом инвалидизации [1, 10]. В России OA страдают 13% взрослого населения, в 68% случаев поражаются коленный или тазобедренный суставы [1, 2].

Лечение OA остается нелегкой задачей несмотря на большой выбор немедикаментозных и медикаментозных методов, ввиду ограниченной значимости терапевтических эффектов. В настоящее время рассматриваются чрезкожные методы лекарственной терапии OA [1, 2, 6]. В этой связи, нами исследована и разработана методика чрезкожного (транскутанного) введения «ксидифона».

Ксидифон (*Xydifonum*), (*etidronat acid*) – моонатриевая, монокалиевая соль 1-гидроксиэтилиденбисфосфоновой кислоты, является аналогом естественного регулятора кальция в организме человека неорганического пирофосфата и относится к классу соединений под общим названием бисфосфонаты. Преимуществом ксидифона по сравнению с естественным регулятором клеточного обмена кальция заключается в его устойчивости к спонтанному и ферментативному гидролизу. В настоящее время доказано позитивное влияние бисфосфонатов в том числе и ксидифона не только на костную резорбцию и естественный апоптоз клетки, но и на течение различных заболеваний, связанных с воспалением нервно-мышечных тканей, периартикулярной ткани, различных обменных и иммунных нарушений [4].

При воспалительных процессах КСИДИФОН связывает Ca^{2+} , тем самым предупреждает гиперкоагуляцию и секрецию гистамина в очаге воспаления. Этим достигается опосредованный противоотечный эффект. КСИДИФОН, связывая Zn^{2+} , в очаге воспаления приводит к снижению возбудимости симпатических образований, что выражается в предотвращении развития болевого синдрома у больных уже на ранних стадиях его развития.

Также известно, что бисфосфонаты способны ингибировать синтез остеобластами интерлейкина-6, который в свою очередь с одной стороны способен усиливать костную резорбцию, а с другой стороны вызывать деструкцию хрящевой ткани [3-5].

Фармакокинетические исследования ксидифона показали, что препарат всасывается через неповрежденную кожу значительно лучше, чем через стенку ЖКТ (3-5% по сравнению с 0,5-1% соответственно), тем самым улучшается биодоступность, что обеспечивает более высокий терапевтический эффект [4, 5].

Имеются исследования связанные с эффективным применением препарата в неврологической, кардиологической, урологической практике, что делает препарат еще более привлекательным для лечения OA, учитывая факт наличия у больных OA в качестве коморбидных заболеваний в первую очередь сердечно-сосудистых [3-5].

Целью исследования послужило изучение эффективности аппликаций эфирных масел на динамику показателей качества жизни и исход заболевания у больных OA.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на базе ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, в прошлом (ФГБУ «РНЦМРиК» МЗ РФ). Программа исследования одобрена Научным Советом и прошла все необходимые процедуры для ее исполнения со стороны этического комитета. Протокол №3 от 18.03.2009г.

Дизайн проводимого исследования: рандомизированное, открытое, сравнительное исследование в параллельных группах с активным контролем. В исследование включено 60 амбулаторных пациентов, 30 человек основной группы получали лечение в виде аппликаций «ксидифона» и 30 принимавших только НПВП – диклофенак.

Проведена сравнительная оценка эффективности терапии аппликаций «ксидифона» с группой контроля.

Методика лечения: 1. Для аппликации готовилась 2% эмульсия «ксидифона». Эмульсия из расчета 5-7 г/на сустав, втиралась в течение 10-15 минут самим пациентом на соответствующие суставы (коленные или тазобедренные) и не смывалась до следующей процедуры. Перед последующей процедурой остатки эмульсии смывались. Процедуры проводились через день курс лечения составлял 12 процедур в месяц.

Группу контроля составили пациенты принимавшие только НПВП – диклофенак. Перед началом лечения все пациенты принимали НПВП – диклофенак в дозировке 50-100-150 мг/сутки.

Критерии включения:

– Пациенты с OA коленного сустава II-IV стадии, диагностированным соответственно классифи-

кационным критериям Американской коллегии ревматологов [7] и рентгенологическим критериям Келлгрена и Лоуренса [9].

- 2-х сторонний гонартроз и коксартроз ст. II-IV по Келлгрону.
- Возраст от 42 до 81 лет.
- Возраст больных более 40 лет
- Давность заболевания более года.
- Наличие боли в суставе при ходьбе 40 мм и более по ВАШ.
- Индекс Лекена более 9 баллов.
- Терапия НПВП.
- Отсутствие физиотерапии более 6 месяцев.
- Способность и желание пациента дать письменное информированное согласие и выполнять требования протокола.

Критерии не включения:

- ОА коленного сустава I рентгенологических стадий по классификации Келлгрена и Лоуренса.
- Наличие у пациента помимо ОА коленного сустава другого ревматического воспалительного, в том числе аутоиммунного заболевания (например, подагра, псориатический артрит, серонегативный спондилоартрит, системная красная волчанка, склеродермия, воспалительная миопатия и др.) или указание на подобные заболевания в анамнезе.
- Гнойный (септический) артрит коленного сустава в анамнезе.
- Лихорадка и острое воспаление.
- Туберкулез любой локализации.
- Злокачественные новообразования или подозрение на них.
- Обострение язвенной болезни.
- Заболевания и крови.
- Неконтролируемое повышение артериального давления.
- Сахарный диабет.
- Индекс массы тела ≥ 35 кг/м².
- Цирроз печени.

Таблица 1

Характеристика пациентов по группам лечения

Показатели		Основная группа Аппликации ЭМ (n=30)	Группа контроля НПВП (n=30)	P
Пол *	Ж	25(83%)	26(80%)	0,63
	М	5 (17%)	4 (26%)	
Возраст, годы†		63 [55,7;71,2]	66 [54,9;70,3]	0,68
ИМТ, кг/м ² †		30,1 [29,5;32,8]	30,3[28,7;31,9]	0,57
Длительность заболевания, годы†		5,1[3,2;9,7]	5,2 [3,4;9,1]	0,69
Стадия гонартроза*	II	14 (47%)	15 (50%)	0,35
	III	13 (43%)	12 (40%)	
	IV	3 (10%)	3 (10%)	
Индекс Лекена, баллы†		12 [9,3;13,6]	12 [9,6;13,4]	0,79
Интенсивность боли в покое по ВАШ, мм†		47 [27,3;49,1]	45 [27,9;47,3]	0,35
Интенсивность боли при движении по ВАШ, мм†		57[43,8;63,9]	54 [45,1;62,9]	0,41
Суммарный индекс WOMAC, мм†		1132 [879;1479]	1127 [871;1481]	0,63
Шкала боли WOMAC, мм†		187 [141;314]	181[142;298]	0,57
Шкала скованности WOMAC, мм †		93[51;103]	92 [53;109]	0,59
Шкала функции WOMAC, мм †		581 [453;829]	582 [467;855]	0,63
EQ-5Dvas		0,41[0,38;0,52]	0,42[0,32;0,53]	0,69

Примечание: † – результаты представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентиль.

* – число пациентов (доля от всей численности группы)

План исследования включал 5 дней анкетированного контроля (АК) перед 1 процедурой 0 день,

после 3 процедуры, -6, -9 и 12 соответственно. Анкетирование в группе контроля проводилось в такой же последовательности. Перед процедурой осуществлялись сбор жалоб, оценка объективного статуса, анкетирование пациентов, а также оценка эффективности и безопасности терапии. Лечение проводилось в течение 30 дней. Пациенты получали процедуры через день.

Оценка боли была точкой начала и окончания наблюдения. Оценивали боль при движении по ВАШ. Дополнительными критериями эффективности были динамика индекса *WOMAC*, боли в покое по ВАШ, общая оценка эффективности терапии пациентом и врачом (как «значительное улучшение», «улучшение», «без эффекта», «ухудшение» или «затрудняюсь ответить»). *Качество жизни* (КЖ) оценивалось по шкале самочувствия *EQ-5Dvas*, Критерий ответа на терапию *OMERACT-OARSI* (статусу «ответчика» соответствует значительное улучшение динамики боли или функции на $\geq 50\%$ или ≥ 20 мм по ВАШ, или улучшение – на 20% или 10 мм по ВАШ 2-х из 3-х следующих пунктов: боль, функция, общая оценка состояния пациентом), а также потребность в терапии НПВП [8].

Исследование закончили 54 человек. Все пациенты включая группу контроля в начале лечения принимали НПВП в суточной дозировке 50-100-150 мг диклофенака, от приема НПВП отказались 6 пациентов в группе контроля из-за побочных реакций со стороны ЖКТ.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ *SPSS 19*. Применялись методы статистики для непараметрического типа данных. Результаты представлены медианами (*Me*), 25% и 75% перцентиль. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Все исследуемые группы больных исходно были сопоставимы по возрасту, полу, *индексу массы тела* (ИМТ), длительности заболевания, показателям тяжести патологического процесса (табл. 1). Как следует из таблицы, в исследовании приняли участие преимущественно женщины в возрасте около 60 лет с избыточной массой тела. Среди пациентов преобладали больные с II-III стадией ОА и с выраженной степенью тяжести заболевания при подсчете альго-функционального индекса Лекена (в среднем 12 баллов).

Таблица 2

Динамика боли по ВАШ (мм), *Me* [25; 75 перцентиль] на фоне аппликаций «ксидифона» и группы сравнения

	АК Число проц.	Группа 1 АЛ	<i>P</i> *	Группа 5 НПВП	<i>P</i> *	<i>P</i> **
Боль при движении	0	57 [43,8;63,9]		54 [45,1;62,9]		0,41
	3	46 [43,9;58,9]	0,01	45 [42,1;60,3]	0,01	>0,05
	6	40 [36,9;44,1]	0,001	41 [37,9;44,5]	0,001	>0,05
	9	20 [21,9;38,9]	0,0001	21 [22,7;39,1]	0,0001	>0,05
	12	21 [18,1;37,9]	0,0001	20 [19,3;38,1]	0,0001	>0,05
Боль в покое	0	46 [26,9;49,5]		43 [28,3;46,9]		0,35
	3	31 [23,8;40,5]	0,05	32 [22,1;41,2]	0,05	> 0,05
	6	25 [18,9;27,9]	0,0002	24 [19,5;28,1]	0,0002	>0,05
	9	13 [12,1;23,7]	0,0001	14 [12,5;24,1]	0,0001	>0,05
	12	14 [12,5;24,1]	0,0001	14 [12,7;23,9]	0,0001	>0,05

Примечание: *P** – статистическая значимость изменения показателя внутри группы по сравнению с исходным значением. *P*** – статистическая значимость различий между 1,2 группами

На фоне лечения (табл. 2) статистически значимое уменьшение интенсивности боли при движении продемонстрировали пациенты в обеих исследовательских группах. После 3 процедуры (на 7 день лечения) в обеих группах боль уменьшилась на 20%, после 6 процедуры (-14 день лечения) на 50%, и после 9-12 процедуры (-21-30 день лечения) на 70-71% по сравнению с состоянием до начала лечения. Статистически значимого различия между исследовательскими группами не получено $P > 0,05$. Положительный эффект сохранялся и после окончания курса терапии.

Достоверное уменьшение боли в покое (табл. 2) наблюдалось также во всех исследовательских группах на всех этапах анкетированного контроля. Показатели боли в покое после 3 процедуры (на 7 день наблюдения) в обеих группах снизились на 21%, после 6 процедуры (-14 день наблюдения) на 50%. Максимальный анальгетический эффект получен также после 9-12 процедур (на 21-30 день наблюдения) на 70-71%, в обеих группах. Статистически значимого различия между исследовательскими группами не получено $P > 0,05$.

Обе исследовательские группы продемонстрировали положительную динамику индекса *WOMAC* (табл. 3).

Сравнительная динамика индекса *WOMAC*, *Me* [25;75 перцентиль] на фоне лечения больных ОА аппликациями «ксидифона» и группы сравнения

<i>WOMAC</i>	АК После процедур	Группа аппликаций ЭМ	Группа НПВП	<i>P</i> *
Шкала боли <i>WOMAC</i> , мм†	0	186[142;289]	187[139;319]	0,57
	3	153[113;254]*	156[118;280]*	>0,05
	6	99[80;191]**	101[79;193]**	>0,05
	9	61[51;125]**	60[52;127]**	>0,05
	12	61***[48;129]	64***[47;126]	>0,05
Шкала скованности <i>WOMAC</i> , мм†	0	94[49;107]	92 [59;113]	0,59
	3	81 [51;93] *	80[50;94] *	>0,05
	6	52[38;87] ***	51[37;88] ***	>0,05
	9	42[45;58] ***	43[44;56] ***	>0,05
	12	40[47;52]***	41[44;51]***	>0,05
Шкала функции <i>WOMAC</i> , мм†	0	581[453;829]	582 [467;855]	0,63
	3	462[361;667] *	461[385; 723]*	> 0,05
	6	405[311;571] **	409[315;569] **	> 0,05
	9	298[205;442] **	293[203;440] **	> 0,05
	12	268 [232;437]	271 [239;432] ***	> 0,05
Суммарный индекс <i>WOMAC</i> , мм†	0	1139 [882;1481]	1129 [889;1491]	0,63
	3	901[671;1121] *	921[669;1129] *	> 0,05
	6	605[403;753] **	608[401;757] **	> 0,05
	9	469 [289;678] ***	462[287;677] ***	> 0,05
	12	393[252;581] ***	395[259;579] ***	> 0,05
<i>EQ-5Dvas</i>	До лечения	0,42[0,36;0,57]	0,43[0,35;0,58]	0,69
<i>EQ-5Dvas</i>	После лечения	0,57[0,51;0,67]**	0,53[0,49;0,63]*	> 0,05

Примечание: * – статистическая значимость изменения показателя внутри группы по сравнению с исходным значением $P < 0,05$. ** – статистическая значимость изменения показателя внутри группы по сравнению с исходным значением $P < 0,002$. *** – статистическая значимость изменения показателя внутри группы по сравнению с исходным значением $P < 0,0001$. *P** – статистическая значимость различий между 1,2 группами

Статистически значимое снижение показателя получено при подсчете суммарного балла индекса *WOMAC*, а также по шкалам «боль», «скованность» и «функция» $P < 0,0001$. Статистически значимого различия между основной группой и группой сравнения не получено $P > 0,05$.

Динамика оценки приема НПВП (табл. 4) показала, статистически значимое снижение приема диклофенака уже после 3 процедуры аппликаций ксидифона $P < 0,05$, в группе контроля отмечено увеличение суточной дозы НПВП после первого анкетирования. В основных исследовательских группах к концу лечения 26% пациентов принимали НПВП по требованию и 27% пациентов в группе контроля.

Таблица 4

Сравнительная динамика приема суточной дозировки диклофенака, *Me* [25;75 перцентиль] на фоне лечения аппликациями «ксидифона» и группы сравнения

№ п/п	АК После процед	Группа1 Аппликации «ксидифона» ДКмг	<i>P</i> *	Группа 2 НПВП ДКмг	<i>P</i> *	<i>P</i> **
1	0	100 [57;125]		100[50;133]		0,67
2	3	50[00;75]	0,05	100[50;150]	0,1	< 0,01
3	6	00[00;50]	0,0001	100[50;150]	0,1	<0,0001
4	9	00[00;50]	0,0001	100[50;150]	0,1	<0,0001
5	12	00[00;50]	0,0001	100[50;150]	0,1	<0,0001

Примечание: *P** – статистическая значимость изменения показателя внутри группы по сравнению с исходным значением. *P*** – статистическая значимость различий между 1,2 группами

Оценка эффективности терапии пациентом и врачом была удовлетворительной. В основных группах ответы «значительное улучшение» и «улучшение» дали 26,6% и 46,8% пациентов соответственно, лечение не эффективным считали 26,6% пациентов. Отказа от лечения в связи с побочными эффектами в основной группе не было. В группе контроля ответы «значительное улучшение» и «улучшение» дали 23,3% и 46,8% пациентов соответственно, лечение не эффективным считали 10% пациентов и 19,6% пациентов отказались от лечения НПВП из-за развития осложнений со ЖКТ.

Анализ по критерию *OMERACT-OARSI* продемонстрировал высокий процент ответа на терапию в основной группе и в группе контроля у 71-72% пациентов. После проведенного курса лечения в обеих группах отмечалось статистически значимое улучшение общего самочувствия пациентов по шкале *EQ-5Dvas* $P < 0,05$. При отсутствии различий между исследовательскими группами $P > 0,05$.

Переносимость лечения была хорошая в группе пациентов получавших аппликации «ксидифона». В общей сложности отказались от лечения только пациенты группы сравнения получавшие НПВП 6 человек (19,6%) из-за побочных явлений со стороны органов пищеварения в виде тошноты, болей в кишечнике различной локализации, диареи.

Полученные данные проведенного научного исследования с использованием методов статистики и критериев оценки эффективности *OMERACT-OARSI* позволяют говорить о сопоставимости лечения ОА аппликациями «ксидифона» как метода лечения с НПВП по влиянию на боль, скованность, улучшение функциональных возможностей и показатели самочувствия пациента. И превосходят по отсутствию осложнений. Включение аппликации «ксидифона» в лечение больных ОА приводило к эффективному влиянию на исход заболевания и повышение качества жизни. В основной группе у больных с ОА не регистрировались случаи осложнения со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и почек. Однако, 26% пациентов в основной группе (пациенты ОА III-IV ст. с выраженным синовитом) продолжали принимать НПВП по требованию после курса аппликаций «ксидифона». В контрольной группе эту цифру составило 27% пациентов. Переносимость НПВП у этих пациентов была хорошей. По данным динамики показателей шкалы самочувствия *EQ-5Dvas*, статистически значимо улучшение наблюдалось в обеих исследовательских группах при отсутствии различия между группами.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования, с использованием индекса *WOMAC*, шкалы самочувствия *EQ-5Dvas* и критериев оценки эффективности терапии *OMERACT-OARSI*, удалось установить эффективность аппликаций «ксидифона» в терапии ОА, положительно влияющих на исход болезни и качество жизни пациента. Была выявлена сопоставимость аппликаций «ксидифона» по влиянию на уровень боли, скованности в суставах, функциональные возможности и оценку самочувствия пациентов с ОА. Что свидетельствует о позитивном влиянии аппликаций «ксидифона» на исход заболевания и показатели качества жизни у больных ОА. Данное исследование позволяет рекомендовать включение методов локальной терапии аппликациями «ксидифона» в стандарты лечения ОА, на этапах поликлиника, стационар, центр реабилитации, санаторий-курорт для терапевтического, ревматологического и травматологического профиля.

Выводы:

1. Аппликации «ксидифона» положительно влияют на качество жизни больных ОА и исход заболевания.
2. Аппликации «ксидифона» являются эффективным методом лечения пациентов с ОА в амбулаторных условиях.
3. Аппликации ЭМ сопоставимы с НПВП по влиянию на «боль», «функцию» и «скованность» в суставах у больных ОА.
4. Аппликации «ксидифона» не имеет побочных явлений, хорошо переносится пациентами и не приводит к обострению сопутствующих заболеваний больных остеоартрозом.

Литература

1. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространения ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000-2010 гг. // Научно-практическая ревматология. 2012. №50(2). С. 10–12.
2. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш., Бугрова О.В., Дыдыкина И.С., Дубиков А.И., Меньшикова Л.В., Пешехонова Л.К., Ребров А.П., Торгашин А.Н., Трофимов Е.А., Якупова С.П., Зонина Е.В., Брюйер О., Купер С., Реджинстер Ж., Князева Л.А. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту // Научно-практическая ревматология. 2016. №(54). С. 641–653.
3. Дятлова Н.М., Темкина В.Я., Попов К.И. Комплексоны и комплексонаты металлов. М.: Химия, 1988. 544 с.

4. Матковская Т.А., Попов К.И., Юрьева Э.А. Бисфосфонаты. Свойства, строение и применение в медицине. М.: Химия, 2001. 224 с.
5. Новый хелатирующий агент-ксидифон в фармакологии, токсикологии и терапии (Доклады 2-го Всесоюзного рабочего совещания по применению комплексонов в медицине). Москва: Московский НИИ Педиатрии и детской хирургии МИНЗДРАВА РСФСР НПО ИРЕА, 1990.
6. Ревматология: Клинические рекомендации / Под ред. акад. РАМН Насонова Е.Л. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 333.
7. Altman R. criteria for classification of clinical osteoarthritis // *J Rheumatol suppl.* 1991. № 27. P. 10–12.
8. Development and preliminary psychometric testing of a new OA pain measure – an OARSI/OMERACT initiative // *Osteoarthritis Cartilage.* 2008. №16(4). P. 409–414.
9. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiographic assessment of osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 1957. №16. P. 494–501.
10. Staud R. Evidence for shared pain mechanisms in osteoarthritis, low back pain, and myofascial pain. *Curr Rheumatol Rep.* 2011. №13(6). P. 513–520.

References

1. Balabanova RM, Jerdes ShF. Dinamika rasprostraneniya revmaticheskikh zabolevaniy, vkhodjashchih v XIII klass MKB-10, v populjacii vzroslogo naselenija Rossijskoj Federacii za 2000-2010 gg [The dynamics of the spread of rheumatic diseases included in the XIII class of ICD-10 in the population of the adult population of the Russian Federation for 2000-2010]. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2012;50(2):10-2. Russian.
2. Denisov LN, Cvetkova ES, Golubev GS, Bugrova OV, Dydykina IS, Dubikov AI, Men'shikova L, Peshehonova L, Rebrov AP, Torgashin AN, Trofimov EA, Jakupova SP, Zonova EV, Brjufer O, Kuper C, Redzhinstev Zh, Knjazeva LA. Algoritm lechenija osteoartrita kolennogo sustava Evropejskogo obshhestva po klinicheskim i jekonomicheskim aspektam osteoporoza i osteoartrita (ESCEO) primenim v rossijskoj klinicheskoj praktike: sovmestnoe zakljuchenie vedushchih rossijskich specialistov i jekspertov ESCEO po osteoartritu [The European Society for the Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) treatment algorithm for the osteoarthritis-to-knee joint of the European Society is applicable in Russian clinical practice: a joint opinion of leading Russian specialists and ESCEO experts on osteoarthritis]. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2016;(54):641-53. Russian.
3. Djatlova NM, Temkina VJ, Popov KI. Kompleksy i kompleksony metallov [Complexes and complexonates of metals]. Moscow: Himija; 1988. Russian.
4. Matkovskaja TA, Popov KI, Jur'eva JeA. Bisfosfonaty. Svojstva, stroenie i primenenie v medicine [Bisphosphonates. Properties, structure and application in medicine]. Moscow: Himija; 2001. Russian.
5. Novyj helatirujushhij agent-ksidifon v farmakologii, toksikologii i terapii (Doklady 2-go Vsesojuznogo rabocheho soveshhanija po primeneniju kompleksonov v medicine) [A new chelating agent, xidiphon in pharmacology, toxicology and therapy (Reports of the 2nd All-Union Workshop on the use of complexones in medicine)]. Moscow: Moskovskij NII Peditrii i detskoj hirurgii MINZDRAVA RSFR NPO IREA; 1990. Russian.
6. Revmatologija: Klinicheskie rekomendacii [Rheumatology: Clinical recommendations]. Pod red. akad. RAMN Nasonova EL. 2-e izd., ispr. i dop. Moscow: GJeOTAR-Media; 2010. Russian.
7. Altman R. criteria for classification of clinical osteoarthritis. *J Rheumatol suppl.* 1991;27:10-2.
8. Development and preliminary psychometric testing of a new OA pain measure – an OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(4):409-14.
9. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiographic assessment of osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1957;16:494-501.
10. Staud R. Evidence for shared pain mechanisms in osteoarthritis, low back pain, and myofascial pain. *Curr. Rheumatol Rep.* 2011;13(6):513-20.

Библиографическая ссылка:

Дашина Т.А., Агасаров Л.Г. Влияние локальной терапии аппликаций ксидифона на исход заболевания и показатели качества жизни у больных остеоартрозом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №5. Публикация 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-5/3-4.pdf> (дата обращения: 27.09.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16532. *

Bibliographic reference:

Dashina TA, Agasarov LG. Vlijanie lokal'noj terapii aplikacij ksifidiona na ishod zabolevanija i pokazateli kachestva zhizni u bol'nyh osteoartrozom [The effect of local therapy of applications of xidiphon on the outcome of the disease and quality of life in patients with osteoarthritis]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2019 [cited 2019 Sep 27];5 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-5/3-4.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16532.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-5/e2019-5.pdf>