

РОЛЬ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА В ЛЕЧЕНИИ ДЕФОРМИРУЮЩЕГО ОСТЕОАРТРОЗА

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10252275>

Н.Х.Тухтаева, Г.Х.Хасанова.

*Ташкентская медицинская академия, Узбекистан, Ташкент
Ташкентский международный университет Кимё, Узбекистан, Ташкент,*

N.Kh. Tukhtaeva, G.Kh. Khasanova

*Tashkent Medical Academy, Uzbekistan
Kimyo International University in Tashkent, Uzbekistan*

Резюме

Деформирующий остеоартроз (ДОА) является распространенным заболеванием в практике врачей разных специальностей. Ведущими международными организациями регулярно обновляются рекомендации по лечению пациентов с этим заболеванием. Положения экспертов отличаются по отношению к различным вмешательствам. Дискутабельным является применение группы медленнодействующих симптоматических средств для лечения ДОА (Symptomatic Slow-Acting Drug in Osteoarthritis, SYSADOA), таких как глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат (ХС). К сегодняшнему дню накоплены данные об эффективности и хорошей переносимости этих препаратов, что имеет большое значение при выраженной коморбидности пациентов с ДОА. Результаты многочисленных исследований, обзор которых представлен авторами, позволили предположить возможный механизм анальгетического и противовоспалительного действия ХС. В рекомендациях Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний костно-мышечной системы (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) в 2019 г. дана настоятельная рекомендация использовать высококачественный ХС для долгосрочной фоновой терапии.

Ключевые слова

остеоартрит, рекомендации, симптоматические препараты замедленного действия, хондроитина сульфат.

Введение

Деформирующий остеоартроз (ДОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов, поражающим, по некоторым оценкам, более 240 млн человек в мире, и наиболее частой причиной ограничения активности у взрослых [1]. В МКБ-10 данное заболевание отнесено к классу «Артрозы» (M15-M19), в МКБ-11 – к классу «15. Болезни опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани».

К основным звеньям патогенеза ДОА относятся повышенная механическая нагрузка на сустав, которая приводит к повреждению тканей сустава, преобладание катаболических процессов над анаболическими в тканях хряща, приводящее к прогрессирующей потере содержания гликозаминогликанов и коллагена с последующим значительным снижением прочности на растяжение и эластичности хряща, а также хроническое системное воспаление низкой степени интенсивности в тканях сустава, возникающее либо вследствие генетических особенностей, либо при наличии ожирения и метаболического синдрома у пациента. Различные типы клеток, присутствующие в тканях суставов, под механическим напряжением активируют рецепторы врожденного иммунитета, а именно толл-подобные рецепторы (TLR). Повреждение тканей, вызванное избыточной нагрузкой, приводит к высвобождению широкого спектра молекул: гиалуроновой кислоты, фрагментов фибронектина, небольших протеогликанов, богатых лейцином, коллагена или олигомерного матриксного белка хряща (COMP), которые активируют рецепторы интегрина и врожденный иммунный ответ, в основном TLR2/4-опосредованную передачу сигналов пути и систему комплемента.

В последнее время различными ассоциациями опубликованы новые клинические рекомендации по диагностике и лечению ДОА. В 2019 г. обновлены рекомендации The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) [2], Osteoarthritis Research Society International (OARSI) [3], American College of Rheumatology (ACR) [4], в 2020 г. – The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [5] и American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) [6]. Все они содержат рекомендации по обязательному применению нефармакологических, фармакологических методов, а при необходимости – и хирургических.

Современные подходы к терапии ДОА

Сравнение рекомендаций по лечению ДОА тазобедренного и коленного суставов и уровня их доказательности [9] показало, что хотя руководящие

принципы в целом согласованы с нехирургической мультимодальной концепцией, включая обучение пациентов, физические упражнения и снижение веса при ожирении, некоторые рекомендации остаются расплывчатыми, а уровень доказательств сильно различается. Рекомендации противоречат друг другу в отношении использования стелек и чрескожной электрической стимуляции. Ни в одном руководстве не определено минимальное время консервативного лечения перед операцией. Общим подходом во всех рекомендациях является использование симптоматических средств (в основном НПВП, а также анальгетиков и опиоидов). Различия выявлены и в отношении использования медленнодействующих симптоматических средств для лечения ДОА (Symptomatic Slow-Acting Drug in Osteoarthritis – SYSADOA). Группой авторов [10] было высказано предположение, что эти различия могут быть частично связаны с методологическими вопросами, что подчеркивает важность совершенствования и согласования методологии руководящих принципов и, в идеале, разработки единых руководящих принципов, одобренных многими обществами и неправительственными организациями. Возможно, это согласование может быть достигнуто путем поощрения сотрудничества между национальными и международными организациями.

С учетом гетерогенности пациентов с ДОА в последние годы проводится активная работа по выделению различных фенотипов ДОА [11], что может способствовать повышению доказательности эффективности различных видов терапии этого заболевания в будущих клинических исследованиях. Так, в 2014 г. OARSI были предложены фенотипы, которые основывались на локализации поражения и коморбидности [12]. В 2016 г. авторами по результатам систематического обзора 24 исследований [13] также было предложено фенотипирование пациентов с ДОА коленного сустава. Были выделены фенотипы: «Болевой» (16–19% пациентов), «Воспалительный» (16–30%), «Метаболический синдром» (до 16%), «Костный и хрящевой обмен» (0,2–1,3%), «Механическая перегрузка» (12–22%), «Минимальное заболевание суставов» (17–47%). В 2020 г. группа исследователей [14] предложила 4 клинических профиля у пациентов с ДОА на ранних стадиях заболевания: биомеханический, воспалительный, метаболический, остеопоротический. Авторами для каждого фенотипа предложены наборы анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных критериев, по которым будет оцениваться принадлежность к фенотипу, а также переменные, которые можно использовать для оценки эффективности терапии в будущих

исследованиях. Так, например, биомеханический фенотип может включать в себя избыточный вес, нарушенную геометрию суставов, инструментально можно использовать рентгенографию, выявляющую смещения, и МРТ с морфометрией хряща. В качестве экспериментального изучения предложены: композиционная МРТ, определение С-концевого телопептида коллагена II типа в моче и СОМР в крови, а также выявление слабости четырехглавой мышцы бедра и оценка уровня физической активности, измеренной шагомером. Остеопоротический фенотип имеет более высокую распространенность у женщин, чем у мужчин, а также показывает резкое увеличение распространенности среди женщин в постменопаузе. В значительной степени предполагается связь со статусом половых гормонов, особенно с уровнем эстрогена. При этом фенотипе ключевую роль в развитии и прогрессировании ДООА может иметь усиленное ремоделирование и нарушение структуры субхондральной кости, возможно, будут эффективны препараты, активные в отношении кости. Инструментально это может быть оценено с помощью цифровой рентгенографии, РКТ и МРТ. МРТ может выявить характерный паттерн в субхондральной кости – фиброз, некроз, отек, а также остеофиты. Перспективными биомаркерами визуализации для ДООА колена при этом фенотипе могут быть субхондральная текстура трабекулярной кости и морфометрия по данным МРТ, можно использовать двойную энергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DEXA), изучаются возможности использования сцинтиграфии, ПЭТ. В качестве лабораторных маркеров используются С-концевой телопептид коллагена I типа в сыворотке и моче и остеокальцин. Повреждению суставов при метаболическом фенотипе могут в значительной степени способствовать компоненты метаболического синдрома, высокие уровни провоспалительных адипокинов, сахарный диабет и сердечно-сосудистые события. Поэтому с точки зрения исследователей биомаркерами могут служить: уровни лептина, жирных кислот (омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, докозагексаеновая кислота), уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), наличие сердечно-сосудистых заболеваний. Развитие тяжелого локального синовита отличает воспалительный фенотип от хронического системного воспаления низкой степени интенсивности, наблюдаемого во всех подтипах ДООА. Оценка синовиального воспаления может быть проведена с помощью МРТ и УЗИ. Биомаркерами, отражающими системное и синовиальное воспаление, могут быть высокочувствительный С-реактивный белок, уровень сывороточного TLR4, CD163 и CD164 в плазме крови и в синовиальной

жидкости. Тем не менее необходимо отметить, что в настоящее время нет варианта фенотипов ДОА, одобренного всеми экспертными группами.

Важной особенностью пациентов с ДОА является выраженная коморбидность. Так, по данным метаанализа [15], 67% пациентов с ДОА имеют по крайней мере еще одно хроническое заболевание, что встречается на 20% чаще, чем у лиц без ДОА. Чаще всего пациенты имели поражение желудочно-кишечного тракта, психологические проблемы, сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были инсульт, язва желудка и метаболический синдром. Наличие нескольких хронических заболеваний у одного человека приводит к более высокой летальности, увеличению количества госпитализаций, ухудшению физического и психического здоровья, исхода болезни и снижению качества жизни. Кроме того, это усложняет лечение ДОА из-за увеличения количества лекарств (вариант лекарственного взаимодействия) и возможности обострения сопутствующих заболеваний на фоне терапии ДОА. Это значительно ограничивает врача в широком использовании НПВП и приводит к необходимости подбора других противовоспалительных препаратов, не имеющих так их побочных эффектов.

Поэтому уже с 2014 г. ESCO предложило алгоритм, максимально приближенный к клинической практике. Наряду с нефармакологическими методами к терапии первой линии отнесены SYSADOA как базисные средства, обладающие противовоспалительным, анальгетическим эффектом, хорошей переносимостью и имеющие доказательства влияния на прогноз заболевания. Одним из представителей данной группы является хондроитина сульфат (ХС), который включен во многие рекомендации по ведению пациентов с ДОА.

Роль хондроитина сульфата в фармакотерапии пациентов с ДОА

Хондроитин является основным компонентом внеклеточного матрикса суставного хряща, который играет важную роль в создании значительного осмотического давления. Таким образом, он может обеспечить хрящу резистентность и эластичность, чтобы противостоять растягивающим нагрузкам. Фармакокинетика ХС была исследована у здоровых добровольцев [16]. ХС быстро всасывается при пероральном приеме, абсолютная биодоступность составляет 12%. Исследование показало, что ХС не взаимодействует с цитохромом P450 2D6, являющимся основным цитохромом печени, участвующим в метаболизме 25% наиболее часто назначаемых лекарственных средств [17]. ХС накапливается в коленных суставах по дан

едым сцинтиграфии. ХС и его фракции ингибируют хемотаксис, индуцированный активированной зимозаном сывороткой, способны уменьшать фагоцитоз и высвобождение лизоцима, индуцированные зимозаном, и защищают плазматическую мембрану от активных форм кислорода. В синовиальной жидкости пацие нтов, нуждающихся во внутрисуставной пункции, получавших перорально до этого в течение 10 дней ХС, концентрация гиалуроната и внутренняя вязкость значительно увеличились, в то время как коллагенолитическая активность, уровни фосфолипазы А2 и N-ацетилглюкозаминидазы снизились. ХС снижает уровень не только NF-кВ и связанных с ним белков, но и провоспалительных цитокинов, выделяемых из синовиальных клеток и хондроцитов, блокируя или замедляя биохимический каскад воспаления. Кроме того, было обнаружено положительное влияние на экспрессию синтетазы HAS1, возможно, способствующеЦ 5 сборке внеклеточного матрикса, что может объяснить замедление прогрессирования ДОА [16, 18].

В Узбекистане было проведено клиническое исследование с ХС, показавшее хороший анальгетический эффект при приеме препарата в дозе 1000 мг/сут. В этом исследовании у пациентов уменьшилась потребность в НПВП, улучшилось состояние суставов, качество жизни. Этот эффект сохранялся в течение 3 мес. после окончания курса лечения препаратом [19].

На фоне приема ХС отмечаютcя уменьшение боли в суставах, лучшие показатели по глобальным шкалам оценки пациентов и врачей, а также по индексу Лекена по сравнению с плацебо. Также отмечена хорошая переносимость ХС. В плацебо-контролируемом исследовании [21] с целекоксибом обе активные группы (ХС и целекоксиб) были сопоставимы по анальгетическому эффекту и обеспечили значительно большее снижение боли и более выраженное улучшение функции, чем плацебо, через 3 мес. и 6 мес. соответственно.

Однако при выборе препарата важным также является понимание, что ХС представлен в разных формах – это фармацевтические препараты (рецептурный и безрецептурные), а также БАД. Многочисленные пищевые добавки, содержащие ХС, становятся все более популярным альтернативным подходом к отпускаемым по рецепту лекарствам, особенно среди тех пациентов, которые предпочитают нефармакологические варианты лечения. Тем не менее все еще существует нерешенная проблема, связанная с количественным и качественным контролем ХС, содержащегося в пищевых добавках и нутрицевтических продуктах, и его эффективности как

противовоспалительного препарата. В одном из исследований [18] были протестированы 10 пищевых добавок и 2 фармацевтических препарата, содержащих ХС, на чистоту, титр и происхождение, а также проведено исследование *in vitro* с использованием одной и той же конечной концентрации на первичных хондроцитах и синовиоцитах с точки зрения жизнеспособности клеток, активации пути воспаления, опосредованного NF-κB, СОМР-2, ИЛ-6 и ИЛ-8. Среди всех протестированных образцов продукты фармацевтического класса продемонстрировали эффективную динамику биомаркеров, противодействующих воспалению и улучшающих жизнеспособность и физиологическое состояние клеток первичных хондроцитов и синовиоцитов человека с ДОА. В отличие от этого, большинство пищевых добавок были цитотоксичными в тестируемых концентрациях, и только 3 из 10 показали сходство с фармацевтическими образцами *in vitro*.

В другом исследовании [22] проведено сравнение 2 фармацевтических препаратов, содержащих ХС, и 3 пищевых добавок с комбинацией ХС и глюкозамина (ГА). Анализ показал, что содержание ХС и ГА во всех пищевых добавках было ниже заявленных значений – в диапазоне от -6,9% до -14,7% и от -59,5% до -68,8% соответственно. Фармацевтические препараты снижали экспрессию СОМР-2, уровень ИЛ-6 и ИЛ-8, в отличие от пищевых добавок, которые не влияли на эти показатели.

Хочется отметить, что эта позиция прозвучала в рекомендациях ESCEO в 2019 г. [2]. Рабочая группа дала настоятельную рекомендацию использовать высококачественный ХС для долгосрочной фоновой терапии. В арсенале врача в Узбекистане в качестве ХС имеется препарат Структум (производство компании «Пьер Фабр»), содержащий оригинальную французскую субстанцию. Данное лекарственное средство широко изучено в плацебо-контролируемых исследованиях и доказало свою эффективность и хорошую переносимость. На основании данных метаанализов доказано симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие препарата. Н. Schneider et al. [23] провели метаанализ рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, которые предварительно были отобраны и оценены на предмет адекватного ослепления при рандомизации, полноты последующих действий и объективности оценки результатов. Пациенты принимали ХС (Структум) перорально в дозе 1 г/сут. По сравнению с плацебо применение ХС приводило к статистически значимому снижению интенсивности боли

($p=0,005$), улучшению функциональности ($p=0,01$) и статистически значимому увеличению доли пациентов, ответивших на терапию по OMERACT-OARSI ($p=0,003$).

М.С. Hochberg [24] был обновлен метаанализ двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований для оценки эффективности ХС в качестве структурно-модифицирующего препарата при ДОА коленного сустава. Было показано, что применение ХС приводит к небольшому, но статистически значимому ($p=0,0002$) замедлению скорости уменьшения суставной щели у пациентов с симптоматическим рентгенологическим ОА коленного сустава.

С 2014 г. и по настоящее время в рекомендациях ESCEO рабочая группа рекомендует начать фоновую терапию ОА коленного сустава препаратами группы SYSADOA, в т. ч. ХС, на первом этапе выбора терапии одновременно с немедикаментозным вмешательством [2]. В 2018 г. в рекомендации EULAR ХС включен как препарат, эффективный для облегчения симптомов ДОА кистей [25] по результатам плацебо-контролируемого исследования. В рекомендациях ACR 2019 г. [4] из всех SYSADOA только ХС получил рекомендацию как препарат с анальгетическим эффектом и хорошей переносимостью для пациентов с ДОА кистей с градацией «условно рекомендуемый».

Заключение

Таким образом, ХС в фармацевтическом варианте входит во все ключевые российские и международные рекомендации по ведению пациентов с ДОА и может использоваться даже при начальных симптомах заболевания у пациентов с ДОА в качестве первой линии терапии с целью уменьшения выраженности симптомов, улучшения качества жизни и прогноза заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Katz J.N., Arant K.R., Loeser R.F. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. JAMA. 2021;325(6):568–578. DOI: 10.1001/jama.2020.22171.
2. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and

Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.

3. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578–1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011.

4. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):220–233. DOI: 10.1002/art.41142.

5. NICE. Osteoarthritis: care and management. (Electronic resource.) URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG177> (access date: 13.02.2022).

6. Management of Osteoarthritis of the Knee (Non-Arthroplasty) Evidence-Based Clinical Practice Guideline. (Electronic resource.) <https://www.aaos.org/globalassets/quality-and-practice-resources/osteoarthritis-of-the-knee/oak3cpg.pdf> (access date: 13.02.2022).

7. Клинические рекомендации. Коксартроз. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1 (дата обращения: 13.02.2022). [Clinical guidelines. Coxarthrosis. 2021. (Electronic resource.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1 (access date: 13.02.2022) (in Russ.)].

8. Клинические рекомендации. Гонартроз. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1 (дата обращения: 13.02.2022). [Clinical guidelines. Gonarthrosis. 2021. (Electronic resource.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1 (access date: 13.02.2022) (in Russ.)].

9. Bichsel D., Liechti F.D., Schlapbach J.M., Wertli M.M. Cross-sectional Analysis of Recommendations for the Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis in Clinical Guidelines. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022;103(3):559–569.e5. DOI: 10.1016/j.apmr.2021.07.801.

10. Arden N.K., Perry T.A., Bannuru R.R. et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(1):59–66. DOI: 10.1038/s41584-020-00523-9.

11. Лила А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология.* 2019;13(2):4–8. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8. [Lila A.M., Alekseeva L.I., Telyshev K.A. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2019;13(2):4–8 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8.

12. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363–388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003.

13. Dell'Isola A., Allan R., Smith S.L. et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):425. DOI: 10.1186/s12891-016-1286-2.

14. Roman-Blas J.A., Mendoza-Torres L.A., Largo R., Herrero-Beaumont G. Setting up distinctive outcome measures for each osteoarthritis phenotype. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20937966. DOI: 10.1177/1759720X20937966.

15. Swain S., Sarmanova A., Coupland C. et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):991–1000. DOI: 10.1002/acr.24008.

16. Ronca F., Palmieri L., Panicucci P., Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6 Suppl A:14–21. DOI: 10.1016/s1063-4584(98)80006-x.

17. Tan B.H., Ahemad N., Pan Y. et al. In vitro inhibitory effects of glucosamine, chondroitin and diacerein on human hepatic CYP2D6. *Drug Metab Pers Ther*. 2021. DOI: 10.1515/dmdi-2020-0182.

18. Stellavato A., Restaino O.F., Vassallo V. et al. Comparative Analyses of Pharmaceuticals or Food Supplements Containing Chondroitin Sulfate: Are Their Bioactivities Equivalent? *Adv Ther*. 2019;36(11):3221–3237. DOI: 10.1007/s12325-019-01064-8.

19. Алексеева Л.И., Беневоленская Л.И., Насонов Е.Л. и др. Структурм (хондроитин сульфат) – новое средство для лечения остеоартроза. *Терапевтический архив*. 1999;5:51–53. [Alekseyeva L.I., Benevolenskaya L.I., Nasonov Ye.L. et al. Structum (chondroitin sulfate) – a new drug for the treatment of osteoarthritis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1999;5:51–53 (in Russ.)].

20. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD005614. DOI: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.

21. Reginster J.Y., Dudler J., Blicharski T., Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1537–1543. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210860.

22. Stellavato A., Restaino O.F., Vassallo V. et al. Chondroitin Sulfate in USA Dietary Supplements in Comparison to Pharma Grade Products: Analytical Fingerprint and Potential Anti-Inflammatory Effect on Human Osteoarthritic Chondrocytes and Synoviocytes. *Pharmaceutics*. 2021;13(5):737. DOI: 10.3390/pharmaceutics13050737.

23. Schneider H., Maheu E., Cucherat M. Symptom-modifying effect of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials performed with structum(®). *Open Rheumatol J*. 2012;6:183-189. DOI: 10.2174/1874312901206010183.

24. Hochberg M.C. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 1:S28-31. DOI: 10.1016/j.joca.2010.02.016.

25. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16-24. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213826

26. Худайберганава Н. Х., Йулдошева Д. Ш., Абзалова Д. А., Рашидова М. А. (2019). Изучение пищевого статуса детей школьного возраста с избыточной массой тела. Том-II, 361

27. Xudayberganova N.X. Rahmatullayeva G. K. (2023). Оценить частоту железодефицитной анемии и инфекции *Helicobacter Pylori* среди детей школьного возраста с хронической гастродуоденальной патологией. *Европейский научно-методический журнал* 1(8), 10-18.

28. Худайберганава Н. Х., Ахмедова И. М. (2023). Клинико-биохимические особенности внежелудочных проявлений *helicobacter pylori* ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей.

29. Худайберганава Н. Х., Ахмедова И. М. (2023). Течение хронической гастродуоденальной патологии у детей и инфекция *helicobacter pylor*. *Academic research in educational sciences*, (1), 196-205.

30. Ахмедова И. М., Худайберганава Н. Х. (2022). Внежелудочные проявления хронического гастродуоденита у детей.

31. Салаева М. С., Худайберганава Н. Х. (2015). Взаимосвязь социальных факторов с параметрами качества жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник КГМА им. ИК Ахунбаева*, (3), 74-79.

32. Талипов Р. М., Тулабаева Г. М., Сагатова Х. М., Нурметов Х. Т., Худайберганава Н. Х. (2021). Особенности коморбидности у пациентов

пожилого возраста с инфарктом миокарда. *Узбекский медицинский журнал*, 2(3).

33. Худайберганава Н. Х., (май 2022). Клиническая характеристика *Helicobacter pylori* ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей. *Journal of new century innovations*. Volume -4

34. Tukhtaeva N.Kh., Karimov M.Sh., Kurbanov A.K. (2021). Assessment of the gastrointestinal tract in patients with rheumatoid arthritis. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 2(5), 34-37.

35. Мавлянов, И. Р., Мустафин, Р. И., Тухтаева, Н. Х. (2012). Характеристика просветной и пристеночной микрофлоры желудка больных с ревматоидными и реактивными артритами. *Вестник новых медицинских технологий*, 19(2), 319-322.

36. Тухтаева Н.Х., Мавлянов, И. Р., Мавлянов, С. И. (2019). Типы нервной системы и его взаимосвязь с комплаентностью больных к проводимой терапии. In *Безопасный спорт-2019* (pp. 74-76).

37. Tukhtaeva, N. K. (2023). The degree of damage to the gastroduodenal zone in patients with rheumatoid arthritis against the background of basic and anti-inflammatory therapy. *Texas Journal of Medical Science*, 25, 58-62.

38. Tukhtaeva, N. K., Karimov, M. S., Azimova, M. M., & Sibirkina, M. V. (2022). Genotypical Features of *Helicobacter Pylori* in the Formation of Nsaid Gastropathies in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Eurasian Medical Research Periodical*, 8, 94-97.

39. Tukhtaeva, N. K., Karimov, M. S., Sibirkina, M. V., Nurmetov, K. T., & Ghimadutdinova, A. G. (2021). Features of *helicobacter pylori* genes in NSAID gastropathy in Patients with rheumatoid arthritis. *湖南大学学报 (自然科学版)*, 48(10).

40. Khasanova, G. H., Tukhtaeva, N. K., Saidov, V. M., & Zhulkevych, I. V. (2019). Modern approaches to dietotherapy in hypertensive disease. *Вісник наукових досліджень*, (1), 11-14.