

Остеоартроз: современные принципы лечения и предпосылки для разработки персонифицированной терапии

Олюнин Ю.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Остеоартроз (ОА) является не единой нозологической формой, а группой заболеваний, имеющих различное происхождение. Тем не менее сходство морфологических и клинических проявлений этих болезней определяет общность подхода к их диагностике и лечению. Неоднозначные результаты, полученные в ряде исследований, посвященных лечению ОА, во многом могут быть связаны с неоднородностью включенных в них групп больных. Развитие ОА является следствием сочетанного действия многих факторов, не исключено, что у части больных некоторые из этих факторов могут приобретать доминирующее значение, определяя формирование особых вариантов ОА. Вероятно, могут быть выделены несколько таких вариантов: метаболический, воспалительный, травматический и вариант, связанный с изменениями субхондральной кости. Лечение, подобранное с учетом патогенетического варианта болезни, могло бы обеспечить более благоприятные результаты, чем терапия, которая проводится в соответствии со стандартными рекомендациями. Однако на сегодняшний день мы не имеем четких критериев, которые позволяли бы сформировать соответствующие группы пациентов.

Ключевые слова: остеоартроз; лечение; рекомендации; метаболический синдром; воспаление; субхондральная кость.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; yuryaolyunin@yandex.ru

Для ссылки: Олюнин ЮА. Остеоартроз: современные принципы лечения и предпосылки для разработки персонифицированной терапии. Современная ревматология. 2016;10(3):81–86.

Osteoarthritis: Current treatment principles and prerequisites for the development of personified therapy
Olyunin Yu.A.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Osteoarthritis (OA) is not a single nosological entity, but it is a group of diseases with different origins. Nevertheless, the similarity of morphological and clinical manifestations of these diseases determines a common approach to their diagnosis and treatment. The ambiguous results obtained in a number of studies dealing with the treatment of OA can be largely associated with the heterogeneity of included patient groups. The development of OA is the result of combined influence of many factors; it is not inconceivable that some of these factors in some patients may assume a dominant importance, determining the development of special OA types. It is likely that a few of these types: metabolic, inflammatory, traumatic, and subchondral bone change-induced ones, can be identified. The therapy chosen in terms of the pathogenetic type of the disease could provide better results than that performed in accordance with standard recommendations. However, today there are no clear criteria that could form appropriate patient groups.

Keywords: osteoarthritis; treatment; recommendations; metabolic syndrome; inflammation; subchondral bone.

Contact: Yuri Aleksandrovich Olyunin; yuryaolyunin@yandex.ru

For reference: Olyunin YuA. Osteoarthritis: Current treatment principles and prerequisites for the development of personified therapy. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(3):81–86.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-81-86>

Остеоартроз (ОА) — хроническое прогрессирующее заболевание, которое обуславливает поражение всех тканей сустава, что может приводить к тяжелой функциональной недостаточности и значительному ухудшению качества жизни пациентов [1]. ОА — не единая нозологическая форма, а группа заболеваний, имеющих различное происхождение [2]. Тем не менее сходство морфологических и клинических проявлений этих болезней определяет общность подхода к их диагностике и лечению.

В современных рекомендациях по ведению больных ОА на первом месте стоит немедикаментозная терапия, которая включает образовательные программы, информирующие

больного о природе заболевания и существующих методах лечения [3]. Такие программы содержат рекомендации по изменению образа жизни, снижению избыточной массы тела, сохранению достаточной двигательной активности, сведения о способах защиты суставов. Больной должен регулярно контролировать массу тела, расширять физическую активность, придерживаться диеты с ограничением жиров, сахара, соли, увеличением количества фруктов и овощей, сокращением приемов пищи.

Большое внимание уделяется занятиям лечебной физкультурой (ЛФК), направленным на увеличение силы мышц и улучшение подвижности суставов. Занятия можно

проводить в домашних условиях, на свежем воздухе или в бассейне. Доказательная база, касающаяся клинической эффективности таких упражнений, недостаточно убедительна, однако, судя по имеющимся публикациям, ЛФК может способствовать уменьшению боли и улучшению функционального статуса пациента [4].

Эксперты отмечают, что ЛФК должна стать частью повседневной жизни пациента с ОА [3]. При этом следует начинать с посильных нагрузок, постепенно наращивая их на протяжении нескольких месяцев. Возрастающие нагрузки более эффективно, чем постоянные, позволяют контролировать боль в суставах. Пациентам с ОА тазобедренных и коленных суставов полезны упражнения на увеличение силы мышц ног и тазового пояса, увеличение объема движений в суставах, прогулки и упражнения на свежем воздухе. Благоприятный эффект может дать использование ортопедической обуви, специальных стелек, ортезов, различных вспомогательных приспособлений.

Традиционно препаратом выбора при ОА считался парацетамол (ПА). Однако авторы последних рекомендаций [5, 6] пересмотрели это положение, что объясняется прежде всего сообщениями о достаточно высоком риске неблагоприятных реакций (НР), связанных с ПА. Ранее этот препарат считался одним из наиболее безопасных. Однако в недавних работах было показано, что ПА может стать причиной тяжелых токсических реакций с мультиорганной недостаточностью [7]. Эти реакции связаны с превышением терапевтической дозы ПА, которое может быть непреднамеренным, поскольку он входит в состав многих комбинированных средств. Кроме того, эффективность ПА зачастую невысока. Поэтому и в российских рекомендациях по лечению ОА [8] предусматривается возможность назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) до применения ПА.

На сегодняшний день НПВП занимают центральное место в фармакотерапии ОА. У многих больных они позволяют эффективно купировать боль в суставах, что обуславливает их широкое применение в медицинской практике. Вместе с тем использование НПВП связано с риском ряда НР, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Вероятность таких осложнений особенно высока, если у больного уже имеется патология ЖКТ или ССС. Поэтому у таких пациентов применение НПВП следует по возможности ограничить, используя минимально эффективные дозы, которые назначают короткими курсами. Кроме того, число НР со стороны ЖКТ существенно снижается при применении селективных в отношении циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) препаратов.

К числу таких средств относится и нимесулид¹. Селективность по отношению к ЦОГ2 обеспечивает ему лучшую переносимость по сравнению с неселективными НПВП [9]. Так, итальянские ученые проанализировали 10 608 сообщений о серьезных НР, связанных с применением НПВП, и отметили, что нимесулид в 2 раза реже вызывал НР со стороны ЖКТ, чем такие препараты, как диклофенак и кетопрофен [10]. По данным J.R. Laporte и соавт. [11], риск ЖКТ-кровотечений при назначении нимесулида был ниже,

чем при использовании диклофенака, мелоксикама, рофекоксиба. При эндоскопическом исследовании у больных, получавших нимесулид, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки выявляются существенно реже, чем у пациентов, использовавших неселективные НПВП [12].

При этом клиническая эффективность нимесулида весьма высока. Благодаря особенностям фармакокинетики он способен избирательно накапливаться в пораженных суставах, обеспечивая значительное уменьшение активности локального воспалительного процесса [13]. Нимесулид выпускается в таблетках по 100 мг и при наличии хронической боли обычно назначается по 100 мг 2 раза в день. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ, отчетливый терапевтический эффект отмечается уже через 30 мин после приема внутрь. Сочетание высокой эффективности и безопасности позволяет использовать его для длительной, постоянной терапии ОА [14].

Заметную роль в лечении ОА играют локальные средства. В последних рекомендациях экспертов OARSI (The Osteoarthritis Research Society International) они занимают первое место среди лекарственных средств, и такой подход, безусловно, продиктован стремлением повысить безопасность лечения [5]. Наиболее популярным и доступным методом локальной терапии ОА являются аппликации НПВП, которые для местного применения обычно выпускаются в виде мазей, гелей и кремов. Помимо НПВП, эти формы содержат проводник, обеспечивающий его транспорт через кожу. Такие препараты наносятся на кожу в области пораженного сустава, после чего НПВП всасывается и, минуя системный кровоток, поступает непосредственно в очаг воспаления. Это позволяет эффективно воздействовать не только на сустав, но и на околосуставные мягкие ткани, которые во многих случаях являются самостоятельным источником боли при ОА.

В локальной терапии хронических заболеваний суставов и околосуставных тканей хорошо зарекомендовал себя нимесулид гель, который наносится на кожу в зоне максимальной болезненности и обеспечивает отчетливый терапевтический эффект как при суставной патологии, так и при поражении околосуставных мягких тканей [15, 16]. Благоприятные результаты могут быть получены также с помощью аппликаций местно-раздражающих препаратов, таких как капсаицин, содержащий экстракт жгучего перца. Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ГК) также рекомендованы экспертами как метод локальной терапии ОА [17].

При ОА используются так называемые симптоматические препараты замедленного действия (symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA), хотя в официальных рекомендациях место этого вида лечения пока четко не определено. В то время как одни эксперты предлагают использовать SYSADOA в качестве препаратов выбора [6], другие считают, что доказательная база эффективности этих средств пока недостаточна [17], или воздерживаются от каких-либо определенных оценок [5].

Первыми представителями этой группы препаратов стали глюкозамин (ГА) и хондроитина сульфат (ХС). Эти соединения являются исходным материалом для синтеза компонентов суставного хряща и могут поддерживать процесс его нормального обновления. ГА и ХС часто назначают в комбинации и, судя по результатам клинических исследо-

¹Нимесулид, таблетки, «Панацея Биотек Лтд.», Индия, рег. уд. № П N011525/02 (эксклюзивный поставщик ЗАО «КОРАЛ-МЕД», Россия).

ваний, они могут заметно уменьшать боль в суставах при ОА [4]. При их регулярном применении наблюдалось также замедление дегенерации суставного хряща [18, 19]. Заметное уменьшение артралгий отмечалось и при назначении больным ОА неомыляемых соединений авокадо и сои [20]. Их лечебное действие связано с подавлением экспрессии ряда провоспалительных факторов.

Еще один препарат из группы SYSADOA — диацереин² — имеет растительное происхождение. Это алкалоид, который был выделен из алоэ. Его терапевтическое действие при ОА обусловлено способностью ингибировать активность интерлейкина 1 (ИЛ1), играющего важную роль в патогенезе заболевания [21]. Диацереин обеспечивает значительное уменьшение боли в суставах. У некоторых пациентов его прием сопровождается заметным послабляющим эффектом, который, с одной стороны, ограничивает применение препарата, а с другой — может оказаться даже желательным для многих пожилых больных. В рандомизированном клиническом исследовании получены оптимальные результаты у больных, принимавших диацереин по 50 мг 2 раза в день, поэтому данная доза используется и в клинической практике [22]. Изучение структурно-модифицирующего действия диацереина показало, что его регулярное применение достоверно замедляет прогрессирование ОА [23].

Неоднозначные результаты, полученные в ряде работ, посвященных лечению ОА, во многом могут быть связаны с неоднородностью наблюдавшихся групп больных. На сегодняшний день при проведении клинических исследований больных ОА отбирают на основании формального соответствия классификационным критериям заболевания. При этом особенности патогенеза ОА в каждом конкретном случае не учитываются. Между тем такие особенности могут в значительной мере определять реакцию пациента на тот или иной препарат. Развитие ОА является следствием сочетанного действия ряда факторов, и не исключено, что у части пациентов некоторые из этих факторов могут доминировать, определяя формирование особых вариантов ОА. Вероятно, могут быть выделены несколько таких вариантов, включая метаболический, воспалительный, травматический и вариант, связанный с изменениями субхондральной кости [24].

Наиболее известный подвид *метаболического* ОА наблюдается у больных с ожирением. К метаболическому варианту относят также ОА, связанный с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа и дислипидемией [25]. Одним из возможных объяснений ассоциации ОА крупных суставов и ожирения может быть повышение механической нагрузки на хрящ, которое способствует его ускоренной деградации. Однако в ряде исследований описана также ассоциация избыточной массы тела с увеличением риска возникновения ОА суставов кистей [26], что позволяет говорить о наличии системных механизмов, опосредующих такую связь. В настоящее время жировая клетчатка рассматривается как эндокринная ткань, способная выделять растворимые медиаторы в системную циркуляцию [3]. Среди этих продуктов следует отметить адипонектин, лептин и висфатин, которые могут действовать как на крупные

суставы, так и на суставы кистей. Эти адипокины участвуют в регуляции метаболизма глюкозы и адипоцитов, а также иммунного и воспалительного ответа. Лептин и висфатин выявляются в суставах у больных ОА, они индуцируют активацию хондроцитов, которая сходна с той, что возникает под влиянием механической нагрузки и провоспалительных цитокинов. Повышение уровня адипокинов в сыворотке является предиктором рентгенологического прогрессирования ОА суставов кистей [27].

Ожирение также способствует развитию ряда коморбидных заболеваний, которые в свою очередь могут повышать риск возникновения ОА. Развивающийся у таких пациентов метаболический синдром представляет собой комбинацию нарушений, повышающих кардиоваскулярный риск. К их числу относятся дислипидемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность и ожирение. ОА может быть ассоциирован как с метаболическим синдромом, так и с любым из его компонентов [28]. Большую роль в патогенезе ОА и метаболического синдрома играют медиаторы, выработка которых индуцируется провоспалительными цитокинами. Среди таких медиаторов — адипокины, провоспалительные липидные медиаторы, окись азота [25].

Одним из факторов, обуславливающих взаимосвязь ОА и метаболического синдрома, может быть повышение уровня глюкозы, которая необходима для нормального метаболизма хондроцитов. Однако избыточное ее количество может нарушать метаболические процессы в этих клетках, и такие изменения сопровождаются повышением выработки реактивных кислородных радикалов, способных усиливать деградацию суставного хряща [29]. Хроническая гипергликемия сопровождается также накоплением избыточного количества конечных продуктов гликирования, которые могут накапливаться в суставном хряще, способствуя снижению его эластичности [30]. Конечные продукты гликирования также могут индуцировать активацию хондроцитов, которая сопровождается выработкой провоспалительных цитокинов, простагландина E_2 и протеолитических ферментов, а также снижением торможения анаболических процессов.

Поддержание нормальной массы тела уменьшает риск возникновения ОА, а ее снижение у больных ОА сопровождается клиническим улучшением. Для коррекции массы тела могут быть рекомендованы низкокалорийная диета и физические упражнения. Однако обычно этих мер недостаточно. Поэтому одним из компонентов лечения метаболического ОА должна стать адекватная фармакотерапия ожирения. Она показана пациентам с индексом массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$, которым не удастся добиться стойкого снижения массы тела с помощью диеты и физических упражнений [31]. Снижение массы тела на фоне медикаментозной терапии сопровождается существенным уменьшением боли и улучшением функционального статуса пациента.

Воспалительным ОА считают эрозивный ОА суставов кистей, который сопровождается выраженными воспалительными изменениями. Для этого варианта болезни характерны припухлость и гиперемия суставов в сочетании с интенсивной болью, скованностью и функциональными нарушениями [32]. Однако воспалительные изменения играют важную роль в возникновении и других форм ОА. Хронический синовит, развивающийся у больных ОА, является важной причиной боли и нарушения функции суставов. Провоспалительные цитокины и другие медиаторы воспаления

²Артрокер, капсулы, «Микро Лабс Лимитед», Индия, рег. уд. № ЛСР-007748/09 (эксклюзивный поставщик ЗАО «КОРАЛ-МЕД», Россия).

ОБЗОРЫ

вырабатываются в синовиальной оболочке и хондроцитах. Они могут быть обнаружены в синовиальной жидкости у больных ОА. Воспаление — один из ключевых факторов патогенеза ОА [33]. Воспалительный процесс способствует развитию клинической симптоматики заболевания и сопровождается небольшим, но статистически достоверным повышением уровня СРБ, которое коррелирует с интенсивностью боли [34].

Для подавления воспалительных изменений при ОА традиционно используются НПВП и внутрисуставные инъекции ГК. Судя по результатам экспериментальных исследований, SYSADOA также способны подавлять выработку провоспалительных факторов. Наличие стойких воспалительных изменений у больных ОА послужило причиной для изучения у них эффективности базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов [35, 36]. Однако полученные результаты пока не позволяют говорить о целесообразности их использования у таких пациентов.

В последнее время большое внимание уделяется участию субхондральной кости в патогенезе ОА. В ряде исследований продемонстрировано, что развитие субхондрального остеосклероза и формирование остеофитов часто предшествуют первым изменениям в суставном хряще и последующему сужению суставной щели [37]. Эти изменения связаны с ускорением метаболических процессов, которое сопровождается повышением активности остеокластов, усилением резорбции кости и замедлением процессов костеобразования. Ускорение метаболических процессов приводит к неполноценной минерализации костной ткани и нарушению ее биомеханических свойств. Нарушение функции остеобластов и остеокластов сопровождается увеличением выработки цитокинов, факторов роста, простагландинов, лейкотриенов, которые поступают в суставной хрящ, вызывая его деградацию.

В разных участках скелета при ОА развиваются сходные нарушения, включая увеличение фракции объема трабекулярной кости и уменьшение сепарации трабекул, а также их уплощение [38]. Структурная перестройка субхондральной кости независимо ассоциируется с прогрессированием ОА и наличием боли [39]. Ремоделирование субхондральной кости ведет к повышению ее жесткости и возникновению микропереломов. Оно также сопровождается формированием очагов поражения костного мозга и появлением боли в суставах [40]. Выявление описанных изменений послужило ос-

нованием для использования антиостеопоротических препаратов. При этом наиболее благоприятные результаты отмечены при назначении стронция ранелата, который не только существенно уменьшал боль, но и сдерживал развитие деструкции суставного хряща у больных ОА [41]. Развитие *травматического* ОА обусловлено нарушениями биомеханики сустава в результате травмы или врожденных особенностей строения опорно-двигательного аппарата. Избыточная нагрузка на суставной хрящ вызывает активацию хондроцитов с высвобождением матриксных металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов, что приводит к потере гликозаминогликанов, снижению прочности и появлению механических дефектов хряща [42]. Происходит разволокнение его поверхностных отделов, затем появляются трещины, начинается фрагментация. Фрагменты коллагена II типа индуцируют воспалительный ответ синовиальной оболочки. В свою очередь высвобождающиеся при этом воспалительные медиаторы могут усиливать процессы деградации хряща. При развитии травматического ОА благоприятный эффект, по-видимому, могут дать мероприятия, направленные на улучшение биомеханики сустава (использование ортезов, ЛФК). Кроме того, перспективным средством могло бы стать использование препаратов, которые блокируют активность протеолитических ферментов, опосредующих деградацию суставного хряща [24]. По некоторым данным, SYSADOA могут обладать такими свойствами [43, 44].

Описанное выше подразделение ОА на несколько вариантов является в чем-то условным, и обычно в развитии болезни в той или иной мере участвуют все упомянутые выше факторы. Но у значительной части пациентов один из этих факторов может играть ведущую роль, определяя характер течения заболевания. Возможно также, что упомянутые варианты ОА могут представлять собой этапы его развития у одного пациента. Так, на ранней стадии ведущую роль может играть перегрузка хряща с повышением активности протеаз. Позднее может нарастать активность метаболических процессов в субхондральной кости, а на следующем этапе на первый план может выдвигаться хронический воспалительный процесс [24].

Вероятно, лечение, учитывающее патогенетический вариант болезни, обеспечило бы более благоприятные результаты, чем терапия, которая проводится в соответствии со стандартными рекомендациями. Однако пока мы не имеем четких критериев, которые позволяли бы сформировать соответствующие группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цветкова ЕС, Иониченок НГ, Денисов ЛН. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):63-8. [Tsvetkova ES, Ionichenok NG, Denisov LN. Current pharmacotherapy for knee osteoarthritis: specific features of symptomatic and disease modifying effects. Communication 1. specific features of the symptomatic effects of current drugs to treat knee osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):63-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-63-68.
2. Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ. Остеоартроз и ожирение. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):542-52. [Strebkova EA, Alekseeva LI. Osteoarthritis and obesity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):542-52. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-542-552.
3. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, et al; European League Against Rheumatism (EULAR). EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1125-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202745.
4. Алексеева ЛИ. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом коленных суставов в реальной клинической практике. Лечащий врач. 2015;(1):64-9. [Alekseeva LI. Recommendations for the management of patients with osteoarthritis of the knee in clinical practice. *Lechashchii vrach*. 2015;(1):64-9. (In Russ.)].

5. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
6. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
7. Craig DG, Bates CM, Davidson JS, et al. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Feb;73(2):285-94. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04067.x.
8. Ассоциация ревматологов России. Проект Национальных рекомендаций по ревматологии. Лечение остеоартроза. [Association of rheumatologists of Russia. Draft of National guidelines for rheumatology. The treatment of osteoarthritis.]. <http://www.rheumatolog.ru/system/files/pdf/nacrec/natrec14.pdf>.
9. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ. Анальгетическое лечение с использованием системного алгоритма. Современная ревматология. 2015;9(2):37-50. [Karateev AE, Alekseeva LI. Analgesic treatment, by using a systemic algorithm. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):37-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-37-50.
10. Conforti A, Leone R, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf*. 2001;24(14):1081-90.
11. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411-20.
12. Лучихина ЕЛ. Нимесулид при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2015;9(2):75-82. [Luchikhina EL. Nimesulide in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):75-82. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-75-82.
13. Rainsford KD; Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*. 2006 Jun;22(6):1161-70.
14. Kriegel W, Korff KJ, Ehrlich JC, et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract*. 2001 Oct;55(8):510-4.
15. Олюнин ЮА. Локальная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами при ревматических болезнях. *Consilium medicum*. 2012;14(9):106-10. [Olyunin YuA. Local therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic diseases. *Consilium medicum*. 2012;14(9):106-10. (In Russ.)].
16. Ergü n H, Kü lçü D, Kutlay S, et al. Efficacy and safety of topical nimesulide in the treatment of knee osteoarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007 Oct;13(5):251-5.
17. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465-74.
18. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001 Jan 27;357(9252):251-6.
19. Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):982-9.
20. Каратеев АЕ. Лечение остеоартроза с точки зрения безопасности фармакотерапии. Современная ревматология. 2009;3(1):51-7. [Karateev AE. Treating osteoarthritis in terms of the safety of pharmacotherapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(1):51-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2009-524.
21. Каратеев АЕ. Достоинства и недостатки диацереина. Современная ревматология. 2014;8(4):90-5. [Karateev AE. Diacerein: Advantages and disadvantages. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):90-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-4-90-95.
22. Pelletier J, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum*. 2000 Oct;43(10):2339-48. doi: 10.1002/15290131(200010)43:10<2339::AID-AR23>3.0.CO;2-P.
23. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, et al.; ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in OA of the hip. *Arthritis Rheum*. 2001 Nov;44(11):2539-47. doi: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2539::AID-ART434>3.0.CO;2-T.
24. Karsdal MA, Christiansen C, Ladel C, et al. Osteoarthritis — a case for personalized health care? *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Jan;22(1):7-16. doi: 10.1016/j.joca.2013.10.018.
25. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*. 2013 Dec;80(6):568-73. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.007.
26. Yusuf E. Metabolic factors in osteoarthritis: obese people do not walk on their hands. *Arthritis Res Ther*. 2012 Jul 19;14(4):123. doi:10.1186/ar3894.
27. Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch J, et al. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1282-4. doi: 10.1136/ard.2010.146282.
28. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Nov;20(11):1217-26. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006.
29. Rosa SC, Goncalves J, Judas F, et al. Impaired glucose transporter-1 degradation and increased glucose transport and oxidative stress in response to high glucose in chondrocytes from osteoarthritic versus normal human cartilage. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R80. doi: 10.1186/ar2713.
30. Verzijl N, DeGroot J, Ben ZC, et al. Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possible mechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Jan;46(1):114-23.
31. Стребкова ЕА, Соловьева ИВ, Шарипова ЕП и др. Оценка влияния медикаментозной терапии ожирения на клинические проявления остеоартроза коленных суставов у женщин с избыточной массой тела. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):391-6. [Strebkova EA, Solov'eva IV, Sharapova EP, et al. Evaluation of the impact of drug therapy for obesity on the clinical manifestations of knee osteoarthritis in overweight women. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):391-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-391-396.
32. Marshall M, Nicholls E, Kwok WY, et al. Erosive osteoarthritis: a more severe form of radiographic hand osteoarthritis rather than a distinct entity? *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):136-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203948.
33. Балабанова РМ. Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания. Современная ревматология. 2013;7(2):95-8. [Balabanova RM. A novel approach to treat-

- ing osteoarthritis as a chronic inflammatory disease. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(2): 95-8. (In Russ.]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2390.
34. Jin X, Beguerie JR, Zhang W, et al. Circulating C reactive protein in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):703-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204494.
35. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Arden NK, et al. Pain reduction with oral methotrexate in knee osteoarthritis, a pragmatic phase iii trial of treatment effectiveness (PROMOTE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015 Mar 4;16:77. doi: 10.1186/s13063-015-0602-8.
36. Chevalier X, Ravaud P, Maheu E, et al; French section of osteoarthritis. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep; 74(9):1697-705. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205348.
37. Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Перспективные направления терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):247-50. [Aleksееva LI, Zaitseva EM. Perspective directions of osteoarthritis therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52(3):247-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-247-250.
38. Finnilä MA, Thevenot J, Aho OM, et al. Association between subchondral bone structure and osteoarthritis histopathological grade. *J Orthop Res*. 2016 May 26. doi: 10.1002/jor.23312. [Epub ahead of print]
39. Barr AJ, Campbell TM, Hopkinson D, et al. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Aug 25;17:228. doi: 10.1186/s13075-015-0735-x.
40. Зайцева ЕМ. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания. Научно-практическая ревматология. 2011;49(1):50-7. [Zaitseva EM. The causes of pain in osteoarthritis and the factors of disease progression (a review of literature). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(1):50-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-867.
41. Reginster JY, Badurski J, Bellamy N, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):179-86. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202231.
42. Samuels J, Krasnokutsky S, Abramson SB. Osteoarthritis: a tale of three tissues. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008;66(3): 244-50.
43. Phitak T, Pothacharoen P, Kongtawelert P. Comparison of glucose derivatives effects on cartilage degradation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Jul 15;11:162. doi: 10.1186/1471-2474-11-162.
44. Tamura T, Kosaka N, Ishiwa J, et al. Rhein, an active metabolite of diacerein, down-regulates the production of pro-matrix metalloproteinases-1, -3, -9 and -13 and up-regulates the production of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in cultured rabbit articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001 Apr;9(3):257-63.

Поступила 18.07.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.