

# Остеоартрит: нюансы базисной терапии

Д.м.н. А.А. Клименко, к.м.н. А.А. Кондрашов

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов и частой причиной ограничения физической активности и снижения качества жизни у взрослых. Отмечается тенденция «омоложения» возраста дебюта ОА. Заболевание может поражать практически любой сустав и характеризуется патологическими изменениями в хряще, субхондральной кости, синовиальной оболочке, связках, мышцах и околосуставной жировой клетчатке, что обуславливает развитие основного симптомокомплекса заболевания. Пациенты с ОА имеют больше сопутствующих заболеваний и ведут более малоподвижный образ жизни, чем лица без ОА. Снижение физической активности приводит к увеличению смертности. Основа лечения ОА включает физические упражнения, снижение массы тела в сочетании с применением базисной терапии ОА, выбор которой основывается на фенотипе заболевания и коморбидных состояний. Обзор посвящен базисной терапии ОА, в частности симптоматическими препаратами замедленного действия для лечения остеоартрита (SYSADOA). Одним из препаратов группы SYSADOA, обладающим не только симптом- и структурно-модифицирующим действием, но и хорошим профилем безопасности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом 2 типа, метаболическим синдромом, является диациреин, что подтверждается большим количеством результатов клинических исследований.

**Ключевые слова:** остеоартрит, коморбидность, симптом-модифицирующие препараты замедленного типа, нестероидные противовоспалительные препараты, диациреин, диартрин.

**Для цитирования:** Клименко А.А., Кондрашов А.А. Остеоартрит: нюансы базисной терапии. РМЖ. 2022;6:46–50.

## ABSTRACT

Osteoarthritis: basic therapy peculiarities

A.A. Klimenko, A.A. Kondrashov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease and cause of limited physical activity and decreased life quality in adult patients. There is a tendency of the "age rejuvenation" of the OA onset. The disease can affect almost any joint and is characterized by pathological changes in cartilage, subchondral bone, synovial membrane, ligaments, muscles and periarticular adipose tissue, which causes the development of the main set of disease symptoms. Patients with OA have more comorbidities and are sedentary versus those without OA. A decrease in physical activity leads to an increase in mortality. The basis of OA treatment includes physical exercises, weight loss in combination with the use of basic OA therapy, the choice of which is based on the phenotype of the disease and comorbid conditions. The review is devoted to the basic OA therapy, in particular with symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis (SYSADOA). Diacerein is one of the drugs of the SYSADOA group that has not only a symptom- and structurally-modifying effect but also a good safety profile in patients with cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. It is confirmed by a large number of clinical research results.

**Keywords:** osteoarthritis, comorbidity, symptomatic slow-acting drugs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, diacerein.

**For citation:** Klimenko A.A., Kondrashov A.A. Osteoarthritis: basic therapy peculiarities. RMJ. 2022;6:46–50.

## ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — широко распространенное заболевание суставов, которым страдают более 7% людей разного возраста во всем мире [1]. Долгое время считалось, что к развитию ОА приводит деградация и «изнашивание» суставного хряща [2]. В настоящее время ОА рассматривается как сложный патофизиологический процесс, характеризующийся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- и микрповреждениях суставов, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, воспалительные пути иммунной системы [3].

Около 240 млн человек страдают клинически выраженным ОА, как правило, с вовлечением в патологический процесс двух и более суставов [4]. Прогнозируется, что заболеваемость и распространенность ОА, которые и так уже высоки, резко возрастут в ближайшие десятилетия из-за старения населения, роста показателей ожирения и высокого уровня травматических повреждений суста-

вов [5, 6]. По данным A. Turkiewicz et al. [7], общая распространенность ОА (кроме ОА позвоночника) составила 26,6% в Швеции в 2012 г. В другом исследовании, проведенном в Нидерландах, сообщалось, что распространенность ОА составляла 7% в 2015 г., но может возрасти до 12% к 2040 г. [8]. Таким образом, существует тенденция к росту распространенности ОА, что обуславливает необходимость совершенствования подходов к его диагностике и лечению.

## ОСТЕОАРТРИТ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

В определении OARSI (Международное общество по изучению ОА) указано: «Первоначально происходят нарушения на молекулярном уровне (ненормальный метаболизм в тканях сустава) с последующими анатомическими и физиологическими нарушениями (деградация хряща, ремоделирование кости, образование остеофитов, воспаление, потеря нормальной функции сустава), приводя-

щими к развитию заболевания» [9]. Отмечается тенденция к «омоложению» возраста дебюта ОА. Почти 30% лиц 45 лет и старше имеют рентгенологические признаки ОА коленного сустава, примерно у половины из них клинически выраженная форма поражения коленного сустава, а распространенность симптомного рентгенологического ОА тазобедренного сустава составляет около 10% (табл. 1) [10–12]. К факторам риска ОА относятся пожилой возраст (особенно старше 50 лет), женский пол, избыточная масса тела / ожирение, перенесенная травма сустава, работа, требующая длительного наклона или сидения на корточках, семейный анамнез, участие в видах спорта, связанных с повторяющимися ударами (например, футбол) [13].

Риск симптомного ОА коленного сустава выше у лиц с ожирением (индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), чем у людей без ожирения (19,7% против 10,9%) [14]. Предшествующая травма сустава, такая как разрыв передней крестообразной связки и перелом лодыжки, увеличивает риск и составляет 12% случаев ОА коленного сустава [9]. По сравнению с мужчинами с ОА женщины имеют более тяжелые рентгенологические признаки и симптомы ОА. Кроме того, врожденные и приобретенные анатомические аномалии (например, дисплазия тазобедренного сустава) являются факторами риска ОА тазобедренного сустава, часто осложняющегося асептическим некрозом головки бедренной кости [15]. Среди представителей негроидной расы и европеоидной расы отмечается одинаковая распространенность ОА тазобедренного сустава (с учетом расы, пола и ИМТ), в то время как среди представителей негроидной расы, особенно женщин, больше распространен ОА коленного сустава [5, 7].

Также необходимо отметить, что 78% пациентов с ОА коленного сустава имеют коморбидность по другим мышечно-скелетным заболеваниям и 82% — коморбидность по заболеваниям внутренних органов [16]. В исследовании [17] на основании анализа данных 42 рандомизированных клинических исследований показано, что у 29% пациентов была одна сопутствующая патология, у 25% — две, а у 24% — три и более. Ведущими хроническими состояниями, зарегистрированными среди лиц с ОА, были артериальная гипертензия (50%), дислипидемия (48%) и боль в спине (33%). Большая распространенность сопутствующей патологии вносит серьезный вклад в процессы, приводящие к развитию поражения суставов, а также в формирование клинической картины ОА.

Необходимо подчеркнуть, что имеются обширные данные, подтверждающие, что ожирение является одним из основных факторов риска ОА коленного сустава [18], независимо от используемого метода оценки [19]. Сообщений, связывающих ожирение с ОА кистей [20], зафиксировано меньше, и более противоречивые результаты получены в отношении ОА тазобедренного сустава [21]. Механическая перегрузка несущего вес сустава или активация метаболических факторов, способствующих повреждению сустава, были названы в качестве возможных механизмов, объясняющих, как вес увеличивает риск ОА коленного сустава или суставов кисти [22].

Распространенность избыточной массы тела и ожирения во всем мире с 1980 г. увеличилась до такой степени, что почти треть населения мира в настоящее время классифицируется как страдающая ожирением [23]. Показатели ожирения увеличились для всех возрастов и обоих полов, независимо от географического положения, социально-экономического

**Таблица 1.** Распространенность ОА и ограничение функциональной активности в различных возрастных категориях [12]

Возрастная категория пациентов	Распространенность ОА, %	Ограничение физической активности вследствие ОА, %
18–44 года	7,6	2,7
45–64 года	29,8	12,7
65 лет и старше	50,0	22,7

статуса или этнической принадлежности, хотя распространенность ожирения, как правило, выше среди лиц пожилого возраста и женщин. Изучение влияния избыточной массы тела на развитие ОА, роль адипокинов в поддержании хронического воспаления в суставах, прямая взаимосвязь инсулинорезистентности и синовиального воспаления, роль окисленных липопротеинов низкой плотности в формировании очагов жирового повреждения кости и поддержании воспаления синовиальной оболочки, роль микробиоты кишечника в поддержании иммунного воспаления, низкая физическая активность, а также высокая смертность пациентов с ОА и метаболическим синдромом (МС) от сердечно-сосудистых событий позволили сформировать метаболический фенотип заболевания, который наиболее часто ассоциируется с наличием большого количества сопутствующих заболеваний у пациента и требует особого подхода к выбору медикаментозной базисной терапии ОА.

## ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОА

В последние годы клинические рекомендации по лечению ОА обновили ESCEO (Европейское общество по клиническому и экономическому аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний) в 2016 г., EULAR (Европейская антиревматическая лига) в 2018 г., OARS1 в 2019 г., Ассоциация ревматологов России в 2017 и 2021 гг. и др. [9, 24–27].

Все современные руководящие документы по ОА определяют цели лечения: уменьшение боли; сохранение или улучшение функции суставов; предотвращение нарастания функциональной недостаточности; улучшение качества жизни, связанного со здоровьем; предупреждение и сокращение нежелательных явлений от фармакотерапии.

Симптоматические препараты замедленного действия для лечения ОА (SYSADOA) представляют собой важный класс фармакологических средств лечения ОА, которые, как было показано, облегчают симптомы боли и функциональных нарушений с некоторыми дополнительными доказательствами модифицирующего эффекта течения заболевания в долгосрочной перспективе [28]. Класс SYSADOA включает множество различных лекарственных средств, в том числе глюкозамин, хондроитин, диацереин и неомыляемые соединения авокадо/сои, клиническая эффективность которых подтверждается различными данными. Метаанализ плацебо-контролируемых исследований лечения SYSADOA продолжительностью до 3 лет свидетельствует о том, что рецептурные глюкозамина сульфат (ГС), хондроитина сульфат (ХС) и диацереин оказывают небольшое или умеренное положительное воздействие на течение ОА [29, 30].

Группа SYSADOA обладает общими чертами, позволяющими рекомендовать их в качестве базисной терапии ОА. На основании многих указанных рекомендаций в качестве первого шага всем пациентам с ОА рекомендуется на длительный срок назначать ХС и/или кристаллический ГС, а также препараты из группы диацереина и неомыляемых соединений авокадо и сои, биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы, гликозамингликан-пептидный комплекс [9, 24–26].

Наиболее изучены такие препараты, как ХС и ГС. Их анальгетический эффект превосходит плацебо и сопоставим с действием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), но клиническое действие наступает через 2–3 мес. [25, 27]. Основные преимущества препаратов из группы SYSADOA — это их безопасность, сопоставимая с безопасностью плацебо, возможность постепенного снижения или даже полной отмены НПВП.

При этом оценки эффективности, доказательности влияния на стимуляцию роста хондроцитов, купирование боли, подавление воспаления значительно изменяются от года к году по мере появления новых результатов клинических исследований. Практическое же применение препаратов SYSADOA требует серьезного анализа сопутствующих заболеваний у конкретного пациента.

Еще одним препаратом из группы SYSADOA, обладающим как симптом-, так и структурно-модифицирующим действием, является диацереин (Диартрин), который представляет собой производное антрахинона. Основным механизмом действия диацереина и его активных метаболитов (реина) связан с ингибированием интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и нисходящих сигнальных путей, которые, согласно исследованиям на животных моделях, играют ключевую роль в патогенезе ОА [31]. Диацереин обладает уникальными фармакологическими и биологическими свойствами, включая противовоспалительные, антикатаболические и проанаболические свойства в отношении как хрящевой ткани, так и синовиальной оболочки, а также оказывает протективное воздействие на субхондральную кость (табл. 2) [32, 33].

В метаанализе 19 опубликованных и неопубликованных исследований, включающих в общей сложности более 2600 пациентов с ОА, B. Rintelen et al. [34] продемонстрировали значимое превосходство диацереина по сравнению с плацебо в отношении улучшения симптомов ОА (уменьшение боли и улучшение функции сустава), а также сопоставимую эффективность диацереина и НПВП. Однако при этом, в отличие от НПВП, диацереин обладал выраженным последствием после завершения периода лечения и не вызывал серьезных побочных эффектов. Еще в одном метаанализе 6 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований было показано, что диацереин может быть альтернативой терапии у больных ОА, которые не могут принимать парацетамол или НПВП [29].

На основании данных метаанализов и обзора публикаций о клинических исследованиях ESCEO в 2016 г. подтвердило, что эффективность диацереина уже после 1-го месяца лечения сопоставима с эффективностью НПВП и превышает эффективность парацетамола. Также было показано, что препарат имеет пролонгированное действие в отношении ОА в течение нескольких месяцев даже после завершения периода лечения [31]. Кроме того, в 2020 г. были представлены результаты клинического исследования фазы III (NCT02688400), в котором авторы изучали сравнительную

**Таблица 2.** Эффекты диацереина в отношении тканей сустава [32, 33].

Ткани/клетки	Эффект
Хрящ/хондроциты и синовиальная оболочка / синовиоциты	<p><b>Антикатаболический:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение активности системы ИЛ-1<math>\beta</math></li> <li>• снижение уровней MMP-1, -3, -13, ADAMTS-4, -5, индуцированных ИЛ-1<math>\beta</math></li> <li>• снижение уровней iNOS, NO, индуцированных ИЛ-1<math>\beta</math></li> <li>• повышение уровней ПГЕ-2, ЦОГ-2, индуцированных ИЛ-1<math>\beta</math></li> </ul> <p><b>Проанаболический:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• повышение уровней протеогликанов, коллагена, гиалуронана</li> </ul>
Субхондральная кость	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение уровней MMP-13</li> </ul>
Остеобласты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение уровня остеокальцина</li> <li>• Снижение уровня uPA</li> <li>• Повышение уровней ПГЕ-2/ЦОГ-2</li> </ul>
Остеокласты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение уровней MMP-13, катепсина К</li> <li>• Снижение выживаемости остеокластов, дифференциации преостеокластов</li> </ul>

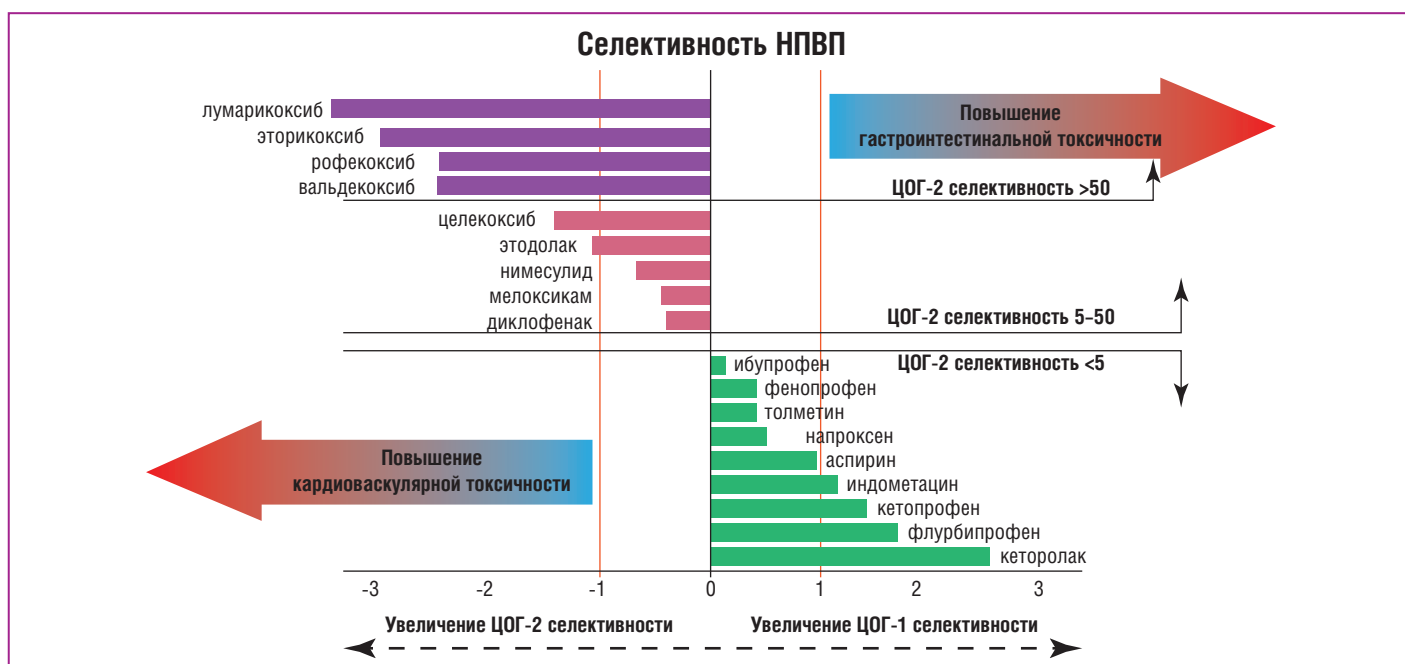
**Примечание.** MMP — матриксная металлопротеиназа, ПГЕ-2 — простагландин E<sub>2</sub>, ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2, ADAMTS — дисинтегрин-металлопротеиназный домен с тромбоспондиновым свойством, iNOS — индуцибельная синтаза оксида азота, NO — оксид азота, uPA — урокиназный активатор плазминогена.

эффективность и безопасность применения в течение 6 мес. диацереина (50 мг 1 р/сут в течение 1 мес. и 2 р/сут далее (n=187)) по сравнению с целекоксибом (200 мг 1 р/сут (n=193)) у пациентов с ОА коленного сустава средней и тяжелой степени, согласно которым диацереин не уступал целекоксибу в уменьшении боли, скованности или функциональных ограничений [35].

M. Permy et al. [36] на животных моделях индуцированного ОА показали, что применение диацереина в течение 8 нед. способствует менее выраженным изменениям синовиальной оболочки (выраженность воспаления, гиперплазии и степень ее инфильтрации воспалительными клетками) по данным гистологического исследования по сравнению с группой плацебо.

Изучая структурно-модифицирующее действие диацереина у пациентов с первичным ОА тазобедренного сустава, M. Dougados et al. [37] продемонстрировали статистически значимое замедление рентгенологического прогрессирования в течение 3-летнего периода лечения. Кроме этого, было установлено, что частота эндопротезирования тазобедренного сустава в группе пациентов, получавших диацереин, была ниже по сравнению с пациентами из группы плацебо в течение всего периода терапии и в последующие 3 мес. после завершения лечения (14,5% и 19,8% соответственно).

Кроме симптом- и структурно-модифицирующего действия, в многочисленных международных и отечественных исследованиях были продемонстрированы другие многообещающие фармакологические эффекты диацереина [33, 38]. Он обладает доказанными положительными метаболическими эффектами, что особенно важно для пациентов с МС, сахарным диабетом (СД) 2 типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Диацереин не оказывает негативного влияния на сывороточный уровень глюкозы, а нао-



**Рисунок.** Распределение препаратов по степени селективности в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [48]

Значения по горизонтальной оси представляют собой  $\log$  соотношения концентрации ( $IC_{50}$ ) ингибирования ЦОГ-2 / ЦОГ-1 в цельной крови человека для всех тестируемых НПВП. Линия «0» указывает на эквивалентность действия, т. е. отношение  $IC_{50}$  равно 1.

борот, в нескольких клинических исследованиях доказал положительное воздействие на снижение уровня глюкозы и гликированного гемоглобина [39, 40].

В отличие от НПВП диацереин не обладает негативным действием на почечную функцию [41], которая и так подвергается отрицательным влияниям у пациента с ССЗ (артериальная гипертония) и МС / СД [42, 43]. Вопрос сохранности функции почек у пациента с МС / СД и ССЗ на фоне ОА приобретает особое значение с точки зрения сохранения качества жизни пациента, а также противодействия сокращению продолжительности жизни. Длительный прием НПВП в современной медицине рассценивается как один из важнейших факторов развития сердечно-сосудистых катастроф и повышения риска связанной с ними смертности [44].

В соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных ОА с коморбидностью [45] и по рациональному использованию НПВП [46] у пациентов с уже установленными ССЗ (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, реваскуляризация коронарных и других артерий, острое нарушение мозгового кровообращения и др.), а также получающих антикоагулянтную или двойную антиагрегантную терапию существенно ограничено применение НПВП для контроля болевого синдрома. Также сложен выбор анальгетической терапии при ОА для пациентов с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых и гастроинтестинальных осложнений терапии НПВП [47] (см. рисунок). Сокращение длительности курсов НПВП у пациентов с ОА (как с сопутствующей патологией, так и без нее) может быть частично осуществлено при помощи назначения диацереина (Диартрин) в качестве базисной терапии ОА, в особенности у пациентов с метаболическим фенотипом заболевания.

Проведенный Л.Н. Елисеевой и соавт. [49] ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения диацереина в течение 4 мес. у 28 пациентов с гонартрозом и 25 пациентов с коксартрозом III–IV рентгенологической

стадии, уже включенных в лист ожидания для тотального эндопротезирования, продемонстрировал не только снижение выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (уменьшение с  $68,3 \pm 11,3$  мм до  $56,0 \pm 10,2$  мм у пациентов с коксартрозом и с  $70,6 \pm 8,8$  мм до  $42,1 \pm 9,3$  мм у больных с гонартрозом), но и сокращение потребности в применении НПВП (с 92,0% до 64,0% и с 92,86% до 85,71% соответственно). Кроме того, 28% пациентов с коксартрозом и 7,15% пациентов с гонартрозом удалось полностью прекратить прием НПВП. Важно отметить, что при оценке гликемии и уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации изменений на фоне терапии диацереином выявлено не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ОА — широко распространенное заболевание, приводящее к инвалидизации пациента. Физические упражнения и снижение веса, четкое выполнение алгоритма выбора базисных препаратов при ОА с учетом коморбидности больного являются краеугольным камнем лечения. Одним из препаратов группы SYSADOA, обладающим не только симптом- и структурно-модифицирующим действием, но и благоприятным профилем безопасности у пациентов с ССЗ, СД 2 типа, МС, является диацереин. Уменьшение болевого синдрома и улучшение функции суставов, проявляющиеся уже через 2–4 нед. от начала терапии диацереином (Диартрин) и сохраняющиеся в течение 1–3 мес. после прекращения его применения, делают данный препарат привлекательным с точки зрения соотношения пользы и риска. ▲

**Источник финансирования:** статья подготовлена при спонсорской поддержке компании «Биннофарм Групп».

**Financial disclosure:** the article was prepared under the sponsorship of the Binnopharm Group LLC.

## Литература

1. Leifer V.P., Katz J.N., Losina E. The burden of OA-health services and economics. *Osteoarthritis Cartilage* 2022;30(1):10–16. DOI: 10.1016/j.joca.2021.05.007.
2. Glyn-Jones S., Palmer A.J.R., Agricola R. et al. Osteoarthritis. *Lancet*. 2015;386:376–387. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3.
3. Primorac D., Molnar V., Rod E. et al. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes (Basel)*. 2020;11(8):854. DOI: 10.3390/genes11080854.
4. Hawker G.A. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 120(5):3–6.
5. Mandl L.A. Osteoarthritis year in review 2018: clinical. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(3):359–364. DOI: 10.1016/j.joca.2018.11.001.
6. Ogden C.L., Carroll M.D., Lawman H.G. et al. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988–1994 through 2013–2014. *JAMA*. 2016;7(315):2292–2299. DOI: 10.1001/jama.2016.6361.
7. Turkiewicz A., Petersson I.F., Björk J. et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a population-based study with projections to year 2032. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(11):1826–1832. DOI: 10.1016/j.joca.2014.07.015.
8. National Institute of public health and the Environment. Ministry of health, welfare and sport. Public Health Foresight Study 2018 (VTV-2018): diseases A healthy prospect Synthesis. (Electronic resource.) URL: <https://www.vtv2018.nl/en/aandoeningen> (access date: 30.09.2022).
9. 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.
10. Jordan J.M., Helmick C.G., Renner J.B. et al. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project. *J Rheumatol*. 2007;34(1):172–180.
11. Haugen I.K., Englund M., Aliabadi P. et al. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1581–1586. DOI: 10.1136/ard.2011.150078.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation — United States, 2007–2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(39):1261–1265.
13. Zhang W., Doherty M., Peat G. et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):483–489. DOI: 10.1136/ard.2009.113100.
14. Losina E., Weinstein A.M., Reichmann W.M., et al. Lifetime risk and age at diagnosis of symptomatic knee osteoarthritis in the US. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(5):703–711. DOI: 10.1002/acr.21898.
15. Шостак Н.А., Клименко А.А., Николенко М.В. Остеоартроз: вопросы патогенеза и лечение. *Клиницист*. 2010;1:47–53. [Shostak N.A., Klimenko A.A., Nikolenko M.V. Osteoarthritis: issues of pathogenesis and treatment. *Klinitsist*. 2010;1:47–53 (in Russ.)].
16. Chan K.W., Ngai H.Y., Ip K.K. et al. Comorbidities of patients with knee osteoarthritis. *Hong Kong Med J*. 2009;15(3):168–172.
17. Swain S., Sarmanova A., Coupland C. et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res*. 2020;72(7):991–1000. DOI: 10.1002/acr.24008.
18. Grotle M., Hagen K.B., Natvig B. et al. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:132. DOI: 10.1186/1471-2474-9-132.
19. Lohmander L.S., Gerhardsson de Verdier M., Roloff J. et al. Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):490–496. DOI: 10.1136/ard.2008.089748.
20. Yusuf E., Nelissen R.G., Ioan-Facsinay A. et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):761–765. DOI: 10.1136/ard.2008.106930.
21. Reijman M., Pols H.A., Bergink A.P. et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):158–162. DOI: 10.1136/ard.2006.053538.
22. King L.K., March L., Anandacoomasamy A. Obesity & osteoarthritis. *Indian J Med Res*. 2013;138(2):185–193.
23. Chooi Y.C., Ding C., Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6–10. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
24. Kroon F.P.B., Carmona L., Schoones J.W., Kloppenburg M. Efficacy and safety of non-pharmacological, pharmacological and surgical treatment for hand osteoarthritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *RMD Open*. 2018;4(2):e000734. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000734.
25. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):S3–11. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
26. Гонартроз. Клинические рекомендации. 03.09.2021. Утверждены Минздравом РФ. [Gonarthrosis. Clinical guidelines. 09/03/2021. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (in Russ.)].
27. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. РМЖ. Медицинское обозрение 2019;3(11–2):48–52 [Lilya A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *RMJ. Medical Review*. 2019;11(II):48–52 (in Russ.)].
28. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD005614. DOI: 10.1002/14651858.cd005614.pub2.
29. Bartels E.M., Bliddal H., Schondorff P.K. et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(3):289–296. DOI: 10.1016/j.joca.2009.10.006.
30. 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(1):S28–S31. DOI: 10.1016/j.joca.2010.02.016.
31. Pavelka K., Bruyère O., Cooper C. et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO. *Drugs Aging*. 2016;33(2):75–85. DOI: 10.1007/s40266-016-0347-4.
32. Martel-Pelletier J., Pelletier J. P. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2(2):95–104. DOI: 10.1177/1759720X09359104.
33. Almezgagi M., Zhang Y., Hezam K. et al. Diacerein: recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110594. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110594.
34. Rintelen B., Neumann K., Leeb B.F. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1899–1906. DOI: 10.1001/archinte.166.17.1899.
35. Pelletier J.P., Raynaud J.P., Dorais M. et al. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3858–3868. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa072.
36. Permy M., Guede D., López-Peña D. et al. Effects of diacerein on cartilage and subchondral bone in early stages of osteoarthritis in a rabbit model. *BMC Vet Res*. 2015;11:143. DOI: 10.1186/s12917-015-0458-x.
37. Dougados M., Nguyen M., Berdah L. et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year-placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2001;44(11):2539–2547. DOI: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2539::aid-art434>3.0.co;2-t.
38. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеярова Н.Г. и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):157–163. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. et al. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):157–163 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-157-163.
39. Martorell M., Castro N., Victoriano M. et al. An update of anthraquinone derivatives emodin, diacerein, and catenarin in diabetes. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:3313419.
40. Guo S., Guo X., Zhang H. et al. The effect of diacerein on type 2 diabetic mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *J Diabetes Res*. 2020;2020:2593792. DOI: 10.1155/2020/2593792.
41. Piovesan F., Tres G.S., Moreira L.B. et al. Effect of diacerein on renal function and inflammatory cytokines in participants with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186554. DOI: 10.1371/journal.pone.0186554.
42. Major R.W., Cheng M.R.I., Grant R.E.A. et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(3):e0192895. DOI: 10.1371/journal.pone.0192895.
43. Anders H.J., Huber T.B., Isermann B. et al. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(6):361–377. DOI: 10.1038/s41581-018-0001-y.
44. Masclé G.M.C., Straatman H., Arfè A. et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: a nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018;13(11):e0204746. DOI: 10.1371/journal.pone.0204746.
45. Наумов А.В., Алексеева Л.И. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации. М.: Российское научное медицинское общество терапевтов; 2016. [Naumov A.V., Alekseeva L.I. Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice. Clinical guidelines. M.: Russian Scientific Medical Society of Therapists; 2016 (in Russ.)].
46. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
47. Domper Arnal M.J., Hijos-Mallada G., Lanás A. Gastrointestinal and cardiovascular adverse events associated with NSAIDs. *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21(3):373–384. DOI: 10.1080/14740338.2021.1965988.
48. Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I. et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(13):7563–7568. DOI: 10.1073/pnas.96.13.7563.
49. Елисева Л.Н., Бочарникова М.И., Бледнова А.Ю., Жихарева О.А. Актуальные вопросы выбора базисной терапии остеоартрита. РМЖ. 2021;10:36–40. [Eliseeva L.N., Bocharnikova M.I., Blednova A.Yu., Zhikhareva O.A. Topical issues concerning the choice of basic therapy for osteoarthritis. *RMJ*. 2021;10:36–40 (in Russ.)].