

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ярославский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ШИРОКОВА КСЕНИЯ ЮРЬЕВНА

**КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ
ДИАЦЕРЕИНА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ
СУСТАВОВ, КОМОРБИДНЫХ ПО ОЖИРЕНИЮ И
САХАРНОМУ ДИАБЕТУ 2 ТИПА**

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор С.М. Носков

Ярославль – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение	7
Глава 1. Обзор литературы	12
1.1. Современная стратегия применения симптом-модифицирующих препаратов медленного действия при остеоартрозе	12
1.2. Анализ данных по применению диацереина при остеоартрозе и сахарном диабете 2 типа	19
1.3. Патогенетические основы системного воспалительного поражения у больных остеоартрозом, коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2 типа	32
Глава 2. Материалы и методы исследования	41
2.1. Клиническая характеристика больных	41
2.2. Методы исследования	45
2.3. Анализируемые методы лечения	53
2.4. Статистические исследования	54
Глава 3. Клиническая эффективность применения диацереина у больных остеоартрозом коленных суставов, коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2 типа	55
3.1. Оценка боли по визуально-аналоговой шкале и индексу WOMAC	55
3.2. Оценка болезненности коленного сустава	59
3.3. Оценка скованности в коленном суставе	61
3.4. Оценка функции коленного сустава	64
3.5. Шаговые пробы	66
3.6. Оценка функциональной несостоятельности коленных суставов	68
3.7. Оценка качества жизни, переносимости и безопасности диацереина	70
Глава 4. Влияние терапии диацереином на углеводный и липидный обмен и компонентный состав тела у больных остеоартрозом коленных суставов, коморбидных по ожирению и сахарному диабету	

2 типа	75
4.1. Влияние диацереина на углеводный обмен	75
4.2. Влияние диацереина на показатели липидного обмена	83
4.3. Влияние диацереина на компонентный состав тела у больных остеоартрозом коленных суставов с коморбидным ожирением и сахарным диабетом 2 типа	85
Глава 5. Влияние терапии диацереином на маркеры сосудистого поражения у больных остеоартрозом коленных суставов, коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2 типа	94
5.1. Влияние терапии диацереином на уровень С-реактивного белка в крови	94
5.2. Влияние терапии диацереином на жесткость стенки артериальных сосудов и величину артериального давления	96
5.3. Влияние терапии диацереином на концентрацию нитрат-ионов в периферической крови	100
Глава 6. Обсуждение результатов	108
Выводы	117
Практические рекомендации	119
Список литературы	120

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВАШ день – оценка боли по ВАШ за дневной период времени

ВАШ ночь – оценка боли по ВАШ за ночной период времени

ГБ – гипертоническая болезнь

ГГ – глюкозамина гидрохлорид

ГК – гиалуроновая кислота

ГКС – глюкокортикостероидные средства

ГС – глюкозамина сульфат

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДГП – динамическая гравиметрическая проба

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

кг/м² – килограммы, разделенные на метры в квадрате

КС – коленные суставы

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

мВ – милливольт

МГц – мегагерц

МИ – метаболический индекс

мм рт. ст. – миллиметр ртутного столба

МНО – международное нормализованное отношение

моль/л – моль на литр

м/с – метр в секунду

МХБ – моноцитарный хемоаттрактантный белок
НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ОА – остеоартроз
Ож – ожирение
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПсА – псориатический артрит
РА – ревматоидный артрит
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
САД – систолическое артериальное давление
СД 2 т – сахарный диабет 2 типа
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
СРПВ – скорость распространения пульсовой волны
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 $C_{NO_3^-}$ – концентрация нитрат-иона
ТИМП – тканевой ингибитор металлопротеиназ
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа
ХП – хондропротекторы
ХС – хондроитина сульфат
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦОГ – циклооксигеназа
ААСЕ – American Association of Clinical Endocrinologists
АСЕ – Американская коллегия эндокринологов
АСР – Американский колледж ревматологов
DAS – Disease Activity Score
DCCT – Diabetes control and complications trial

E – электродвижущая сила

ESCEO – The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases

GLUT – глюкозный транспортер

EuroQol – European Quality of Life Questionnaire

EULAR – Европейская антиревматическая лига

HAQ – Health Assessment Questionnaire

HbA1c – гликированный гемоглобин

HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

HOMA %B – показатель активности β -клеток

hsCRP – CRP, определяемый высокочувствительным методом

IFCC – Международная федерация клинической химии

IKK β – ингибитор киназы-K β

iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота

JNK – C-Jun N-терминальная киназа

KOOS – Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score

Lequesne – Лекен

MMP – матриксная металлопротеиназа

NF-kB1 – ядерный фактор транслокации

NGSP – Национальная программа по стандартизации HbA1c, США

NO – оксид азота

NO $_3^-$ – нитрат-ион

NYHA – New York Heart Association

OARSI – Osteoarthritis Research Society International

PG E2 – простагландин E2

pX – значение показателя активности NO $_3^-$ в анализируемом растворе

SYSADOA – Symptomatic slow acting drugs for Osteoarthritis

WOMAC – Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index

χ^2 – хи-квадрат

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Остеоартроз (ОА) является одним из самых часто встречаемых возрастных заболеваний человека с распространенностью, достигающей 15% [1, 3, 5, 67]. В группе дегенеративно-дистрофических болезней костно-суставного аппарата вклад ОА достигает 70–80%. Хронические локальные и генерализованные боли с выраженным ухудшением функционального статуса при часто недостаточной эффективности консервативной терапии и хирургического лечения ухудшают качество жизни и способствуют ранней инвалидизации [8, 43, 74, 76].

В последнее десятилетие акценты в лечении остеоартроза коленных суставов (КС) сместились в сторону противовоспалительной терапии [12, 24, 26, 39, 210]. Согласно современным рекомендациям приоритеты отдаются пероральным и наружного применения нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) и локальному применению кристаллических глюкокортикостероидных средств (ГКС) [133, 171]. Однако общепризнанным фактом является достаточно низкая приверженность лечению НПВП, в том числе из-за недостаточной эффективности и высокой опасности риска осложнений сопутствующей кардиоваскулярной патологии [25, 27, 46, 52]. Особенно важным это положение представляется для больных ОА КС, протекающим на фоне ожирения (Ож) и сахарного диабета (СД) 2 типа, то есть при метаболическом субфенотипе ОА.

Открытия в области изучения роли интерлейкинов (ИЛ) в воспалении привели к появлению новых лекарственных средств с анти-ФНО альфа и анти-ИЛ-1 эффектом. Применение анти-ИЛ-1 препаратов обосновывается также гиперэкспрессией ИЛ-1 в синовиальной оболочке, хряще и субхондральной кости суставов при ОА и доказательством его важной роли в патогенезе ОА [4, 42, 44]. В терапии ОА на сегодня используются следующие биологические препараты с анти-ИЛ-1 эффектом: антагонист рецептора ИЛ-1 (анакинра) и активированная кондиционированная сыворотка [50]. Однако в

связи с большей желательностью для пациентов применения пероральных медикаментозных средств более актуальным для длительного лечения ОА является использование перорального препарата с анти-ИЛ-1 эффектом – диацереина [10, 11, 46]. Диацереин относится к группе симптоматических препаратов медленного действия, отличающихся хорошей переносимостью и минимальным количеством нежелательных эффектов в терапии остеоартроза [34, 35, 46]. Имеющиеся рекомендации по применению диацереина при ОА разработаны без учета возможного наличия у пациентов сопутствующего Ож и СД 2 типа, присутствие которых может в большей или меньшей степени оказывать влияние на фармакокинетику и фармакодинамику лекарства. Имеющиеся данные о положительных результатах применения диацереина у больных СД 2 типа делают вопрос изучения особенностей применения диацереина у больных ОА, коморбидных по ожирению и СД 2 типа, еще более значимым [125].

Цель исследования

Для оптимизации и персонализации терапии больных ОА оценить клиническое значение лечения диацереином больных ОА коленных суставов с сопутствующим СД 2 типа в сравнении с пациентами, коморбидными по ожирению; обосновать оптимальную длительность курсового лечения с анализом динамики показателей углеводного и липидного обмена и маркеров сосудистого поражения.

Задачи исследования

1. Определить клиническую эффективность трехмесячного курса лечения диацереином у больных ОА коленных суставов, коморбидных по Ож и СД 2 типа с анализом его переносимости и безопасности.
2. Выяснить влияние диацереина на нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентность у пациентов с Ож и СД 2 типа.
3. Изучить показатели липидного обмена, компонентный состав тела у больных ОА при лечении диацереином.

4. Исследовать действие приема диацереина на концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка и нитрат-ионов в периферической крови.

5. Определить показатели скорости распространения пульсовой волны по артериям у больных ОА при лечении диацереином.

Научная новизна

Впервые показано, что у пациентов с ОА коленных суставов, коморбидных по Ож и СД 2 типа, курсовое применение диацереина в дозе 100 мг в сутки в течение трех месяцев обеспечивает явное положительное клиническое действие с максимальной эффективностью к окончанию курса терапии.

Установлено, что у больных ОА с сопутствующим СД 2 типа диацереин способствует улучшению нарушенных показателей углеводного обмена: снижает препрандиальную гликемию, увеличивает концентрацию С-пептида, улучшает метаболический индекс и функциональную способность β -клеток. Нежелательное воздействие диацереина на состояние углеводного и липидного обмена у больных ОА с сопутствующим Ож отсутствует.

Выявлено, что применение диацереина при ОА у коморбидных по Ож и СД 2 типа пациентов нормализует уровень нитрат-ионов в крови и снижает скорость распространения пульсовой волны по артериям у больных ОА с Ож.

Практическая значимость

Показано, что для достижения развернутого клинического эффекта у больных ОА, коморбидных по Ож и СД 2 типа, требуется как минимум трехмесячный курс лечения диацереином в дозе 100 мг в сутки.

Доказана способность диацереина улучшать состояние углеводного обмена, что предполагает его избирательное назначение именно больным ОА, коморбидным по СД 2 типа.

В качестве методов объективного контроля эффективности лечения диацереином больных ОА с сопутствующим Ож и СД 2 типа можно

использовать определение нитрат-ионов в плазме или цельной крови или исследование жесткости сосудистой стенки.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Курсовая трехмесячная терапия диацереином ОА КС с коморбидным Ож и СД 2 типа обладает значимым позитивным клиническим эффектом, плавно нарастающим к окончанию курса лечения.
2. Обнаружено положительное влияние диацереина на углеводный обмен и отсутствие влияния на липиды крови и концентрацию С-реактивного белка у больных ОА с Ож и СД 2 типа.
3. Жесткость сосудистой стенки артерий у пациентов с ОА достоверно коррелировала с болевыми характеристиками суставного синдрома и снижалась при ОА с Ож после трехмесячного курса применения диацереина.
4. В группе пациентов с ОА КС и коморбидным ожирением терапия диацереином сопровождалась нарастанием внутриклеточной гидратации, увеличением активной (мышечной) клеточной массы тела и снижением концентрации нитрат-ионов в периферической крови.
5. Терапия диацереином в течение трех месяцев больных ОА с Ож и СД 2 типа характеризуется хорошей переносимостью и низкой частотой нежелательных явлений.

Апробация материалов исследования

Основные положения диссертации доложены на V и VI съездах ревматологов России (Москва, 2009, 2013), городском конкурсе научных работ «Ярославль на пороге тысячелетия» (Ярославль, 2009), Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Рим, 2010), II Всероссийском Конгрессе ревматологов (Ярославль, 2011), I Евразийском Конгрессе ревматологов (Алматы, 2012), VII Всероссийской конференции ревматологов России (Владимир, 2012), Всероссийской научно-практической конференции с Международным участием «Инновационные процессы в лекарствоведении» (Ярославль, 2012), Всероссийской научно-практической конференции с Международным участием (Ярославль, 2013), XIII Северо-Западной научно-

практической конференции по ревматологии (Санкт-Петербург, 2013), III съезде терапевтов Северо-Кавказского федерального округа (Ставрополь, 2016).

Вклад автора в проведенное исследование

Автором самостоятельно проведен отбор, клиническое обследование и ведение пациентов, которые приняли участие в исследовании; выполнен забор крови, ее центрифугирование и определение нитрат-ионов в периферической крови; исследование компонентной структуры тела и жидкостных секторов с помощью биоимпедансометра; проведена обработка полученного материала, его систематизация, статистическая обработка и анализ полученных данных.

Реализация результатов работы

Основные положения проведенного диссертационного исследования внедрены в практику работы терапевтического, ревматологического и поликлинического отделений ГАУЗ ЯО «Клиническая больница № 3», терапевтического и поликлинического отделений ГУЗ ЯО «Клиническая больница № 9» г. Ярославля, ревматологического и поликлинического отделений, эндокринологического центра НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД», терапевтического и ревматологического отделений ОГБУЗ «Городская больница г. Костромы», терапевтического отделения ОГБУЗ «Костромской областной госпиталь для ветеранов войн», а также используются при обучении студентов на кафедрах факультетской терапии с военно-полевой терапией и госпитальной терапии с профпатологией Ярославского государственного медицинского университета, клинических ординаторов и интернов на кафедре терапии института последипломного образования ЯГМУ.

По теме диссертации издано 1 учебное пособие и опубликовано 22 печатных работы, в том числе 7 статей в ведущих журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современная стратегия применения симптом-модифицирующих препаратов медленного действия при остеоартрозе

Среди всех заболеваний опорно-двигательного аппарата, остеоартроз имеет самую высокую распространенность (15% жителей планеты), затрагивая значительную часть стареющего по большей части женского населения [16]. Болезнь модифицирующие препараты животного происхождения (хондропротекторы – ХП) применяются при ОА различных локализаций в течение 40 лет в Европе и 30 лет в качестве пищевых добавок в США. Наиболее популярными являются сульфатированные ХП – глюкозамина сульфат (ГС) и хондроитина сульфат (ХС) [127]. В США на долю ГС приходится 19,9% рынка пищевых добавок, принимаемых больными ОА, уступая только рыбьему жиру (37,4%) [121]. При производстве ХС используются хрящи от коров или акулы, ГС получают из оболочек крабов, омаров, креветок [104].

Предпосылкой применения ГС и ХС для лечения боли при ОА является теория, что ХП могут увеличить скорость формирования нового хряща. Предполагается, что глюкозамин является предшественником гликозаминогликанов и играет важную роль в синтетических процессах. ХС является частью большой молекулы протеогликанов хряща, и, возможно, ингибирует ферменты его деградации. Эти два механизма способны замедлить прогрессию разрушения хряща и могут помочь восстанавливать нарушенную структуру, ведя к уменьшению боли и увеличению функции конечности [151].

Допускается, что ХС и ГС действуют путем подавления или снижения экспрессии ряда цитокинов, медиаторов деградации суставного хряща (например, матричных металлопротеиназ (ММП), интерлейкинов 1 β и 8, циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α)). ХС тормозит производство простагландина E₂ (PGE₂) и ММП в культуре хондробластов, подверженных стимуляции интерлейкином-1 β [80].

Пероральное введение ХС (300 или 900 мг/кг за 14 дней до индукции артрита) оказывало выраженное протективное действие в отношении развития адьювантного артрита у крыс. При этом отмечалось торможение производства провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови, фагоцитарной активности и внутриклеточного окислительного взрыва нейтрофилов [98].

Вместе с тем следует отметить, что все гипотезы о действии ХП [211] сформулированы на основании экспериментальных и культуральных исследований, в подавляющем большинстве которых использовались дозы и концентрации в 10 – 1000 раз большие, чем в терапевтической практике [87, 191], поэтому истинные механизмы действия у больных ОА остаются *terra incognita*.

В течение последнего десятилетия различные научные группы по всему миру проводили исследования, чтобы оценить эффективность ХП у пациентов ОА. Итоги их обобщены в ряде мета-анализов, не дающих прямых рекомендаций о целесообразности использования глюкозамина и хондроитина в лечении ОА. В частности, сетевой мета-анализ 10 крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), проведенных у 3803 пациентов ОА коленного и тазобедренного суставов, не смог выявить какого-либо клинически значимого эффекта ГС, ХС или их комбинации в отношении уменьшения суставной боли или замедления сужения суставной щели в сравнении с плацебо. Авторы заключают, что страховое покрытие рецептов, выписанных на эти препараты пациентам, не получающим другой терапии, должно быть запрещено [127]. По мнению других исследователей, рутинное использование ХП в терапии больных ОА должно быть прекращено [210]. В Кокрановском обзоре по применению ГС в терапии ОА, включающем 25 исследований и 4963 пациентов по оценке индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index), не обнаружена выгода использования ГС [142]. Мета-анализ результатов 20 исследований с 3486 больными ОА коленных и тазобедренных суставов, оценивающих

клиническую эффективность ХС, также не выработал рекомендаций о пользе применения ХС [164].

В отличие от предыдущих лет в последние годы в большинстве работ доказывалась способность ХП тормозить рентгенологическую прогрессию ОА как после двухлетнего [126, 143, 160], так и шестимесячного приема препарата [99]. При этом отмечено отсутствие влияния приема 800 мг ХС на выраженность вторичного синовита, регистрируемую по толщине синовиальной оболочки, и клиническую симптоматику по сравнению с плацебо [99].

Группа технических экспертов Американского колледжа ревматологов (ACR) рекомендовала в терапии больных ОА коленных и тазобедренных суставов не использовать ХС и ГС, обосновывая свое мнение ссылками на ранее проведенные исследования [127, 141]. Авторы рекомендаций ACR 2012 года по терапии ОА [84] в «Заключении» отметили, что тогда как большинство рекомендаций носят бесспорный характер, именно рекомендация против использования ХС и ГС в терапии ОА может вступить в противоречие с мнением практикующих врачей.

В целом, на протяжении 10 лет эволюция представлений о значимости хондропротекторной терапии при ОА, закрепленная в рекомендациях профессиональных научных обществ, выглядела следующим образом:

- 1) EULAR (2007) – это препараты только с симптом-модифицирующим действием показаны всем больным [133];
- 2) OARSI (Osteoarthritis Research Society International) (2008) – это препараты с возможным симптом-модифицирующим действием показаны больным, у которых отмечается положительный эффект при шестимесячном приеме [172];
- 3) OARSI (2014) – эти препараты не указаны среди прочих медикаментозных средств, рекомендованных для лечения ОА, разделенного на 4 группы в зависимости от фенотипа (ОА КС с коморбидностью и без нее, генерализованный ОА с коморбидностью и без нее) [171].

4) ACR (2012) – это препараты, не обладающие симптом-модифицирующим действием, не рекомендуются пациентам с ОА [84].

5) ESCEO (Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита) (2014) – это препараты первой линии фармакологического базиса лечения остеоартрита, особенно для пациентов, у которых НПВП или парацетамол противопоказаны [85].

Недавно опубликованы окончательные результаты 24-месячного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования «Glucosamine/Chondroitin Arthritis intervention Trial (GAIT)», оценивающего значение применения глюкозамина гидрохлорида (ГГ) и ХС при ОА. В исследование включено 662 пациента с гонартрозом II или III стадий. Пациенты были рандомизированы на следующие виды терапии: ГГ – по 500 мг три раза в день, ХС – по 400 мг три раза в день, сочетание ГГ и ХС, целекоксиб – 200 мг в день или плацебо. Первичной конечной точкой было снижение на 20% боли по WOMAC в течение 24 месяцев. По сравнению с плацебо, вероятность достижения 20%-ного снижения боли WOMAC была для целекоксиба – 1,21, для ГГ – 1,16, для комбинации ГГ и ХС – 0,83, только для ХС – 0,69. Ни по одному методу лечения достоверных различий относительно плацебо не получено. Авторы сделали заключение, что терапия в течение 2 лет быстрыми и медленнодействующими симптоматическими препаратами не привела к появлению различий в величинах болевых и функциональных компонентов индекса WOMAC по сравнению с плацебо. Однако, у пациентов с сильными болями в коленных суставах (WOMAC 301-400 мм) эффективность шестимесячной терапии комбинацией ХС и ГГ была достоверно выше (79,2%, $p=0,002$ против плацебо), чем в случае использования монотерапии ХС или ГГ. Побочные эффекты были сравнимы между анализируемыми группами с редкой встречаемостью серьезных нежелательных явлений [100].

При простом взгляде на результаты исследования GAIT видно, что при всех видах примененной терапии максимальный клинический эффект

регистрировался между 3 и 6 месяцами исследования и затем сохранялся на достигнутых значениях до окончания наблюдения. Складывается впечатление о преобладании психосоматического механизма в реализации хронического болевого синдрома при ОА. С этих позиций, действительно, решающее значение имел именно факт лечения (приема лекарственного средства), а не конкретный назначенный препарат. Исходя из такого довода, решающее значение в выборе лекарственного препарата для постоянного приема при ОА должна иметь его безопасность при длительном применении.

Учитывая, что ХС и ГС являются сложными сахарами, проводилась достаточно интенсивная дискуссия по поводу влияния ХС и ГС на углеводный обмен, особенно у больных ОА с коморбидным сахарным диабетом. Проанализировав результаты 11 исследований по изучению влияния ГС на метаболизм глюкозы у людей, N.R. Dostrovsky et al. пришел к выводу, что у пациентов с базовой нарушенной толерантностью к глюкозе или инсулинорезистентностью скорее всего можно ожидать ухудшения метаболизма глюкозы [198].

Авторы другого недавнего обзора, напротив, полагают, что ГС не влияет на уровень глюкозы крови натощак, метаболизм глюкозы и инсулинорезистентность, как у здоровых людей, так и у лиц с диабетом или с нарушенной толерантностью к глюкозе [79]. Эти данные согласуются с более ранним исследованием, доказавшим, что 90-дневный прием 1500 мг ГС и 1200 мг ХС в плацебо контролируемом исследовании у 26 больных СД не влиял на уровень гликированного гемоглобина (6,45% и 6,50%). В группе из 12 больных, получавших плацебо, уровень гликированного гемоглобина был 6,25% и 6,09% [106]. И, хотя авторы сделали заключение об отсутствии достоверных различий между сравниваемыми группами, большая абсолютная величина гликированного гемоглобина (+6,7%) в группе ХП к окончанию срока наблюдения обращает на себя внимание.

Ярким примером негативного действия ХП на углеводный обмен являются итоги исследования, показавшего, что ежедневный прием 1500 мг

ГС на протяжении 6 недель 38 добровольцами привел к росту инсулинорезистентности по индексу НОМА (Homeostatic Model Assessment) с 2,8 до 3,2 ($p < 0,04$). Повышение инсулинорезистентности среди субъектов было корреляционно связано с более высокой базовой величиной индекса НОМА ($p < 0,01$). Повышение уровня триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности также было статистически связано с базовой характеристикой индекса НОМА. Эластичность артерий после применения глюкозамина снижалась, и снижение было наиболее отчетливо у пациентов с самым высоким базальным уровнем индекса НОМА. Эти данные указывают, что лица с имеющейся инсулинорезистентностью более подвержены риску ее дальнейшего ухудшения, а также нарушению сосудистой функции при приеме ГС в дозах, используемых для лечения ОА [174].

Следует, однако, отметить, что в идентичном исследовании, проведенном в Национальном институте здоровья (США), глюкозамин не вызывал повышения резистентности к инсулину и дисфункции эндотелия у худых субъектов, также как не ухудшал значительно эти показатели у лиц с ожирением [173].

В следующем испытании добровольцам проводили тест с пероральным приемом 75 г глюкозы с или без 1500 мг глюкозамина. У 3 участников из 16 при приеме ГС были обнаружены ранее не выявляемые нарушения толерантности к глюкозе со значительным повышением уровня гликемии. У остальных 12 человек повышение уровня глюкозы также отмечалось, но не достигло статистически значимого уровня ($p = 0,2$). Концентрация инсулина в крови не изменялась. Авторы заявили, что пероральный прием ГС приема может влиять на уровень глюкозы в пероральном тесте у пациентов с СД и нарушением толерантности к углеводам [128]. В противовес этому прием ГС в дозе 1500 мг в день или плацебо 14 больными с СД и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в течение

двух недель не оказал существенного влияния на сывороточные уровни глюкозы, фруктозамина, общего холестерина и холестерина ЛПВП [199].

Отдельно анализировалось влияние длительного (до трех лет) приема ГС (1500 мг/сутки однократно) на сердечно-сосудистый риск у больных ОА с сопутствующей артериальной гипертензией. У 428 больных не выявлено существенной разницы в величинах систолического и диастолического АД между лицами, принимающими ГС и плацебо. Кроме того, содержание липидов в крови (общий холестерин и холестерин липопротеидов низкой плотности) и уровень глюкозы не изменялись по прошествии 3 лет лечения даже у больных с исходной гиперхолестеринемией или гипергликемией. Пропорции пациентов, у которых артериальное давление и уровень холестерина в крови перешли от нормального к аномальному или наоборот, также были сопоставимы в группах ГС и плацебо. Эти данные указывают на безопасность длительного приема ХП, состоящих из ГС [105].

Таким образом, по всей видимости, дефицита ГС и ХС в организме человека не бывает. ГС постоянно синтезируется в клетках, когда они насыщаются глюкозой, сигнализируя о необходимости прекращения дальнейшего поступления глюкозы через клеточную мембрану. Становится понятно, что в «острых» условиях ГС как бы моделирует инсулинорезистентность, аггравировав таковую, если она имеется. При длительном применении ГС активность внутриклеточных гликолитических ферментов адаптируется и никаких нежелательных последствий даже у больных с СД не регистрируется.

Считается, что только 15-20% больных ОА будут продолжать принимать назначенные нестероидные противовоспалительные препараты после 1 года использования из-за комбинации таких факторов, как потеря эффективности и/или накопление токсичности [25]. Но больной с синдромом хронической боли в принципе не должен оставаться без терапии [75]. При вере пациентов и ряда врачей в существование хондропротекторных механизмов действия у некоторых пищевых продуктов, биологических

добавок и лекарственных средств, применение ГС и ХС в настоящее время является безопасным средством реализации этой веры и может быть важным компонентом психотерапевтического воздействия [2, 15, 22, 23, 78].

1.2. Анализ данных по применению диацереина при остеоартрозе и сахарном диабете 2 типа

Диацереин является лекарственным средством, получаемым из растительного сырья, а именно из алкалоида алоина, содержащегося в алоэ. Сам алоин известен как слабительное и рвотное средство. Предполагалось использование диацереина при лечении заболеваний, связанных с поражением соединительной ткани, а именно, для лечения таких заболеваний как ревматоидный артрит, остеоартроз и остеопороз, острого респираторного синдрома у взрослых и эмфиземы легких. В настоящее время наиболее доказана эффективность диацереина при остеоартрозе [116].

Механизмы действия диацереина

Диацереин оказывает ингибирующее действие на экспрессию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α [110]. Внутриклеточно активный метаболит диацереина реин блокирует активацию и транслокацию транскрипционного фактора NF- κ B в ядро, снижая таким образом экспрессию NF κ B–зависимых генов, включая гены, ответственные за продукцию цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , оксида азота (NO) и ММП, способствующих усиленному разрушению компонентов хрящевого матрикса [117]. Отмечено, что диацереин снижает продукцию металлопротеиназ (коллагеназы и стромелизина) и угнетает высвобождение лизосомальных ферментов, таких как β -глюкуронидаза, эластаза и миелопероксидаза, а также стимулирует синтез протеогликанов, гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты [129, 193]. В исследовании, проведенном австрийскими учеными, показано хондропротективное действие диацереина в механически стимулированных клетках-хондроцитах человека C28/I2, которое опосредуется снижением уровня экспрессии ИЛ-8, фибронектина-1, коллагена типа 1, ММП-1 [197]. С помощью экспериментальной модели остеоартрита, основанной на тотальной

медиальной менискэктомии у крыс, гистологическим методом получены результаты, касающиеся уменьшения дегенеративных явлений в коленных суставах при пероральном введении диацереина. Добавление внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты к приему диацереина не улучшило гистологию бедренной и большеберцовой кости [182]. В ходе 6-ти месячного клинического исследования при лечении остеоартрита тазобедренного сустава у собак оценивалось влияние диацереина в дозировках 50 и 100 мг в сутки отдельно или в комбинации с хондроитин сульфатом на клиническую картину и рентгенографические параметры. Результаты лечения показали, что диацереин в обеих дозировках имел положительный терапевтический эффект по влиянию на хромоту, подвижность суставов, боль при пальпации и нагрузке весом. Авторы делают вывод, что использование диацереина отдельно или в комбинации с ХС привело к снижению деградации хряща при ОА [101]. В другом рандомизированном контролируемом исследовании на крысах с использованием цифровой анальгезиометрии показано обезболивающее действие диацереина, уступающее по силе мелоксикаму и эторикоксибу [169]. Диацереин показал дозозависимые протективные свойства, выражающиеся в изменении концентрации малонового диальдегида, общих нитритов, креатинина, почечного восстановленного глутатиона, а также по гистопатологическим и иммуногистохимическим параметрам при нефротоксичности, вызванной доксирубицином у крыс [179]. Для повышения эффективности действия диацереина может быть использована его адресная доставка к суставной ткани через растворимый полисахарид хондроитин сульфат. В эксперименте на крысах концентрация реина была значительно выше при использовании твердых липидных наночастиц, загруженных диацереином ($7,8 \pm 1,23$ мкг/мл), чем при дисперсионном лекарственном средстве ($2,9 \pm 0,45$ мкг/мл). Таким образом, загруженные диацереином наночастицы ХС обладают большим потенциалом для повышения общей эффективности лечения ОА [196].

Но все-таки основное патогенетическое действие диацереина при ОА заключается в ингибировании синтеза ИЛ-1, что было подтверждено исследованиями на культуре мышинных макрофагов брюшины, культуре клеток синовия и хондроцитов больных ОА [118, 146]. Кроме того, диацереин и реин уменьшают число ИЛ-1 рецепторов на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к действию ИЛ-1 [214]. Диацереин и его метаболит опосредованно повышают концентрацию антагонистов рецепторов ИЛ-1, что способствует блокаде «нисходящего сигнального пути». Реин блокирует и «восходящий» путь сигналинга киназ – MEK/ERK, особенно в условиях гипоксии хондроцитов [183]. В синовиоцитах диацереин, похоже, не только не снижает, но даже увеличивает содержание провоспалительных медиаторов.

Диацереин и реин снижают образование NO более чем на 80% в эксплантатах хряща больных ОА и в культуре клеток хондроцитов, а также ИЛ-1–индуцированную выработку индуцибельной синтазы NO (iNOS) [119].

Несуставные эффекты диацереина

В последнее время установлено, что транскрипционные факторы (белки семейства FoxO) значимы в супрессии опухолевого роста, энергетическом обмене и механизмах долголетия. Через воздействие на FoxO на уровне клетки реализуются эффекты инсулина, факторов роста, стимуляторов окислительного стресса. Факторы транскрипции обуславливают такие важные для патогенеза остеоартроза процессы как апоптоз, пролиферация хондроцитов, устойчивость к окислительному стрессу. Обнаружено, что механизмы действия диацереина при ОА могут быть связаны с воздействием его на факторы транскрипции [149].

В связи с этими результатами интересными представляются экспериментальные результаты применения диацереина при сахарном диабете. Общеизвестно, что Ож и СД 2 типа характеризуются резистентностью к инсулину. Эти заболевания объединяет хроническое систематическое воспаление, характеризующееся активацией c-Jun N-

терминальной киназы (JNK), ингибитора киназы-kB (IKK β) и ядерного фактора-kB (NFkB), приводящей к дисрегуляции синтеза цитокинов и дисфункции эндоплазматического ретикулума. Впервые было показано, что прием диацереина у мышей, вскармливаемых пищей с высоким содержанием насыщенных жиров, улучшил состояние эндоплазматического ретикулума, вызывал снижение фосфорилирования JNK и IKK β и привел к заметному улучшению уровня глюкозы натощак, снижению инфильтрации макрофагами жировой ткани и снижению экспрессии и активности провоспалительных медиаторов. Все это сопровождалось повышением чувствительности к инсулину в основном в печени и жировой ткани. Таким образом, эти результаты показывают, что терапия диацереином снижает инсулинорезистентность при Ож за счет подавления субклинического воспаления. Авторы предположили, что этот препарат может стать альтернативной терапией для лечения инсулинорезистентности [120].

Недавно были опубликованы данные об оценке влияния диацереина на секрецию инсулина и метаболический контроль у пациентов с СД 2 типа, не получавших медикаментозного лечения. Было проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое испытание у 40 взрослых пациентов с СД 2 типа, не получавших медикаментозного лечения. Изучалось влияние диацереина на метаболический профиль, включая ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, уровень глюкозы натощак до испытания и через 2 месяца после его окончания. После рандомизации 20 пациентов получали диацереин (50 мг один раз в сутки) в течение первых 15 дней и два раза в сутки в течение 45 последующих дней. Остальные пациенты получали плацебо. После приема диацереина наблюдался значительный рост начальной (102 ± 63 против 130 ± 75 пмоль/л, $p < 0,01$), поздней (219 ± 111 против 280 ± 135 пмоль/л, $p < 0,01$) и общей секреции инсулина (178 ± 91 против 216 ± 99 пмоль/л, $p < 0,01$). Было также отмечено значительное снижение гликемии натощак ($7,9 \pm 1,4$ против $6,8 \pm 1,0$ ммоль/л, $p < 0,01$) и уровня гликированного гемоглобина HbA1c ($8,3 \pm 1,0$

против $7,0 \pm 0,8\%$, $p < 0,001$). Подобных изменений не наблюдали при приеме плацебо. Чувствительность к инсулину не изменялась в обеих группах. Таким образом, можно сделать вывод, что после приема диацереина у пациентов с СД 2 типа, не получавших медикаментозного лечения, наблюдается увеличение секреции инсулина и улучшение метаболического контроля [125].

Небольшое исследование было проведено для оценки влияния приема диацереина на антропометрические данные и уровень воспалительного маркера СРБ у больных Ож. Авторы исходили из общепризнанного факта, что для лиц с Ож характерно хроническое системное воспаление и экспрессия СРБ. Было проведено исследования изменения массы тела и маркеров воспаления после 12-недельного приема диацереина (12 больных) или плацебо (7 больных). В начале и в конце исследования были измерены и сравнены антропометрические показатели, состав тела по данным двойной лучевой рентгеновской абсорбциометрии и метаболические параметры. Выявлено, что в группе лечения диацереином имелась тенденция к уменьшению антропометрических показателей по сравнению с группой плацебо, заключающаяся в снижении массы тела (-7,0 кг против -4,6 кг), индекса массы тела (-2,51 кг/м² по сравнению с -1,59 кг/м²), окружности талии (-7,3 см по сравнению с -4,4 см). Эти изменения не были статистически значимыми. Динамика уровня высокочувствительного СРБ и адипонектина в группе лечения диацереином была более благоприятной, чем в группе плацебо [97]. Авторы не смогли найти никакого дополнительного влияния диацереина на снижение массы тела и воспалительные параметры, что, однако, похоже связано со слишком маленькой выборкой пациентов, недостаточной для проведения корректного статистического анализа.

Основываясь на механизмах диацереина блокировать синтез и активность провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и гипотезе вовлечения воспалительного ответа в патогенез ремоделирования левого желудочка после инфаркта миокарда, на экспериментальной модели

индуцированного инфаркта миокарда у крыс предпринята попытка изучить влияние диацереина на желудочковое ремоделирование. Основная группа получала диацереин 80 мг/кг в день, группа контроля – физиологический раствор в течение 4-х недель. In vivo получены результаты, что лечение диацереином один раз в день в течение 4-х недель после инфаркта миокарда по сравнению с контролем снижает конечные диастолический и систолический объемы ($p < 0,01$), уменьшает фиброз в левом желудочке ($14,65 \pm 7,27\%$ против $22,57 \pm 8,94\%$, $p < 0,01$), титры NFκB и каспазы-3. Авторы делают заключение об улучшении желудочкового ремоделирования через частичное блокирование пути ядерного фактора транскрипции при приеме диацереина [112].

Таким образом, диацереин может найти более широкое применение у больных остеоартрозом, сочетающимся с СД и сердечно-сосудистой патологией. С другой стороны, применение этого препарата должно учитываться эндокринологами при назначении сахароснижающей терапии для избегания гипогликемических состояний.

Диацереин и метаболизм субхондральной кости

В последние десятилетия основное внимание исследователей, занимающихся патогенезом и терапией ОА, было сосредоточено на патологических процессах, происходящих в суставном хряще. В настоящее время стал понятным тот факт, что метаболические трансформации субхондральной кости не только являются первичными по отношению к ОА, но и могут быть интегральным выражением болезни. Кроме того, некоторые исследователи полагают, что они могут играть важную роль в иницировании и прогрессировании дегенеративных изменений, происходящих в хряще при ОА [68, 72, 73, 159].

Первоначально исследования, изучавшие экспериментальную хронологию структурно-тканевой перестройки при ОА, выявили, что остеоформация превалирует на продвинутых стадиях, в то время как ранние стадии отличаются преобладанием процессов резорбции кости. Более

поздние клинические наблюдения установили факт резорбции костной ткани у пациентов с прогрессирующим ОА КС [32].

Исследования *in vitro* показали возрастание количества щелочной фосфатазы, остеокальцина, коллагена типа I, ИЛ-6, трансформирующего фактора роста бета, простагландина E₂, лейкотриена B₄, а также протеаз, включая урокиназу, катепсин К и металлопротеазы ММП-13 в остеобластических клетках субхондральной кости [111, 113]. На модели овариоэктомированных крыс диацереин снижал уровень щелочной фосфатазы и гидроксипролина мочи [9].

Поскольку подхрящевые изменения кости, судя по всему, вносят вклад в ухудшение свойств хряща при ОА, терапевтические стратегии, нацеленные на изменение нарушений метаболизма субхондральных клеток кости могут иметь существенное воздействие на лечение ОА [50, 51].

Реин, представляющий активный метаболит диацереина, в остеобластических клетках субхондральной кости способствует снижению урокинины, остеокальцина и ИЛ-6 факторов, которые обуславливают формирование резорбции костной ткани, и способен снижать завышенную активность резорбционного процесса [114].

Таким образом, кроме противовоспалительных свойств, диацереин, как установлено, оказывает защитное действие против ремоделирования субхондральной кости [113].

Анализ клинического действия диацереина при остеоартрозе

Симптоматическое действие

У 7923 пациентов с ОА КС после одной недели прекращения приема каких-либо «противоартрозных» препаратов исследовали эффективность 12-ти недельного приема 100 мг диацереина. Первичная оценка осуществлялась оценкой боли по ВАШ, в качестве вторичных показателей выступали общая оценка лечения больными и врачами. Изначально боль по ВАШ составляла 67,0±17,8 мм. К концу 4-й недели было существенное снижение боли на 21,8%, а к концу изучения – на 59,9%. Оценка эффективности лечения

больными была хорошей и очень хорошей в 82,3% случаев, врачами – 85,5%. Терапия диацереином хорошо переносилась. Только 5,44% больных сообщили о нежелательных реакциях, включающих диарею (2,3%), гастрит (0,99%), тошноту (0,61%), абдоминальную боль или дискомфорт (0,44%) и рвоту (0,3%). Ни один из пациентов не выпал из изучения из-за неблагоприятных событий или из-за недостатка эффективности. Авторы заключили, что диацереин составляет новый подход к достижению короткого и долгосрочного симптоматического улучшения при ОА КС [190].

В Кокрановский обзор [137] было включено 7 РКИ с участием 2069 пациентов. Результаты анализа выявили следующее:

1. В сравнении с плацебо, снижение боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (0-100 мм) было в пользу диацереина, но гетерогенность была статистически значима ($p=0,04$). Раздельный анализ для ОА коленных суставов и ОА тазобедренных суставов не выявил различий в эффективности.
2. При оценке функционального состояния по индексу Лекена у 1006 больных не было выявлено улучшения функции.

Авторы пришли к заключению, что эффект диацереина при ОА имеет «золотой» уровень доказательности.

Сравнение диацереина с другими средствами лечения ОА

В. Rintelen et al. (2006) провели систематический мета-анализ 19 РКИ из 23 найденных в различных базах данных по оценке симптом-модифицирующего действия диацереина при лечении ОА. Было показано, что препарат значительно улучшает симптомы заболевания по сравнению с плацебо, имеет практически одинаковое действие с НПВП, но в отличие от последних обладает выраженным последствием и не вызывает тяжелых побочных эффектов, характерных для НПВП. Наиболее частым побочным эффектом диацереина являлась диарея [185].

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании пациенты с ОА КС принимали в течение 16 недель диацереин (82 больных – 100 мг/сутки) или пироксикам (79 больных – 20 мг/сут). Боль по WOMAC

уменьшалась в обеих группах: диацереин – $69,7 \pm 31,5\%$; пироксикам – $74,1 \pm 26,2\%$. Через 4 и 8 недель после прекращения лечения пироксикамом боль была снижена на $47 \pm 47,8\%$ и $26,8 \pm 60,6\%$. В группе диацереина боль в эти сроки оказалась сниженной на $-66,9 \pm 35,9\%$ и $-69,5 \pm 33,7\%$. Частота нежелательных реакций была сравнима в обеих группах, но в группе пироксикама они чаще требовали отмены лечения. Таким образом, диацереин настолько же эффективно уменьшает боль и улучшает функцию, как и пироксикам, при этом имея более благоприятный профиль безопасности [201].

Группа азиатских ученых провела рандомизированное сравнительное исследование по оценке эффективности и безопасности диацереина (100 мг в сутки) в сравнении с ХС и глюкозамином (2700 мг в сутки) у 88 пациентов с ОА КС. Лечение, продолжавшееся 6 месяцев, показало, что комбинация ХС и глюкозамина приводит к более выраженному снижению боли по ВАШ по сравнению с диацереином при ОА КС [167].

У 38 пациентов через 6 недель применения диацереин показал статистически значимое превосходство по сравнению с ацеклофенаком по всем составляющим шкалам индекса WOMAC [131].

В наблюдательном исследовании участвовал 91 пациент с ОА КС I, II и III рентгенологических стадий. Основная группа 50 больных получала диацереин 100 мг в сутки, группа сравнения 41 пациент – эторикоксиб 90 мг в сутки в течение 3-х месяцев. Терапия диацереином имела заметно лучшие результаты по шкале KOOS, скованности и качеству жизни по сравнению с эторикоксибом. Авторы делают вывод, что диацереин обладает специфическими антиартритическими эффектами и промоторным действием для общего самочувствия [115].

60 пациентов ортопедического отделения с ОА КС были поровну разделены на 2 группы: первая получала диацереин 100 мг в сутки, вторая – оксацепрол 600 мг в сутки в течение 10 дней. По окончании наблюдения оба

лекарства были одинаково эффективны по динамике боли по ВАШ и индексу Лекена с достаточно прочным багажом безопасности [189].

Дозирование диацереина при ОА

Вопрос о дозировании диацереина решился в пользу суточной дозы 100 мг. В исследовании J.P. Pelletier et al. (2000) 484 больных ОА КС получали диацереин в трех дозах: 50 мг, 100 мг или 150 мг в день в течение 16 недель. По таким клиническим параметрам, как боль и индекс WOMAC, все три дозы имели преимущество над плацебо, однако побочные явления (частый стул) развивались чаще при приеме 150 мг диацереина [178].

Симптом-модифицирующее действие диацереина

Симптом-модифицирующее действие диацереина выявлено K. Pavelka et al. (2007), оценивавших эффективность 3-х месячного приема диацереина с последующим 3-х месячным наблюдением. В исследование вошло 168 больных со II–III стадией первичного гонартроза с болью по ВАШ >40 мм, при условии, что она длилась не менее 15 дней в течение месяца, предшествующего включению в данное исследование без приема НПВП. Ко второму месяцу лечения диацереином отмечался выраженный анальгетический эффект, который оставался стабильным даже после окончания курса терапии. Через 3 месяца лечения снижение боли составило 21,6 мм на диацереине и 9,4 мм на плацебо, а через 6 месяцев – 22,5 мм и 9,3 мм соответственно [201]. Удержание анальгезирующего эффекта до трех месяцев было отмечено и в ряде других наблюдений [185, 204].

У 39 пациентов с первичным ОА КС II–III рентгенологических стадий проведено комбинированное хондропротективное лечение, состоящее из 5 внутрисуставных вливаний гиалуроновой кислоты еженедельно и ежедневного приема диацереина. После проведенного курса лечения интенсивность боли и скованности в целевом коленном суставе значительно снизилась вместе с улучшением его функциональных характеристик, что сохранялось в течение 6 месяцев [209].

В открытом рандомизированном 4-месячном исследовании проведена оценка эффективности и безопасности 100 мг в сутки диацереина в сравнении со 100 мг в сутки диклофенака у пациентов с ОА суставов кистей. Применение диацереина привело к уменьшению боли, скованности, улучшению функции суставов и сопровождалось удовлетворительной переносимостью. Эффект от применения препарата сохраняется в течение 2-3 месяцев после прекращения лечения. Использование диацереина позволяет снизить дозу применяемых НПВП, а в некоторых случаях полностью отказаться от них [33].

Структурно-модифицирующее действие диацереина

В одногодичном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ОА КС структурно-модифицирующие свойства диацереина не были обнаружены [135].

В проспективном клиническом исследовании 320 пациентов с первичным остеоартритом КС I-III рентгенологических стадий в течение 4-х месяцев получали диацереин по 50 мг в сутки. По окончании терапии оценивались симптомы боли, функции и изменения межсуставного пространства на рентгеновских снимках. Авторы делают вывод, что диацереин является перспективным базисным препаратом для пациентов с ОА, обладающим структурно-функциональным механизмом действия с небольшим количеством побочных эффектов [93].

Хондромодулирующий эффект 3-х летнего приема диацереина (100 мг в сутки) исследовался у 507 больных ОА тазобедренных суставов [134]. У больных, получавших диацереин, прогрессирование уменьшения суставной щели (не менее чем на 0,5 мм) было реже и проявлялось в более поздние сроки при лечении диацереином, чем в группе плацебо. Средняя прогрессия сужения суставной щели в группе плацебо была стабильной и составила 0,19 мм/год. При терапии диацереином сужение суставной щели было 0,18 мм/год в первый год, 0,14 мм/год во второй и 0,13 мм/год – в конце 3-го года лечения. Таким образом, было отмечено замедление сужения суставной щели

по мере увеличения длительности приема препарата. Тотальное протезирование тазобедренных суставов в период лечения и через 3 месяца после его завершения в группе диацереина было проведено у 14,5% в группе плацебо – у 19,8%.

То есть, способность диацереина замедлять прогрессирование ОА была обнаружена при ОА тазобедренных суставов и имеет разнонаправленные значения при ОА КС, причем различия в эффективности для разных локализаций ОА оказались достоверными.

Диацереин и вторичный синовит у больных ОА КС

Уникальные результаты об эффективности диацереина при ОА КС с вторичным синовитом представлены сотрудниками Казанского медицинского университета [40]. В данном исследовании больные принимали по 50 мг диацереина ежедневно в течение месяца. Клиническая группа из 24 человек характеризовалась II – III стадиями артроза, наличием вторичного синовита (83,3%), приемом НПВП (100%) и хондропротекторов (75%). Уже через месяц терапии боль по ВАШ снизилась с 61 до 23 мм, суммарный индекс WOMAC – с 47,2 до 24,3 баллов. Клинический эффект проявлялся уже на 7 – 10 день. Минимальное количество нежелательных эффектов в начале терапии (тошнота – 8,3%, изжога – 4,2%) авторы исследования связали с приемом НПВП. Таким образом, засвидетельствован выраженный противовоспалительный эффект диацереина у больных ОА КС с вторичным синовитом.

В открытом рандомизированном контролируемом 3-х месячном исследовании эффективности и переносимости диацереина приняли участие 133 пациента с ОА КС с вторичным рецидивирующим синовитом. 68 человек получали диацереин 100 мг в сутки, группа сравнения – ХС и ГС по 1000 мг в сутки в сочетании с мелоксикамом 7,5 мг в сутки. Через 3 месяца терапии в обеих группах было выявлено снижение боли по ВАШ и повышение функциональной активности по индексу Лекена. В период наблюдения в течение 3-х месяцев после окончания лечения в группе диацереина

увеличение выпота в полости пораженного коленного сустава не обнаружено (с $5,86 \pm 3,10$ до $6,12 \pm 1,09$ мл; $p > 0,05$), в группе сравнения выявлено существенное скопление экссудата (с $21,70 \pm 6,29$ до $29,16 \pm 3,63$ мл; $p < 0,001$). Результаты проведенного исследования свидетельствуют в пользу выраженного обезболивающего и противовоспалительного эффекта диацереина и позволяют его рекомендовать как препарат выбора в терапии ОА КС с вторичным рецидивирующим синовитом [65].

Нежелательные эффекты диацереина

Большая часть исследователей указывает на невысокую частоту развития нежелательных эффектов при приеме диацереина и в целом хорошую переносимость препарата [153, 202, 203].

Максимальные цифры в плане нежелательных эффектов представлены T.S. Fidelix et al. [137]. Наиболее частым побочным эффектом по их данным при приеме диацереина была диарея (42% больных), а процент выбывших из исследований из-за побочных эффектов составил 18% для диацереина и 13% для плацебо. Авторы отметили низкую приверженность больных ОА к приему диацереина ввиду медленного развития действия и наличия побочных эффектов в виде диареи.

Заключение о клинической эффективности

Таким образом, место диацереина в терапии ОА к настоящему времени окончательно не определено. С одной стороны, имеется значимый симптоматический эффект препарата, который, к сожалению, сопровождается определенной частотой нежелательных эффектов. Пока еще нельзя окончательно утверждать, что диацереин эффективнее НПВС или других средств, обладающих анальгетической активностью, и характеризуется лучшим профилем безопасности. Поэтому для диацереина вопрос соотношения эффективности и безопасности столь же актуален, как и для НПВС. Учитывая отсроченную анальгезирующую активность препарата, вопрос о преимуществах его применения также не столь однозначен. Еще более противоречивы результаты структурной модификации при приеме

диацереина. К настоящему времени можно сказать, что в отношении ОА КС диацереин не обладает какой-либо явной структурно-модифицирующей активностью, в то же время есть определенное замедление прогрессирования ОА тазобедренных суставов. Причины столь очевидной дифференциации не ясны, если не кроются в методических ошибках при проведении исследования и в различиях оценки структурной модификации. До получения подтверждающих (или опровергающих) результатов других длительных РКИ вопрос о структурно-модифицирующей активности диацереина остается открытым.

Таким образом, диацереин обладает положительным клиническим эффектом при ОА коленных и тазобедренных суставов, что проявляется в уменьшении болевого синдрома и улучшении функционального состояния суставов [10, 11]. Эффект его действия проявляется через 2-4 недели после начала приема, и что особенно важно сохраняется в течение 1-3 месяцев после прекращения курса. Это свойство, по всей видимости, можно использовать для интермиттирующей схемы лечения, что улучшит приверженность терапии. Возможно, назначение диацереина более предпочтительно лицам с сопутствующим СД 2 типа и метаболическим синдромом.

1.3. Патогенетические основы системного воспалительного поражения у больных остеоартрозом, коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2 типа

Остеоартроз ассоциирован с более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и более высоким уровнем общей смертности по сравнению с популяцией. Повышенная специфическая смертность при ОА в основном регистрировалась в исследованиях, включающих кардиоваскулярные заболевания и поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [54]. К факторам риска смертности у пациентов с ОА можно отнести тяжесть заболевания, пожилой возраст и наличие коморбидных заболеваний. На сегодняшний день нет сомнений в том, что ОА относится к болезням с

высокой коморбидностью [20, 31, 64, 166]. Наиболее часто ОА сочетается с артериальной гипертензией (АГ), атеросклерозом, ишемической болезнью сердца (ИБС), Ож, СД, заболеваниями ЖКТ, хроническими обструктивными заболеваниями легких [152]. К общим факторам риска для первичного ОА и ССЗ относятся возраст, избыточный вес, наследственность, метаболические нарушения в виде гиперхолестеринемии, толерантности к глюкозе и наличия СД. Риск кардиоваскулярных патологий при ОА увеличивается по время лечения НПВП, особенно при наличии других факторов – возрастных изменений, Ож и АГ [14]. Нельзя не учитывать роль хронического болевого синдрома в патогенезе кардиоваскулярных осложнений при ОА. Помимо этого, важным фактором, усугубляющим течение ССЗ, является ограничение физической активности пациентов, страдающих ОА. Другой аспект взаимосвязи сосудистых заболеваний с ОА относится к изменениям в кровеносных сосудах субхондральной кости. Возникновение ОА и его прогрессирование может быть следствием атеросклеротических заболеваний в этих сосудах [102, 138]. Так как кость является хорошо васкуляризованной тканью, эпизодические нарушения кровообращения, возникающие на фоне сосудистых заболеваний, могут затрагивать и субхондральную кость, а это провоцирует развитие ОА. Ишемия субхондральной кости может привести к нарушению питания и газообмена в суставном хряще, и вызывать дегенеративные изменения [83]. С другой стороны, это может способствовать апоптозу остеоцитов в субхондральной кости, тем самым вызывая резорбцию остеокластов [94, 194].

ССЗ встречаются более чем у 50% пациентов с первичным ОА. Так, например, сочетание ОА с АГ наблюдается у 48-65% с ОА в популяции [16, 28] и более чем у 65% пациентов старше 80 лет с гонартрозом, требующих артропластику [188]. В исследовании 2007 года показано, что у пациентов обоих полов с ОА имеются схожие уровни гипертензии (53%), гиперхолестеринемия (36%), сердечная недостаточность (19%), СД (17%), ИБС (13%) [187]. Под эгидой Л.Н. Денисова и В.А. Насоновой в 2010 году

было обследовано 298 пациентов с манифестным ОА коленных и тазобедренных суставов. Изучалась связь между Ож и частотой развития других заболеваний, а также прогрессированием ОА различных локализаций. Выявлено увеличение распространенности ССЗ и СД по мере нарастания индекса массы тела (ИМТ). В группе Ож с ИМТ >30 кг/м² преобладал ОА II-III стадий (у 97%), у 80% пациентов с ИМТ >40 кг/м² установлены III-IV стадии ОА [20]. В ряде исследований установлены гендерные различия в патогенезе ОА и метаболического синдрома, неизбежно протекающего с ССЗ. Как правило, инсулинорезистентность в большей степени связана с висцеральным типом Ож – одним из ключевых сердечно-сосудистых факторов риска для мужчин [63]. Кроме того, первичная инсулинорезистентность ассоциируется с высоким риском возникновения [145] и прогрессирования ОА КС у мужчин [109]. Проведенное Н.А. Хитровым однолетнее исследование сопутствующих заболеваний, связанных с ОА коленного сустава в амбулаторной клинике, показало в 2 раза более высокий уровень развития ИБС, АГ, Ож по сравнению с пациентами без ОА из той же клиники [69]. В исследовании И.В. Солдатенко и др. были установлены клинические особенности, вариабельность сердечного ритма и эффективность контроля коморбидной с ОА артериальной гипертензии в зависимости от типов ортостатических реакций и суточных профилей АД. Сочетанная с ОА артериальная гипертензия не влияла на исходные показатели вариабельности сердечного ритма, но при этом нарушала реакции на ортостаз. Существенными критериями эффективности контроля АД у больных АГ и ОА был возраст больных и соотношение симпато-вагального баланса [62].

По данным И.А. Романовой, кроме АГ у пациентов с ОА также были обнаружены повреждения эндотелия и нарушение его функций – снижение антитромбогенной активности сосудистой стенки, повышение упругости артерий, выраженность которых возрастает с увеличением длительности заболевания [59].

Увеличение артериальной жесткости является следствием фиброза и деградации эластичных волокон крупных артерий. Повышенная жесткость артерий приводит к изолированной систолической артериальной гипертензии. В свою очередь увеличение систолического артериального давления (САД) – важная причина неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний. Увеличение жесткости артерий связано с повышением риска развития инсульта, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности независимо от артериального давления (АД) [89, 90, 132]. Повышенная жесткость артерий ассоциируется с процессом старения и часто сочетается с гипертензией, высоким потреблением натрия, СД, дислипидемией, Ож, нейрогормональной активацией симпатической нервной системы [165, 215]. Эти факторы приводят к дисфункции эндотелия, сосудистому воспалению, гиперплазии сосудистых гладкомышечных клеток, повышенной деградации коллагена и эластина [157, 158]. Важную роль в патогенезе увеличения жесткости артериальной стенки может играть воспаление.

Механизмы повышения артериальной жесткости: изменения клеточных компонентов

Увеличение артериальной жесткости проявляется утолщением комплекса «интима–медиа», что сопровождается изменением просвета артерий, эндотелиальной дисфункцией, гиперплазией гладкомышечных клеток, увеличением количества коллагена и снижением содержания эластина. Характерным проявлением увеличения артериальной жесткости является усиление фрагментации молекул эластина, что опосредовано активацией различных типов матриксных металлопротеиназ и сериновых протеиназ [150]. Активность ММП в среднем и внутреннем слоях артериальных сосудов увеличивается с возрастом, и одновременно снижается активность тканевого ингибитора металлопротеиназы-2 (ТИМП-2), являющегося эндогенным антагонистом ММП. Относительный дисбаланс между ММП и ТИМП-2 играет важную роль в ремоделировании

внеклеточного матрикса и последующем изменении артериальной жесткости. В дополнение к деградации эластина коллагенолитическая активность ММП приводит к созданию рыхлого, более жесткого коллагена. Кроме того, деградация внеклеточного матрикса базальной мембраны активированными ММП и стимуляция хемотаксиса могут привести к миграции и пролиферации гладкомышечных клеток в интимае [213]. Повышение активности ММП может быть сопряжено с усилением активности ренин-ангиотензиновой системы, окислительным стрессом, дисфункцией эндотелия, повышением содержания провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии [140, 180].

Роль воспаления в увеличении артериальной жесткости

Артериальная жесткость в значительной степени зависит от активности ангиотензина II, повышение которой способствует активации НАДФ-оксидазы, снижению биодоступности NO и увеличению производства активных форм кислорода [81]. Повышение уровня ангиотензина II стимулирует ММП, которые ингибируют белки – предшественники трансформирующего фактора роста β , вызывая снижение его активности. Ангиотензин II также активирует цитокины, включая моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (МХБ-1), ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-17 и ИЛ-6 [82, 181]. Исследования фрагментов грудной аорты умерших пожилых людей продемонстрировали повышение в них уровня ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензина II, рецепторов ангиотензина типа 1 ММП и МХБ-1 по сравнению с образцами молодых лиц, что позволяет думать об участии воспаления в патогенезе повышения артериальной жесткости [180]. Важную роль в развитии воспаления и ремоделировании сосудистой стенки может играть активация МХБ-1 и С-С-рецептора хемокина-2. Дальнейшее стимулирование артериального воспаления определяется экспрессией молекул клеточной адгезии, увеличением секреции ММП, провоспалительных цитокинов и усилением сосудистой миграции гладкомышечных клеток [103, 168]. Провоспалительные цитокины

стимулируют локальный синтез СРБ в гладкомышечных клетках артериальных сосудов. СРБ в свою очередь способствует развитию воспаления сосудистой стенки и нарушению функции эндотелия [107, 177]. Недавние исследования продемонстрировали взаимосвязь СРБ с артериальной жесткостью [92, 161]. Показано, в частности, что он тесно связан с развитием эндотелиальной дисфункции, которая может привести к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии. В то же время воспалительные изменения индуцируют развитие сосудистого фиброза, пролиферацию гладкомышечных клеток и эндотелиальную дисфункцию, которые способствуют увеличению артериальной жесткости [95, 168]. Окислительное повреждение может усиливать сосудистое воспаление и пролиферацию клеток, повышая тем самым жесткость артерий [175].

Клинические признаки ассоциации воспаления и артериальной жесткости

Определение уровня СРБ широко используется для оценки активности хронического системного воспаления. Многочисленные исследования показали, что он также является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [176]. Исследование, проведенное у людей с нормальным уровнем АД, показало, что повышение уровня СРБ является независимым предиктором развития у них в будущем АГ. На основании этих результатов высказано предположение, что системное воспаление может играть определенную роль в патогенезе сосудистого ремоделирования, приводящего к развитию АГ [86]. У лиц без традиционных факторов сердечно-сосудистого риска высокий уровень гомоцистеина, который является маркером повышенного внеклеточного окислительного стресса, коррелировал с увеличением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и индексом аугментации, независимо от возраста, пола, АД, роста, массы тела, частоты сердечных сокращений и уровня СРБ [57]. В 20-летнем наблюдении за 825 мужчинами было показано, что единственным независимым предиктором повышения СРПВ в период наблюдения был

уровень СРБ, а не АД, концентрация глюкозы и окружность талии, что свидетельствовало о важности хронического воспаления в прогрессировании артериальной жесткости [86]. Подтверждением взаимосвязи воспаления и ремоделирования сосудистой стенки могут служить результаты исследования жесткости сосудов у пациентов с ревматическими заболеваниями [56]. Исследование жесткости артерий у 32 больных псориатическим артритом (ПсА) и 22 практически здоровых добровольцев выявило повышение индекса аугментации в плечевой артерии у больных ПсА в 3,5 раза ($p < 0,001$), а в аорте – на 44,3% ($p < 0,05$). Данные изменения были взаимосвязаны с такими показателями активности ПсА, как число болезненных суставов ($r = 0,44$; $p = 0,014$), число припухших суставов ($r = 0,45$; $p = 0,01$), наличие системных проявлений ($r = 0,45$; $p = 0,011$), увеит ($r = 0,38$; $p = 0,036$), а также с фибринолитической активностью сосудистой стенки ($r = 0,57$; $p = 0,0013$) [55]. При изучении распространенности традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у 312 пациентов с ревматоидным артритом (РА) увеличение СРПВ в аорте > 12 м/с при РА встречались достоверно чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), у женщин с РА также была повышена ригидность периферических артерий [47].

Использование лекарственных препаратов для коррекции артериальной жесткости

Прогрессирование артериальной жесткости эффективно сдерживают препараты, блокирующие активацию ренин-ангиотензиновой системы. В одном из исследований у мужчин старше 65 лет с АГ, получавших в течение 3 месяцев ингибиторы рецепторов ангиотензина II (валсартан), ангиотензин-превращающего фермента (тенокаприл) либо кальциевых каналов (нифедипин), была оценена динамика СРПВ по плечелодыжечному индексу. Максимальное снижение СРПВ отмечалось при использовании валсартана, менее выраженное – на фоне приема тенокаприла. Нифедипин не оказал значимого влияния на этот показатель [195]. В аналогичном исследовании у пациентов с АГ валсартан снижал СРПВ более эффективно, чем нифедипин,

несмотря на сходные величины уменьшения АД [130]. Применение липид-снижающих препаратов также приводит к уменьшению артериальной жесткости. В исследовании M. Lunder et al. 40 здоровых мужчин в возрасте $43,3 \pm 5,8$ года получали в течение 30 дней 10 мг флувастатина вместе с 20 мг валсартана либо плацебо. СРПВ за это время снизилась на 10,9% в основной группе и не изменялась в группе плацебо ($p < 0,05$) [200]. Снижение артериальной жесткости сопровождалось уменьшением концентрации СРБ при неизменных параметрах липидного статуса. Через 7 месяцев после завершения терапии снижение СРПВ частично сохранялось (69% от первоначального улучшения). Значение этого показателя возвращалось к исходному уровню через 10 мес. Таким образом, краткосрочное лечение мужчин среднего возраста низкими дозами флувастатина и валсартана привело к длительному улучшению артериальной жесткости. Изучение выборки из 120 пациентов (из них 83 женщины) с нарушениями липидного обмена, 80 из которых имели факторы риска и 40 – ИБС, показало, что аторвастатин в большей степени снижает уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – на 41,5% и СРПВ по артериям эластического типа (на 16,3%), чем симвастатин, флувастатин, ловастатин и ципрофибрат [71]. Подавление воспаления противоревматическими препаратами также может сопровождаться уменьшением артериальной жесткости. У пациентов с РА повышение СРПВ значительно замедлялось после применения в лечении ингибиторов ФНО- α [184]. Эти данные были подтверждены еще в одной работе, где 36 больных с РА, анкилозирующим спондилоартритом и ПсА в течение года получали терапию ингибиторами ФНО- α , а 19 пациентов составили группу контроля. СРПВ улучшалась в основной (-0,54 от 0,79 м/с), но не в контрольной группе (0,06 от 0,61 м/с) с уровнем достоверности различий $p = 0,004$ [124]. У 33 больных с РА (19 резистентны к терапии ингибиторами ФНО- α) лечение ритуксимабом не приводило ни к каким изменениям артериальной жесткости ни после 6, ни через 12 месяцев. СРПВ составила $8,1 \pm 3,1$ м/с на начальном этапе, $8,1 \pm 2,8$ м/с - через 6 месяцев и

8,0±2,7 - через 12 месяцев. Общий холестерин и холестерин ЛПНП достоверно увеличивались, но концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов не изменялись. Наблюдалось значительное улучшение DAS28, СОЭ и СРБ [170]. У больных анкилозирующим спондилитом артериальная жесткость ассоциировалась с возрастом, уровнем САД, концентрацией холестерина ЛПВП. Шестимесячная терапия ингибиторами ФНО- α не вызывала изменений артериальной жесткости [88]. У больных с ревматической полимиалгией СРПВ была достоверно выше, чем в контрольной группе, она существенно уменьшилась после назначения глюкокортикоидов. Изменение СРПВ аорты коррелировало с изменением уровня СРБ в плазме крови [91]. В эксперименте хондроитин сульфат сдерживал прогрессирование сосудистых изменений при хроническом артрите [162].

Таким образом, возрастание артериальной жесткости может базироваться, в том числе, и на воспалительных механизмах. Вероятно, противоревматические препараты могут с успехом использоваться для снижения жесткости артериальных сосудов. Не исключено, что эффективным средством ее коррекции могут оказаться также медленнодействующие симптоматические препараты, применяемые для терапии остеоартроза.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

Результаты работы основываются на наблюдении за 104 больными, которым был выставлен диагноз достоверного остеоартроза, и у которых имелась коморбидная патология в виде Ож и СД 2 типа. Пациенты состояли на диспансерном учете в поликлиническом отделении (зав. поликлиникой – Л.В. Розенталь) ГАУЗ ЯО «Клиническая больница №3» г. Ярославля (главный врач – С.В. Якушев) и поликлинике №1 (зав. поликлиникой – Н.П. Павлова) ГАУЗ ЯО «Клиническая больница №9» г. Ярославля (главный врач – к.м.н. С.Ю. Белокуров). По направлению терапевта, ревматолога или эндокринолога они обследовались и находились под наблюдением на кафедре госпитальной терапии с профпатологией (зав. кафедрой – д.м.н. профессор С.М. Носков) ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор А.В. Павлов). Все обследованные пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия коморбидности по Ож и СД 2 типа: ОА+Ож=40 человек (38,5%), ОА+Ож+СД 2 типа=64 человека (61,5%). Так как все больные с ОА, коморбидные по СД 2 типа, страдали также и Ож, для упрощения восприятия далее по тексту эта группа будет обозначаться как ОА+СД 2 типа. Установление диагноза ОА КС производилось по критериям Американской ревматологической ассоциации [108]. Для определения рентгенологической стадии болезни использовалась классификация по J.A. Kellgren и J.S. Lawtense [154]. Наличие синовита при ОА КС основывалось на традиционно исследуемых симптомах согласно рекомендациям Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»: боль в покое и при движении, изменение ритма болей, болезненность при пальпации в проекции суставной щели, местное повышение температуры кожи над пораженным суставом, дефигурация, увеличение сустава в объеме, появление или нарастание утренней

скованности в суставе [42]. Диагностика СД и других нарушений гликемии основывалась на диагностических критериях ВОЗ, 1999-2013 [19].

Критерии включения больных в исследование:

- Пациенты в возрасте 18-70 лет с первичным ОА и наличием клинически выраженного достоверного гонартроза с признаками синовита и неэффективностью приема НПВС;
- Боль в суставах по ВАШ не менее 40 мм;
- Сопутствующий диагноз СД 2 типа на терапии сахароснижающими препаратами;
- ИМТ не менее 30 кг/м²;
- Отсутствие приема любого медленно действующего симптом-модифицирующего (SYSADOA) препарата в течение 6 месяцев до включения в исследование;
- Отсутствие внутрисуставных вливаний глюкокортикостероидных препаратов в течение 1 месяца до включения в исследование;
- Согласие подписать информированное согласие и приходить на осмотры 1 раз в месяц в течение 3 месяцев.

Критерии исключения из исследования:

- 0 и IV рентгенологическая стадия гонартроза по Келлгрэн-Лоуренс;
- Другие ревматические заболевания суставов и мягких тканей;
- Артериальная гипертензия выше 2-й степени;
- Тяжелые формы заболеваний внутренних органов и сосудов (ИБС, варикозная болезнь вен ног, атеросклероз сосудов нижних конечностей и головного мозга);
- Застойная ХСН III–IV функционального класса по NYHA;
- Терминальные стадии диабетических микроангиопатий (отслойка сетчатки, хроническая болезнь почек);
- Синдром диабетической стопы в стадии декомпенсированных инфицированных трофических язв;

- Онкозаболевания;
- Беременность и лактация;
- Неадекватность оценки своего состояния, психические расстройства.

Контрольная группа в потенциометрических методах обследования состояла из 26 субъектов, которые были сопоставимы с основной группой по возрасту и полу и не предъявляли жалоб на болевые ощущения в суставах, с ранее не установленным диагнозом ОА.

Клиническая характеристика пациентов с ОА КС, коморбидных по Ож и СД 2 типа, на время их первичного обследования отображена в таблице 1.

Среди обследованных больных отмечалось преобладание женщин – 98 чел. (94,2%), представителей мужского пола было 6 (5,8%). Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составлял в группе ОА+Ож $57,5 \pm 5,2$ лет, в группе ОА+СД 2 типа – $59,2 \pm 6,5$ года. Длительность ОА в этих группах соответствовала $8,9 \pm 7,1$ и $10,2 \pm 5,0$ лет соответственно. Согласно рабочей классификации различался первичный и вторичный ОА [13]. В исследование включены пациенты только с первичным ОА. Выделялся локализованный и генерализованный ОА, указывались узелковая и безузелковая формы. Генерализованная форма заболевания была у 66 чел. (63,5%), узелки Гебердена обнаружены у 41 (62,1%) пациента. У всех больных было зарегистрировано медленно прогрессирующее течение заболевания, равнозначно преобладали II и III рентгенологические стадии ОА КС по Kellgren - Lawgense – по 48 человек (46,15%) в каждой.

Степень нарушения массы тела оценивалась по индексу массы тела (ИМТ). Ож I степени (ИМТ=30-34,9 кг/м²) зарегистрировано у 10 чел. (10,6%), II степени (ИМТ=35-39,9 кг/м²) у 48 чел. (46,2%), III степени (ИМТ \geq 40 кг/м²) – у 46 чел. (44,2%). Согласно классификации Ож по рекомендациям ААСЕ/АСЕ (Американская Ассоциация Клинических Эндокринологов/Американская Коллегия Эндокринологов) от 2014 года все пациенты с избыточным весом соответствовали I стадии Ож [60]. Коэффициент талия/бедро в группе ОА+Ож исчислялся как $0,85 \pm 0,05$; у пациентов с

ОА+СД 2 типа – $0,89 \pm 0,06$. Окружность талии была увеличенной в обеих исследуемых группах ($108,8 \pm 9,8$ см и $111,3 \pm 10,8$ см соответственно).

Таблица 1

Основные клинико-демографические характеристики исследуемых групп пациентов с остеоартрозом коленных суставов

Показатели	Всего	ОА + Ож	ОА + СД 2 типа
Число больных, абс.	104	40	64
Пол: женщины, абс., (%)	98 (94,2)	38 (95,0)	60 (93,8)
мужчины, абс., (%)	6 (5,8)	2 (5,0)	4 (6,2)
Средний возраст, лет, $M \pm \delta$	$58,5 \pm 6,1$	$57,5 \pm 5,2$	$59,2 \pm 6,5$
Индекс массы тела, $кг/м^2$, $M \pm \delta$	$40,9 \pm 5,8$	$41,2 \pm 5,2$	$40,7 \pm 6,2$
Степень ожирения: $M \pm \delta$	$2,3 \pm 0,7$	$2,5 \pm 0,6$	$2,3 \pm 0,7$
1, абс., (%)	10 (9,6)	2 (5,0)	8 (12,5)
2, абс., (%)	48 (46,2)	18 (45,0)	30 (46,9)
3, абс., (%)	46 (44,2)	20 (50,0)	26 (40,6)
Коэффициент талия/бедро, $M \pm \delta$	$0,88 \pm 0,06$	$0,85 \pm 0,05$	$0,89 \pm 0,06$
Окружность талии, см, $M \pm \delta$	$110,3 \pm 10,4$	$108,8 \pm 9,8$	$111,3 \pm 10,8$
Окружность бедер, см, $M \pm \delta$	$126,1 \pm 11,3$	$128,8 \pm 11,8$	$124,6 \pm 10,8$
Длительность СД, лет, $Me (Q_{25}-Q_{75})$ среднее значение, лет	2,25 (1,5-6) [3,6]	-	2,25 (1,5-6) [3,6]
Длительность ОА, лет, $Me (Q_{25}-Q_{75})$ среднее значение, лет	10 (5,75-11) [9,7]	7(3,75-12) [8,9]	10(7,75-11,5) [10,2]
Течение ОА:			
медленнопрогрессирующее, абс., (%)	104 (100)	40 (100)	64 (100)
Локализованный ОА, абс., (%)	38 (36,5)	8 (20,0)	30 (46,9)
Генерализованный ОА: всего, абс., (%)	66 (63,5)	32 (80,0)	34 (53,1)
в том числе узелковый, абс., (%)	41 (62,1)	24 (75,0)	17 (50,0)
в том числе безузелковый, абс., (%)	25 (37,9)	8 (25,0)	17 (50,0)
Рентгенологическая стадия: I, абс. (%)	8 (7,7)	0 (0)	8 (12,5)
II, абс. (%)	48 (46,15)	20 (50,0)	28 (43,75)
III, абс. (%)	48 (46,15)	20 (50,0)	28 (43,75)
Сопутствующая патология: абс., (%)			
ГБ	88 (84,6)	36 (90,0)	52 (81,3)
ИБС	32 (30,8)	14 (35,0)	18 (28,1)
Заболевания ЖКТ	52 (50,0)	13 (32,5)	39 (60,9)
Заболевания щитовидной железы	38 (36,5)	9 (22,5)	29 (45,3)
Варикозная болезнь вен ног	53 (50,9)	25 (62,5)	28 (43,8)
Заболевания мочевыводящих путей	10 (9,6)	5 (12,5)	5 (7,8)
Заболевания органов дыхания	2 (1,9)	0 (0)	2 (3,1)
Остеохондроз позвоночника	20 (19,2)	8 (20,0)	12 (18,8)

Из сопутствующих заболеваний чаще всего отмечались гипертоническая болезнь (преобладала II степень артериальной гипертензии) – 88 человек (84,6%), варикозная болезнь вен ног – 53 человека (50,9%), заболевания щитовидной железы (преобладали зоб, аутоиммунный тиреоидит с достигнутым уровнем эутиреоза) – 38 человек (36,5%). У половины пациентов обеих изучаемых групп отмечалась патология ЖКТ (хронический гастрит, язвенная болезнь, хронический холецистит вне обострения). Реже встречались ИБС (стенокардия напряжения не выше II функционального класса) – 32 человека (30,8%), остеохондроз позвоночника – 20 человек (19,2%), заболевания мочевыводящих путей – 10 человек (9,6%). Для лечения сопутствующих сердечно-сосудистых нарушений в основном использовались ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину, селективные β -адреноблокаторы, индапамид и дигидропиридиновые антагонисты кальция, а также их комбинации.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клиническое обследование больных

Клинический осмотр больных проводился по общепринятым методическим подходам и включал сбор анамнеза заболевания с анализом первых симптомов заболевания, причин хронизации процесса, определения характера течения ОА, наличия и сроков появления вторичного синовита, эффективности приема НПВП, медленно-действующих симптоммодифицирующих препаратов, локальных инъекций ГКС. В анамнезе жизни оценивалась наследственная отягощенность, профессиональный маршрут, характер труда, наличие травм, перенесенные и сопутствующие заболевания, а также другие данные.

Антропометрические данные: рост, масса тела, ИМТ, величина окружности талии, бедер, коэффициент талия/бедра.

Физикальный осмотр по органам и системам организма

Объективное обследование суставов, в том числе коленных, для оценки выраженности болевого синдрома, наличия синовита и функциональной активности суставов:

- болезненность суставной щели и периартикулярных точек (верхние и нижние медиальные и латеральные энтезы, бугристость большеберцовой кости – *pes anserinum*, инфра- и супрапателлярные сумки) при пальпации, ранжированная в баллах от 0 до 3 (0 – отсутствие болезненности, 1 – незначительная, 2 – умеренная, 3 – резко выраженная болезненность);
- определение периартикулярного индекса как среднеарифметической величины при суммировании болезненности периартикулярных точек при пальпации коленного сустава, выраженной в баллах от 0 до 3.
- окружность целевого и контрлатерального коленного сустава в сантиметрах;
- оценка локальной гипертермии кожи над суставом в баллах от 0 до 3 (0 – отсутствие гипертермии, 1 – незначительная, 2 – умеренная, 3 – резко выраженная гипертермия);
- симптом баллотирования надколенника в градации от 0 до 2 баллов (0 – отсутствие баллотирования, 1 – слегка выраженное, 2 – явное баллотирование);
- продолжительность утренней скованности со слов больного (в минутах);
- определение хруста в коленных суставах при их максимальном сгибании и разгибании, ранжированного в баллах от 0 до 2 (0 – отсутствие звуковых феноменов, 1 – крепитация, 3 – хруст).

Функциональное обследование КС:

- гониометрия в виде определения амплитуды пассивных безболезненных движений в коленных суставах в градусах;

- фиксирование времени преодоления вверх и вниз одного стандартного лестничного пролета из 12 ступенек и 30 метров по ровной местности (в секундах) с использованием секундомера;

- количественное определение работоспособности параартикулярных мышц коленного сустава в динамической гравиметрической пробе, оцениваемой по количеству повторов [21]. В основе данной пробы находится совершение субъектом активной динамической нагрузки в горизонтальном положении или сидя посредством осуществления подъемов и опусканий ногой груза определенной массы на заданную высоту. Тест проводился в положении пациента сидя на стуле. На нижнюю треть голени надевалась манжета заданной массы (0,5 кг). С учетом амплитуды активных безболезненных движений в обследуемом суставе пациентам предлагалось поднять груз на определенную при измерении амплитуды высоту (в основном от 25 до 40 см), сгибая и разгибая ногу в коленном суставе с частотой 20 подъемов в минуту. Проба выполнялась до появления болезненных ощущений в суставе или усталости в мышцах. Фиксировалось количество подъемов груза, и рассчитывался объем выполненной работы по формуле: $A=4/3 \cdot m \cdot g \cdot h \cdot n$, где

A – объем выполненной работы,

$4/3$ – коэффициент, учитывающий работу при опускании груза,

m – масса груза в кг,

g – ускорение свободного падения,

h – высота подъема груза в м,

n – количество произведенных подъемов.

Стандартизированные опросники:

- выраженность боли в коленных суставах по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в мм [53]. Фиксировались значения боли по ВАШ в дневной период времени во время активного движения и ночью во время отдыха;

- оценка боли в целевом коленном суставе по опроснику WOMAC в баллах от 1 до 5 (1 – нет, 2 – легкое ощущение, 3 – умеренное, 4 – тяжелое, 5 – невозможное) [206];
- оценка скованности в целевом коленном суставе по опроснику WOMAC в баллах;
- оценка функциональной несостоятельности коленного сустава и тяжести ОА КС по альго-функциональному индексу Лекена [147] и функциональному компоненту индекса WOMAC в баллах. Тяжесть гонартроза по индексу Лекена оценивалась по сумме баллов: от 1 до 4 баллов – слабая, от 5 до 7 баллов – средняя, от 8 до 10 баллов – выраженная, от 11 до 12 баллов – значительно выраженная, более 12 баллов – резко выраженная;
- оценка качества жизни в динамике лечения с помощью опросника EuroQol – 5D (European Quality of Life Questionnaire) [6, 207]. Каждый из 5 разделов EQ-5D оценивается по 3-м уровням в зависимости от степени выраженности проблемы: 1 – нет нарушений, 2 – есть умеренные нарушения, 3 – есть выраженные нарушения. Таким образом, создается индивидуальный EQ-5D-профиль качества жизни.
- Оценка качества жизни по суммарному значению индекса WOMAC в баллах;
- оценка качества жизни и состояния здоровья по опроснику HAQ, вычисляемому, как среднее арифметическое сумм максимальных ответов по каждой из 8 шкал, всего включающих 20 вопросов [7, 139]. Значения от 0 до 1,0 представляют минимальные, от 1,1 до 2,0 умеренные и от 2,1 до 3,0 – выраженные нарушения жизнедеятельности.

2.2.2. Лабораторно-инструментальные методы исследования

Лабораторная панель исследования показателей крови осуществлялась в лицензированных учреждениях: диагностический центр «Медицинский инновационный комплекс «МедИнКом» (директор – д.м.н., профессор А.А. Баранов), клиническо-диагностическая лаборатория (зав. лабораторией –

А.Э. Панкратова) ГАУЗ ЯО «КБ №3» (главный врач – С.В. Якушев), а также на кафедре биоорганической и общей химии ЯГМУ (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор П.П. Потапов). Инструментальные методы исследования проводились на клинической базе кафедры госпитальной терапии с профпатологией ЯГМУ (зав. кафедрой – д.м.н. профессор С.М. Носков) в ГАУЗ ЯО «КБ №3» в отделениях лучевой (зав. отделением – И.А. Гущина) и функциональной диагностики (зав. отделением – к.м.н. Ж.Е. Савина).

Панель лабораторных тестов включала:

1. Клинический анализ крови, общий анализ мочи.
2. Биохимический анализ крови: билирубин, трансаминазы, креатинин, липидный спектр (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды), общий белок, мочевиная кислота, МНО.
3. Определение уровня препрандиальной глюкозы в плазме крови в ммоль/л.
4. Определение гликированного гемоглобина в плазме крови в %. HbA1c определялся стандартными наборами на автоматическом биохимическом анализаторе «Сапфир-400» (Япония), сертифицированными в соответствии с NGSP (Национальная программа по стандартизации HbA1c, США) или IFCC (Международная федерация клинической химии) и стандартизированными в соответствии с референсными значениями по DCCT (Diabetes control and complications trial).
5. Определение С-пептида в сыворотке крови в нг/л. Использовался иммунохемилюминесцентный метод, осуществляемый на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000; производитель наборов США.
6. Определение свободного инсулина в сыворотке крови в мкЕ/мл с помощью иммунохемилюминесцентного метода, воспроизводимого на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000; производитель наборов США.

Расчет индексов инсулинорезистентности осуществлялся с помощью математических моделей на основе определения инсулина, глюкозы плазмы

натошак и показателей липидного спектра с вычислением следующих показателей:

- НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) =
= Инсулин натощак (мкЕ/мл) × Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) / 22,5 [148, 163, 212];

- НОМА %В (показатель активности β-клеток) = 20 × Инсулин натощак (мкЕ/мл) / Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) – 3,5 [58].

- Индекс Саго = Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) / Инсулин натощак (мкЕ/мл) [36, 37, 96].

- Метаболический индекс (МИ) = Триглицериды (ммоль/л) × Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) / Холестерин ЛПВП (ммоль/л) [18].

8. Определение уровня hsCRP в сыворотке крови высокочувствительным методом лазерной нефелометрии согласно инструкции набора реагентов CardioPhase hsCRP компании Siemens (США), выраженного в мг/л.

9. Измерение концентрации нитрат-ионов, выраженной в ммоль/л, в биологических средах (плазма, цельная кровь) производилось с помощью потенциометра ЭВ-74 [29, 61, 66]. Принцип метода состоит в том, что для определения концентрации различных катионов и анионов в биологических жидкостях используются ионоселективные мембранные электроды. Для определения концентрации нитрат-ионов использовали индикаторные ионоселективные электроды марки ЭЛИС – 121NO₃. Электродами сравнения служили хлорсеребряные, заполненные насыщенным раствором КСℓ. Порядок работы: подготовленные к работе электроды ополаскивали дистиллированной водой, погружали хлорсеребряный электрод в раствор КСℓ насыщенный, нитратный – в стандартный раствор наименьшей концентрации C_{NO₃⁻} = 10⁻⁵ моль/л. Растворы соединяли электролитическим ключом, электроды подключали к иономеру ЭВ-74. Выбирали интервал измерения E «-1-4» или «4-9». Исследуемый раствор перемешивали, погружали в него индикаторный электрод и снимали показания рХ для

стандартных растворов по шкале, соответствующей включенному интервалу после установления равновесия (через 30-60 секунд). Рассчитывали электродвижущую силу (Е) по формуле: $E = pX \times 100$ мВ. На основании экспериментальных данных строили калибровочный график, отложив на оси ординат значения Е в мВ, на оси абсцисс - pNO_3^- . Этот график использовали для определения содержания нитрат-ионов в плазме крови и ее гемолизате. По графику находили величину pNO_3^- , соответствующую значениям Е, и в исследуемой жидкости рассчитывали концентрацию NO_3^- по формуле:

$C_{NO_3^-} = 10^{-pNO_3^-} \times 1000 \times \text{разведение}$ (ммоль/л). Техника метода: перед началом работы на 2-3 дня индикаторный нитратный электрод помещали в раствор KNO_3 с концентрацией (С) $KNO_3 = 0,01$ моль/л. В этом же растворе электрод хранили в промежутках между измерениями. Измерение $C_{NO_3^-}$ в плазме и цельной крови проводили, предварительно разбавив эти жидкости дистиллированной водой. Плазму крови разбавляли в соотношении 1:10, гемолизат – 1:100. Для получения градуировочного графика в координатах E - pNO_3^- готовили 5 стандартных растворов методом разбавления из исходного раствора с концентрациями $NaNO_3$ 0,1 моль/л и $NaCl$ 0,01 моль/л. Для этого в мерную колбу объемом 1 литр помещали 8,5 г $NaNO_3$ и 0,585 г $NaCl$, доводили объем раствора дистиллированной водой до 1 литра. Стандартные растворы имели концентрации KNO_3 от 10^{-5} до 10^{-1} моль/л, т.е. pNO_3^- от 5 до 1.

Инструментальные методы исследования:

1. Рентгенография коленных суставов в двух стандартных проекциях. При наличии показаний производилось рентгенологическое исследование кистей, стоп, тазобедренных суставов и позвоночника.
2. Ультразвуковое исследование коленных суставов осуществлялось на ультрасонографе “Vivid-3” (Japan) с использованием линейных датчиков с частотой и 7,5-10 МГц. Измерялись количество синовиальной жидкости в супрапателлярном завороте в мм; толщина синовиальной оболочки при поперечном супрапателлярном сканировании в мм; высота суставного

хряща в поперечном сечении по задней поверхности в мм. Кроме того качественно оценивалось состояние мягких тканей, структура и целостность мышц бедра, гомогенность хрящевых поверхностей большеберцовой и бедренной костей, наличие и выраженность краевого остеофитоза. Выявление и измерение кист Бейкера проводили как в продольных, так и в поперечных проекциях по задней поверхности [70, 77, 156]. Для ультразвуковой визуализации синовита в коленных суставах применяли такие признаки, как увеличение размеров супрапателлярной сумки, утолщение синовиальной оболочки более 2 мм (в норме не наблюдается ее визуализация), наличие жидкости над надмыщелками бедренной кости [155, 205].

3. Исследование компонентного состава тела у пациентов с помощью биоимпедансного анализатора внутренних сред организма "Диамант АИСТ-мини" (Россия): жировая масса (кг), общая жидкость (л), общая вода (л), внеклеточная жидкость (л), внутриклеточная жидкость (л), безжировая масса (кг, %), активная клеточная (мышечная) масса (кг, %). Принцип метода: тетраполярный способ измерения с помощью импедансометра – инструмента для исследования структуры тела и жидкостных секторов. Рассчитываются: жировая масса, безжировая масса, индекс массы тела, активная клеточная масса, процентное содержание жира в организме; количество внеклеточной, внутриклеточной и общей жидкости; отклонения измеренных величин от нормы, динамика изменений [17, 48].

4. Определение региональной жесткости сосудистой стенки по скорости распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа с вычислением каротидно-фemorального индекса и мышечного типа на аппарате Поли-Спектр-СПВ (Нейрософт, Россия). Принцип метода состоит в том, что для регистрации пульсовой волны на сонной и лучевой артерии используются пьезоэлектрические датчики, а для бедренной артерии – объемная сфигмограмма. Кроме того, используется привязка к ЭКГ сигналу для определения начала волны давления. По запаздыванию контура волны

бедренной артерии относительно контура сонной артерии определяется время распространения пульсовой волны [38, 41, 57].

2.3. Анализируемые методы лечения

Информированное согласие, которое в письменном виде давалось всеми пациентами, вошедшими в исследование, прошло экспертную оценку и было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России.

В таблице 2 отражена структура клинического испытания, которое состояло из двух этапов.

Таблица 2

Структура клинического испытания

Этапы исследования	ОА КС, n=104	
	ОА+Ож, n=40	ОА+СД 2 типа, n=64
1	Анализ корреляционной зависимости клинических показателей и ряда параметров, отражающих нарушения углеводного и липидного обмена, ультразвуковых характеристик суставного поражения и маркеров сосудистого поражения	
2	Терапия диацереином 100 мг/сутки в течение 3 месяцев	
	ОА+Ож, n=21	ОА+СД 2 типа, n=32
	Оценка эффективности, безопасности и влияния диацереина на суставной статус, углеводный и липидный обмен, компонентный состав тела и маркеры сосудистого поражения	

Первый этап включал обследование 104 пациентов с ОА КС, коморбидных по Ож и СД 2 типа. Второй этап – это оценка комплексной эффективности и безопасности антиревматического противовоспалительного средства, обладающего симптом-модифицирующим эффектом замедленного действия при ОА, диацереина (Артродарин®, TRB Chemedica International S.A.). Диацереин назначался по 50 мг 2 раза в сутки в течение трех месяцев.

Группа больных ОА+Ож, участвующих во втором этапе исследования, состояла из 21 человека. Пациенты группы ОА + СД 2 типа, принявшие участие во втором этапе исследования, составили 32 человека. К окончанию второго этапа исследования в группе пациентов с ОА и коморбидным ожирением осталось 20 человек, в группе ОА и сопутствующего СД 2 типа – 30 больных. Трое пациентов (5,7%) выбыли из исследования по ряду причин. Пациентов наблюдали в течение трех месяцев с контрольными точками: исходно, через один, два и три месяца от начала терапии диацереином.

2.4. Статистические исследования

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на PC Intel CORE i3 с помощью программного обеспечения, включающего электронные таблицы Excel 10.00, пакеты статистических программ Primer of Biostatistics (Version 4.03, Copyright 1998, McGraw-Hill) и Statistica® (Data analysis software system, Version 10, Copyright 2011, StatSoft, Inc.). Использовались методы описательной статистики: вычисление средних значений, стандартные отклонения средних ($M \pm \delta$) при нормальном распределении признаков; медиан с межквартильным интервалом $Me (Q_{25}-Q_{75})$ при распределениях, отличающихся от нормальных. Достоверность показателей определялась с помощью t-критерия Стьюдента, основанного на предположении, что сравниваемые выборки принадлежат к нормальным распределениям. При непараметрическом распределении показателей использовались тесты Уилкоксона, Манна-Уитни. Для оценки различий качественных и полуколичественных показателей, анализа таблиц сопряженности использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Выявление взаимосвязей изучаемых признаков осуществлялось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). За уровень достоверности принимали $p < 0,05$.

Глава 3

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДИАЦЕРЕИНА
У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ,
КОМОРБИДНЫХ ПО ОЖИРЕНИЮ И САХАРНОМУ ДИАБЕТУ
2 ТИПА**

3.1. Оценка боли по визуально-аналоговой шкале и индексу WOMAC

Изменение величины дневной при движении и ночной в покое суставной боли по ВАШ и индексу WOMAC после проведения трехмесячного курса терапии диацереином представлено в таблице 3.

Таблица 3

**Динамика величины суставной боли по ВАШ и WOMAC у больных
ОА КС при терапии диацереином**

Показатели	Исходно	1 мес.	2 мес.	3 мес.
ОА КС + Ож				
ВАШ день (мм)	55(50-70) [57,3]	47(32-60) * [46,9]	40(30-40) * [38,3]	36(20-40) *# [32,7]
ВАШ ночь (мм)	35,5(21-70) [41,5]	25,5(12-65) [33,7]	11(0-30) *# [19,3]	0(0-40) *# [17,9]
WOMAC – боль (баллы)	13(12-14) [13,8]	11(10-12) * [11,5]	10(9-10) * [10,2]	9(8-10) *# [9,4]
ОА КС + СД 2 типа				
ВАШ день (мм)	53(20-100) [57,8]	36(10-100) * [40,6]	36(0-80) * [37,4]	31,5(10-80) *# [35]
ВАШ ночь (мм)	60(0-100) [54,2]	30(0-90) * [29,2]	30(0-80) * [33,8]	21(0-90) * [33,2]
WOMAC– боль (баллы)	14(13-17) [14,3]	12(9,5-13) * [12,05]	11(8-14) *# [11,15]	8(7-11) *# [9,31]

Примечание: знаками * и # обозначены достоверные различия с исходными данными и результатами 1-го месяца наблюдения по парному критерию Уилкоксона ($p < 0,05$)

У больных ОА КС, коморбидных по Ож, средние величины дневной боли по ВАШ исходно, через 1, 2 и 3 месяца составили 57,3 мм, 46,9 мм, 38,3 мм и 32,7 мм. Во все три срока наблюдения были выявлены статистически значимые различия по сравнению с исходными данными по парному критерию Уилкоксона. Результаты динамики болевого синдрома к третьему месяцу терапии были достоверно лучше итогов после первого месяца лечения диацереином.

У больных ОА КС, коморбидных по Ож, средние значения ночной боли по ВАШ в оцениваемые сроки были 41,5 мм, 33,7 мм, 19,3 мм и 17,9 мм. Обращало на себя внимание отсутствие достоверных различий в величине параметра после первого месяца лечения. Данные после второго и третьего месяца терапии достоверно превосходили как исходные значения, так и результаты после первого месяца терапии.

В группе пациентов ОА КС, коморбидных по СД 2 типа, средние значения величины дневной боли по ВАШ в сроки исходно, 1, 2 и 3 месяца были 57,8 мм, 40,6 мм, 37,4 мм и 35 мм, ночной боли – 54,2 мм, 29,2 мм, 33,8 мм, 32,2 мм. И при движении днем, и в покое ночью значения боли по ВАШ по оценке критерия Уилкоксона были ниже, чем исходно во все оцениваемые сроки. Кроме того, дневная боль по ВАШ после трех месяцев лечения была ниже, чем после одного месяца терапии.

То есть, в первый месяц лечения достоверное снижение интенсивности дневной и ночной боли по ВАШ при назначении диацереина наблюдалось как у больных с сопутствующим Ож, так и сахарным диабетом. К окончанию третьего месяца лечения происходило наращивание позитивного эффекта по отношению к первому месяцу терапии, за исключением интенсивности ночной боли по ВАШ у пациентов ОА КС, коморбидных по СД 2 типа.

Динамика абсолютных значений дневной и ночной боли по ВАШ, выраженная в процентах и рельефе исследуемых параметров, представлена на рисунках 1 и 2. Число больных, у которых дневная боль в ходе лечения диацереином снижалась более чем на 50%, в группе лиц ОА, коморбидных по Ож, повышалось от первого к третьему месяцу от 0% до 40%, но не достигло статистической значимости по критерию Хи-квадрат ($p > 0,05$). В группе ОА с сопутствующим СД 2 типа профиль дневной боли по ВАШ достоверно улучшался к концу второго ($\chi^2 = 8,01, p = 0,005$) и третьего ($\chi^2 = 19,3, p = 0,0001$) месяца лечения.

Рельеф ночной боли по ВАШ у больных ОА КС, коморбидных по Ож, достоверно (по критерию Хи-квадрат) улучшался по отношению к исходным

данным после второго и третьего месяца лечения; у коморбидных по Ож и СД 2 типа – по все контрольные сроки наблюдения.

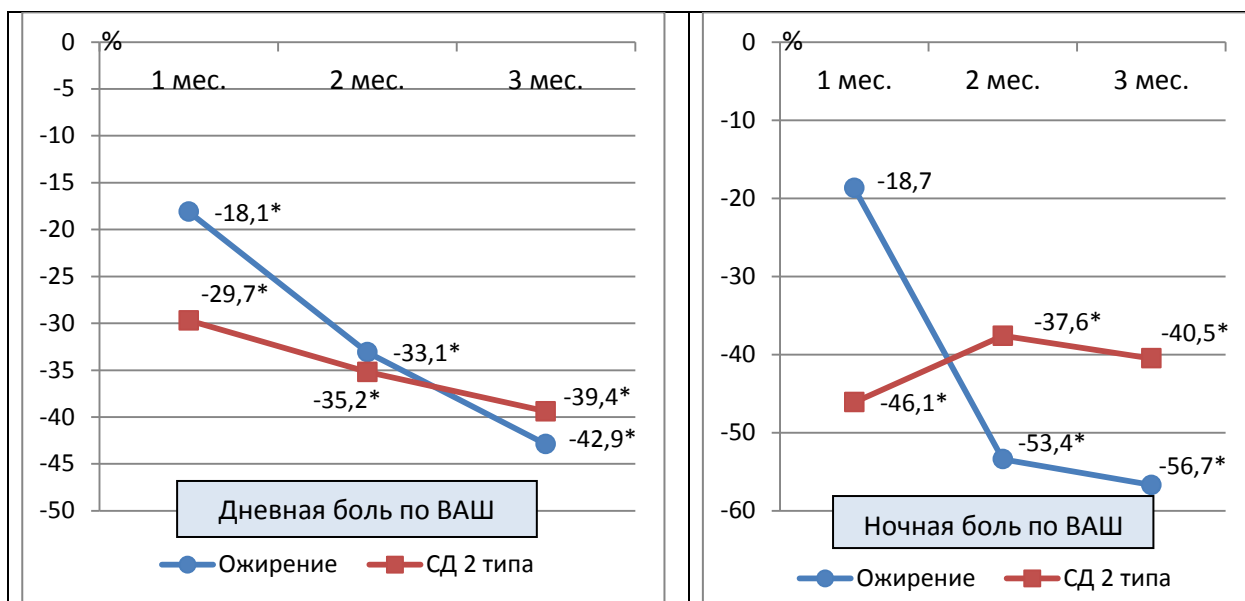


Рис. 1. Трехмесячная динамика средних величин дневной и ночной боли по ВАШ при приеме больными ОА КС диацереина (%)

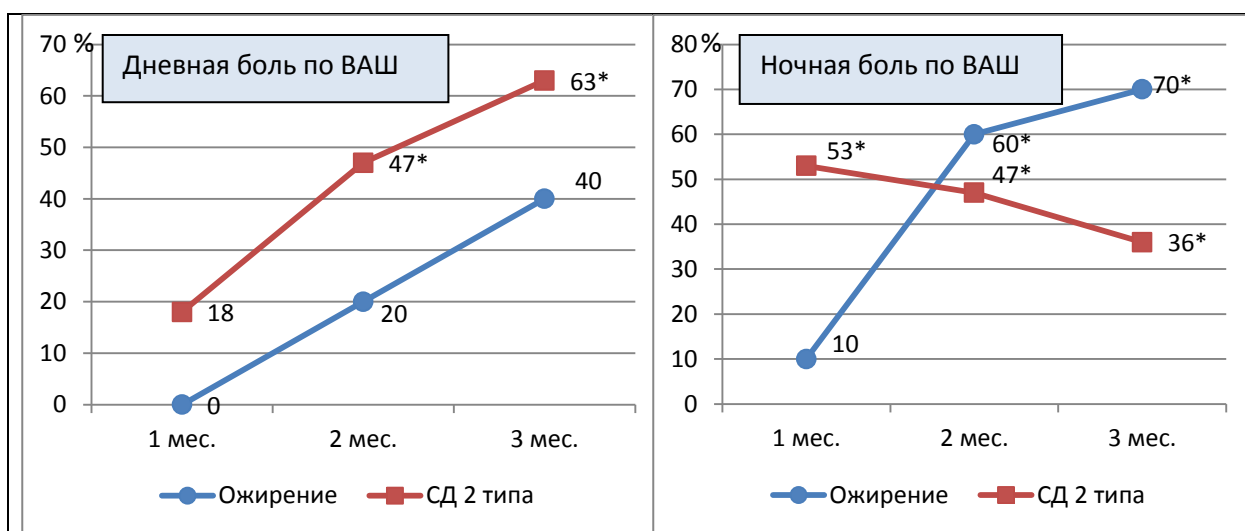


Рис. 2. Трехмесячная динамика профиля дневной и ночной боли по ВАШ при приеме больными ОА КС диацереина (%)

Примечание: знак * ($p < 0,05$) внутри группы

Таким образом, профиль дневной и ночной боли по ВАШ при лечении диацереином был лучше у больных СД 2 типа, по сравнению с пациентами с ожирением.

Итак, применение диацереина у больных ОА КС, коморбидных по Ож и СД 2 типа, оказывает нарастающее к окончанию третьего месяца снижение выраженности дневной и ночной суставной боли. Рельеф боли у больных с сопутствующим СД 2 типа был более благоприятен, чем у лиц с Ож.

Средние значения оценки боли по WOMAC у больных ОА КС, коморбидных по Ож, исходно, через 1, 2 и 3 месяца лечения были 13,8; 11,5; 10,2 и 9,4 баллов. У пациентов с ОА и сопутствующим СД 2 типа величины боли составили 14,32; 12,05; 11,15 и 9,31 баллов соответственно.

Достоверные изменения выраженности боли по WOMAC в ходе лечения диацереином у больных ОА КС, коморбидных по Ож, по отношению к исходным величинам наблюдались во все периоды наблюдения. У пациентов с сопутствующим СД 2 типа лечение диацереином достоверно изменяло интенсивность боли после одного ($Z=3,1$, $p=0,002$), двух ($Z=3,46$, $p=0,0005$) и трех ($Z=3,82$, $p=0,0001$) месяцев приема препарата. В отличие от больных ОА, коморбидных по Ож, у пациентов с СД 2 типа достоверное снижение наблюдалось в каждый последующий месяц по отношению к предыдущему (второй к первому – $Z=2,21$, $p=0,03$; третий ко второму – $Z=2,92$, $p=0,003$), что отображено на рисунке 3.

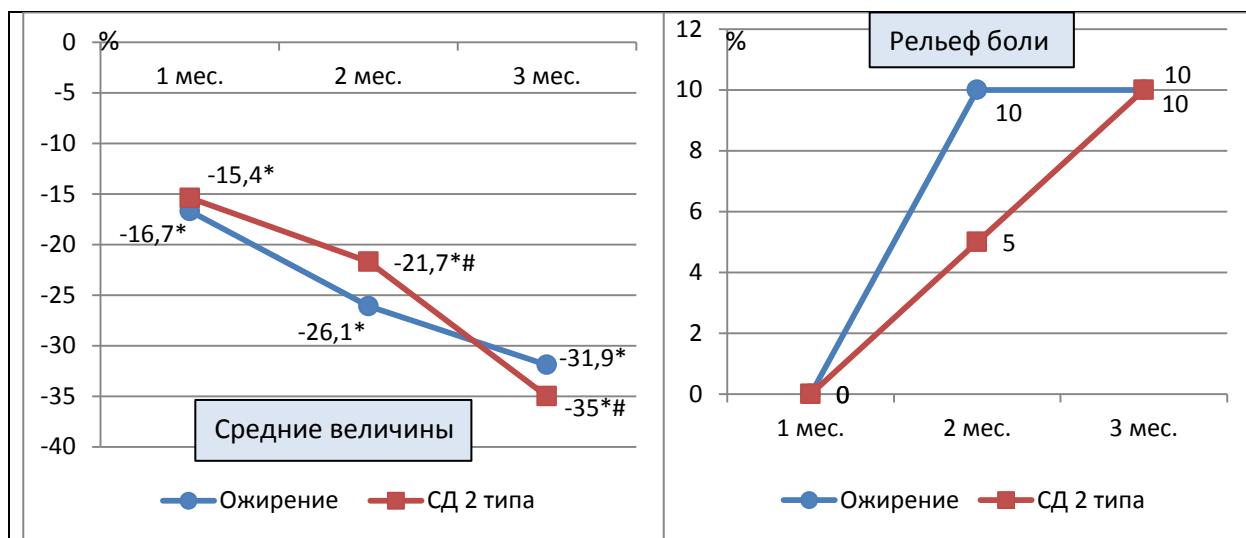


Рис. 3. Трехмесячная динамика средних величин и рельефа боли по индексу WOMAC при приеме больными ОА КС диацереина (%)

Примечание: знак * ($p<0,05$) внутри группы по сравнению с исходно, # ($p<0,05$) – внутри группы по сравнению с предыдущим месяцем

Рельеф оценки боли по WOMAC в ходе терапии диацереином достоверно не изменялся у больных ОА КС как в сочетании с Ож, так и СД 2 типа и не превышал 10%.

В целом, терапия диацереином больных ОА КС оказала достоверное положительное влияние на выраженность боли, оцениваемой по индексу WOMAC. В ходе терапии наблюдалось постепенное наращивание клинической эффективности. Рельеф оценки боли по WOMAC в ходе лечения диацереином не улучшался.

3.2. Оценка болезненности коленного сустава

Болезненность оценивалась в целевом коленном суставе. Результаты изучения пальпаторной болезненности целевого коленного сустава при лечении пациентов ОА диацереином представлены в таблице 4 и на рисунках 4 и 5.

Таблица 4

Динамика болезненности целевого коленного сустава у больных ОА при терапии диацереином

Показатели	Исходно	1 мес.	2 мес.	3 мес.
ОА КС + Ож				
Суставная щель (баллы)	2(0,1-3) [1,78]	0,3(0,1-1) * [0,5]	0,75(0,1-1) * [0,73]	0,3(0,1-1) * [0,6]
Периартикулярн. индекс (баллы)	1,13(0,23-2,03) [1,17]	0,63(0,1-1,6) [0,74]	0,52(0,23-1,6) * [0,68]	0,42(0,1-0,97) * [0,74]
ОА КС + СД 2 типа				
Суставная щель (баллы)	2(1-3) [1,88]	1(0,5-2) * [1,34]	0,5(0,1-1) * [0,66]	0,1(0,1-0,5) * [0,43]
Периартикулярн. индекс (баллы)	1,06(3-1,61) [1,34]	0,84(0,62-1,06)* [0,91]	0,57(0,27-0,64)*# [0,54]	0,25(0,22-0,56)*# [0,41]

Примечание: знаками * и # обозначены достоверные различия с исходными данными и результатами 1-го месяца наблюдения по парному критерию Уилкоксона ($p < 0,05$)

Средние значения пальпаторной болезненности суставной щели коленного сустава в сроки исходно, 1, 2 и 3 месяца у больных ОА КС, коморбидных по Ож, составляли 1,78; 0,5; 0,73 и 0,6 балла. У больных, коморбидных по СД 2 типа, средние величины этого показателя равнялись 1,88; 1,34; 0,66 и 0,43 балла.

Снижение болезненности при пальпации проекции суставной щели достоверно снижалось у больных ОА и с Ож, и с СД уже после первого

месяца терапии ($Z_{0-1}=2,38$ и $Z_{0-1}=2,02$, $p<0,05$), оставаясь на достигнутом уровне в последующие сроки наблюдения.

Степень уменьшения болезненности суставной щели при пальпации и число лиц, достигших 50%-го снижения боли, были сравнимы в группах с сопутствующим Ож и СД 2 типа.

Средние значения периартикулярного индекса при пальпации коленного сустава в контрольные точки исследования у больных с сопутствующим Ож составили 1,17; 0,74; 0,68 и 0,74 балла, у лиц с сопутствующим СД 2 типа – 1,34; 0,91; 0,54 и 0,41 балла.

У больных ОА, коморбидных по Ож, индекс периартикулярной болезненности достоверно уменьшался только после двух месяцев лечения ($Z_{0-2}=2,52$, $p=0,01$) и оставался на достигнутом уровне к окончанию третьего месяца. У лиц с коморбидным СД 2 типа периартикулярный индекс уменьшался уже после одного месяца приема диацереина ($Z_{0-1}=2,94$, $p=0,003$) и продолжал снижение ко второму ($Z_{1-2}=3,41$, $p=0,0006$) и третьему ($Z_{1-3}=2,95$, $p=0,003$) месяцам лечения.

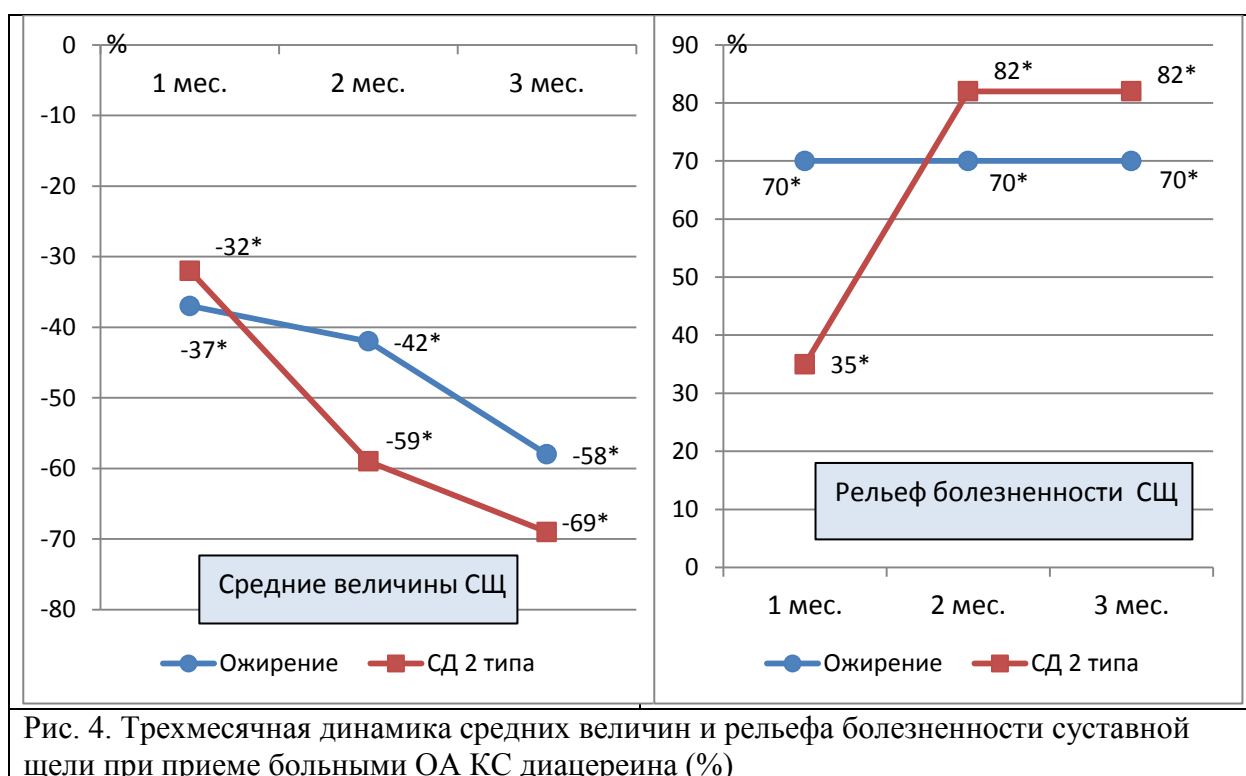


Рис. 4. Трехмесячная динамика средних величин и рельефа болезненности суставной щели при приеме больными ОА КС диацереина (%)

Примечание: знак * ($p<0,05$) внутри группы по сравнению с исходно

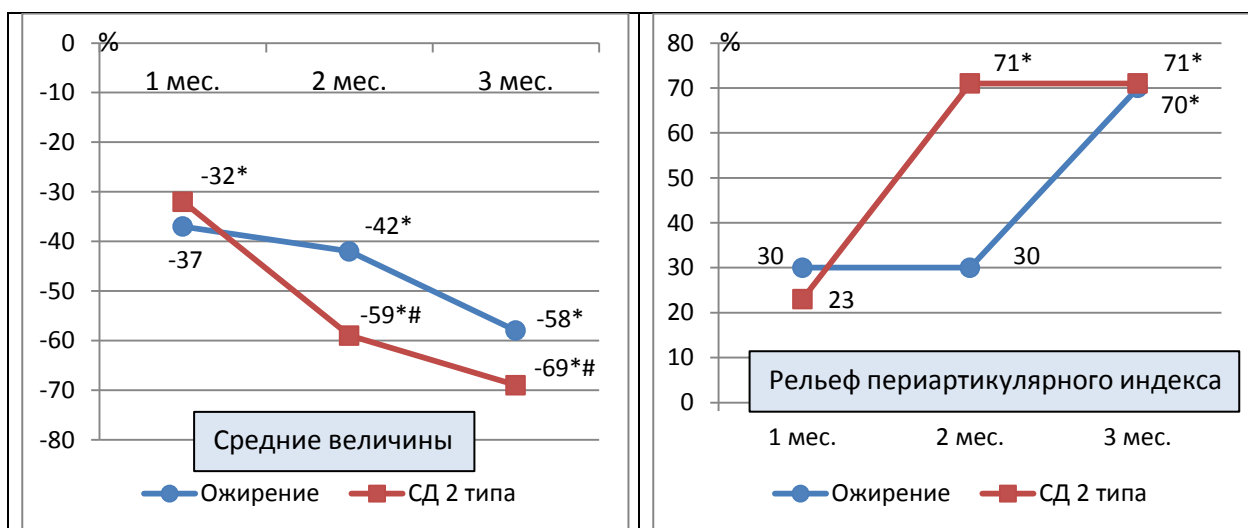


Рис. 5. Трехмесячная динамика средних величин и рельефа периартикулярного индекса при приеме больными ОА КС диацереина (%)

Примечание: знак * ($p < 0,05$) внутри группы по сравнению с исходно, # ($p < 0,05$) – внутри группы по сравнению с 1-м месяцем терапии

Профиль периартикулярной болезненности у больных ОА КС, коморбидных по Ож, достоверно возрастал только к окончанию трех месяцев лечения (Хи-квадрат₀₋₃ = 7,91, $p = 0,005$). У пациентов с СД 2 типа достоверное улучшение профиля также отсутствовало после одного месяца терапии, но отмечалось к окончанию второго месяца наблюдения (Хи-квадрат₀₋₂ = 10, $p = 0,002$) и сохранялось на этом уровне до окончания 3-го месяца наблюдения.

Таким образом, трехмесячный курс приема диацереина снижал пальпаторную болезненность области коленного сустава, причем в отношении периартикулярного индекса у больных ОА, коморбидных по СД 2 типа, это действие было более выражено по сравнению с лицами с сопутствующим Ож.

3.3. Оценка скованности в коленном суставе

Результаты исследования продолжительности скованности в целевом коленном суставе и шкалы «Скованность» опросника WOMAC у больных ОА с сопутствующим Ож и СД 2 типа при проведении трехмесячного курса лечения диацереином представлены в таблице 5.

Таблица 5

**Динамика скованности целевого коленного сустава у больных ОА
при терапии диацереином**

Показатели	Исходно	1 мес.	2 мес.	3 мес.
ОА КС + Ож				
Утренняя скованность (мин)	5(3-10) [5,9]	5(2-5) [5,0]	4,5(1-10) [6,22]	2,6(1-7) [4,52]
«Скованность» WOMAC (баллы)	5(4-7) [5,5]	4(4-4) * [4,0]	3,5(2-4) * [3,4]	3(3-4) * [3,3]
ОА КС + СД 2 типа				
Утренняя скованность (мин)	10(5-15) [13,4]	5(5-15) [11,7]	5(2-7) *# [5,2]	3(1-5) *# [3,8]
«Скованность» WOMAC (баллы)	4(4-6) [4,48]	4(4-6) [4,31]	4(3-4) * [3,6]	3(1-4) *# [2,74]

Примечание: знаками * и # обозначены достоверные различия с исходными данными и результатами 1-го месяца наблюдения по парному критерию Уилкоксона ($p < 0,05$)

Продолжительность утренней скованности у больных ОА КС, коморбидных по Ож, в сроки исходно, 1, 2 и 3 месяца была 5,9; 5,0; 6,22 и 4,52 минуты. У пациентов с сопутствующим СД 2 типа средние значения утренней скованности составили 13,4; 11,7; 5,2 и 3,8 минуты.

У больных ОА КС с Ож динамика утренней скованности в течение трех месяцев наблюдения не носила достоверного характера. У пациентов с сопутствующим СД 2 типа, напротив, достоверное уменьшение продолжительности утренней скованности наступало после второго месяца лечения ($Z_{0-2}=3,01$; $p=0,003$) и нарастало к третьему ($Z_{2-3}=2,24$; $p=0,02$).

Профиль длительности утренней скованности (число больных, достигших 50% снижения показателя) у больных ОА КС, коморбидных по Ож, не изменился достоверно даже к окончанию курса лечения диацереином ($\chi^2_{0-3}=2,81$; $p=0,09$). У больных с сопутствующим СД 2 типа профиль достоверно улучшался уже после первого месяца терапии ($\chi^2_{0-1}=6,38$; $p=0,01$), достигая к завершению трех месяцев 77,8% ($\chi^2_{0-3}=19,7$; $p=0,000$). Графическое обозначение результатов динамики утренней скованности в коленном суставе по средним величинам и профилю показателя дано на рисунке 6.

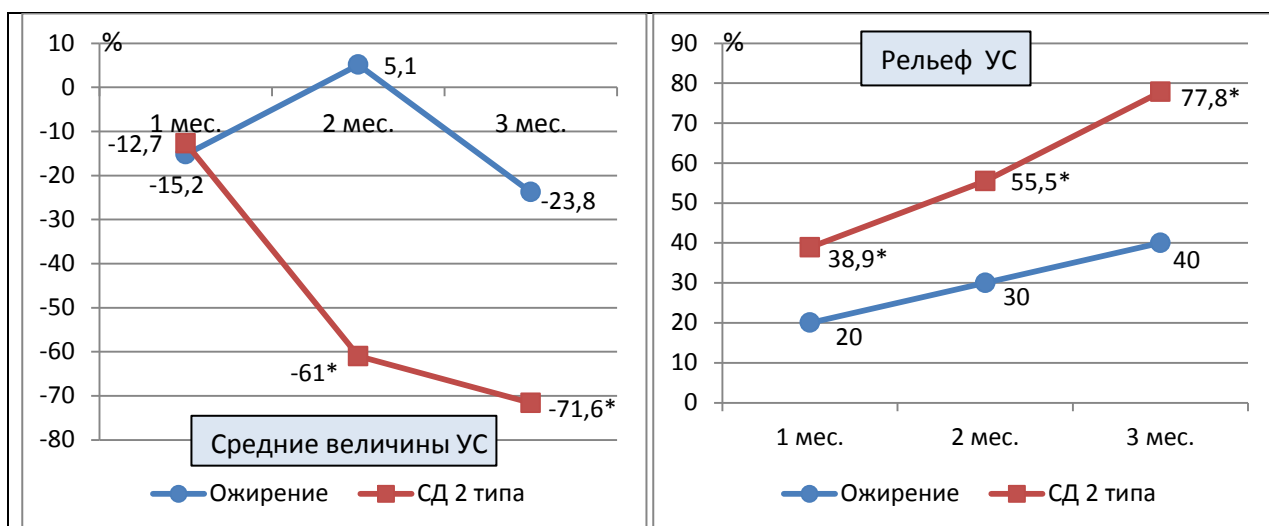


Рис. 6. Трехмесячная динамика средних величин и рельефа утренней скованности при приеме больными ОА КС диацереина (%)

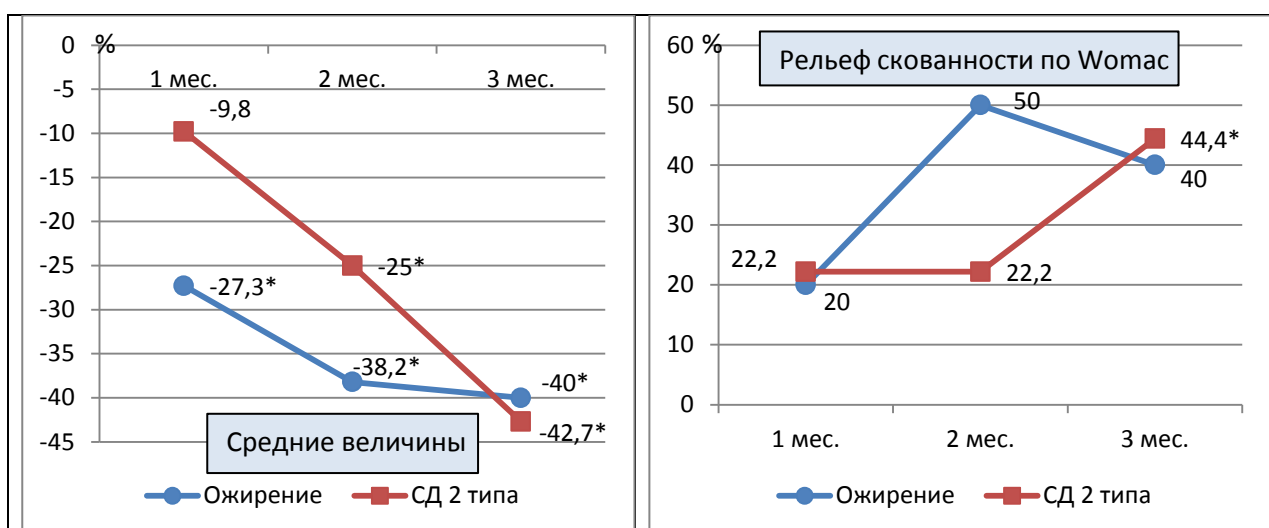


Рис. 7. Трехмесячная динамика средних величин и рельефа скованности по WOMAC при приеме больными ОА КС диацереина (%)

Примечание: знак * ($p < 0,05$) внутри группы по сравнению с исходно

Таким образом при приеме диацереина в течение трех месяцев больные ОА КС, коморбидные по Ож, не ощутили заметного снижения продолжительности утренней скованности, тогда как у пациентов с сопутствующим СД 2 типа утренняя скованность достоверно укорачивалась, постепенно снижаясь к окончанию второго и третьего месяцев наблюдения.

Средние значения шкалы «Скованность» индекса WOMAC исходно, через 1, 2 и 3 месяца составили у больных ОА КС с Ож и СД 2 типа 5,5; 4,0; 3,4 и 3,3 балла и 4,48; 4,31; 3,6 и 2,74 балла соответственно.

У больных ОА КС, коморбидных как по Ож, так и по СД 2 типа, динамика значений шкалы «Скованность» индекса WOMAC была сравнима. К окончанию наблюдения профиль анализируемого параметра был также сравним в обеих группах и у больных с СД 2 типа достоверно отличался от исходного ($\chi^2_{0,3} = 7,87$, $p=0,005$). Графически результаты этого фрагмента исследования отображены на рисунке 7.

3.4. Оценка функции коленного сустава

Данные изучения изменения функции КС у больных ОА при проведении курса лечения диацереином представлены в таблице 6. Статистическому анализу у конкретного пациента была подвергнута функция коленного сустава, представляющего наибольшие клинические неудобства – целевой сустав.

Таблица 6

Изменение функции коленного сустава у больных ОА при терапии диацереином

Показатели	Исходно	1 мес.	2 мес.	3 мес.
ОА КС + Ож				
Гониометрия (градусы)	90(79-100) [90,8]	96(86-99) [93,6]	98(91-99) [101,7]	103(101-109)*# [104]
Мощность разгибателей (Дж)	26,7(13,7-42,9) [33,1]	32,7(26,1-48,3) [38,9]	43,5(29,9-56,5) [57,2]	89,9(49,9-121,7)* [97,5]
ОА КС + СД 2 типа				
Гониометрия (градусы)	100(86-106) [93,8]	102(90-108) [98,6]	103(90-108) [98,8]	111(95-120)*# [105,6]
Мощность разгибателей (Дж)	22,6(13,1-38,9) [27,4]	26,8(12,9-39,3) [29,8]	43,9(28,8-56,6)* [45,8]	68,6(26,6-97,2)*# [65,6]

Примечание: знаками * и # обозначены достоверные различия с исходными данными и результатами 1-го месяца наблюдения по парному критерию Уилкоксона ($p<0,05$)

Средние значения амплитуды подвижности у больных ОА с коморбидностью по Ож в сроки 0, 1, 2 и 3 месяца были 90,8 градуса, 93,6; 101,7 и 104 градуса. Динамика показателя к окончанию первого месяца лечения составила 5 (-5 - 6) градуса, второго – 9 (-6 - 12), третьего – 15 (0 - 19) градусов. Достоверная зависимость по отношению к исходным цифрам была выявлена только по окончании курса терапии диацереином ($Z_{0,3}=2,1$; $p=0,04$).

Средние значения гониометрии у пациентов ОА КС с сопутствующим СД 2 типа в контрольные сроки равнялись 93,8; 98,6; 98,8 и 105,6 градуса. Динамика показателя была следующей: 2 (-1 - 10), 4 (-2 - 11) и 12 (7 - 20) градусов. Достоверное увеличение подвижности проблемного коленного сустава было зафиксировано только в конце третьего месяца применения диацереина ($Z_{0-3}=2,55$; $p=0,01$).

Таким образом, у больных ОА КС, принимавших в течение трех месяцев диацереин, только к окончанию курса терапии наблюдалось увеличение объема движений, сравнимое у лиц с сопутствующим Ож и с коморбидным СД 2 типа.

Средняя мощность мышц разгибателей коленного сустава (работоспособность колена по параартикулярным мышцам) у больных ОА с сопутствующим Ож повышалась от 33,1 до 38,9; 57,2 и 97,5 Дж. Достоверный характер изменений отмечен только после третьего месяца наблюдения ($Z_{0-3}=2,38$; $p=0,017$). Рельеф увеличения мышечной мощности достоверно возрастал к концу второго месяца лечения ($\chi^2_{0-2} = 4,65$; $p=0,03$).

У пациентов с ОА, коморбидных по СД 2 типа, в ходе терапии диацереином работоспособность колена возрастала от 27,4 Дж, до 29,8; 45,8 и 65,6 Дж. Достоверный характер изменений был отмечен к завершению как второго ($Z_{0-2}=2,11$; $p=0,03$), так и третьего ($Z_{0-3}= 2,93$; $p=0,003$) месяца приема препарата.

Профиль повышения мощности параартикулярных мышц (мышц разгибателей колена) достоверно возрастал уже после первого месяца лечения ($\chi^2_{0-1}= 5,0$; $p=0,025$).

Графическое отображение динамики средних величин и рельефа мощности мышц разгибателей КС при лечении диацереином отображено на рисунке 8.

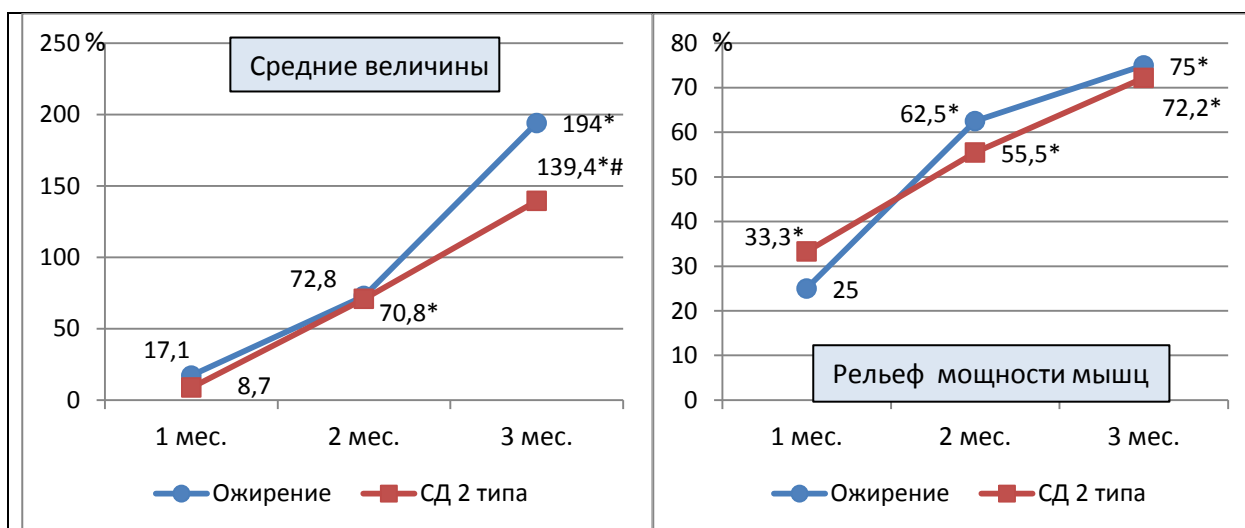


Рис. 8. Трехмесячная динамика средних величин и рельефа мощности мышц разгибателей КС при приеме больными ОА КС диацереина (%)

Примечание: знак * ($p < 0,05$) внутри группы по сравнению с исходно, # ($p < 0,05$) – внутри группы по сравнению с 1-м месяцем терапии

В целом, прием диацереина обеспечил у больных ОА к завершению 3-х месячного курса достоверное увеличение объема движений и увеличение работоспособности мышц бедра. Изменения функциональных параметров были сравнимы у больных с сопутствующим Ож и СД 2 типа.

3.5. Шаговые пробы

Данные изучения изменений результатов лестничной и 30-метровой проб у больных ОА КС с коморбидным Ож и СД 2 типа при лечении диацереином представлены в таблице 7 и на рисунке 9.

Средние величины времени прохождения лестничного пролета у пациентов ОА КС, коморбидных по Ож, в сроки 0, 1, 2 и 3 месяца были 25,8 сек; 23,4 сек; 22,4 сек и 21,7 сек. У больных с ОА и СД 2 типа показатель изменялся следующим образом: 28,4 сек; 24,8 сек; 23,3 и 21 сек. В обеих группах скорость ходьбы по лестнице достоверно возрастала уже после первого месяца приема диацереина ($Z=2,20$; $p=0,028$ и $Z=2,50$; $p=0,012$ соответственно). Однако, если у больных ОА с Ож, она стабилизировалась на достигнутом уровне, то у лиц с СД 2 типа к окончанию третьего месяца применения диацереина результаты были достоверно лучше итогов первого месяца лечения ($Z=2,48$; $p=0,01$).

Результаты шаговых проб у больных ОА при терапии диацереином

Показатели	Исходно	1 мес.	2 мес.	3 мес.
ОА КС + Ож				
Лестничная проба (секунды)	26,3(21,4-30,1) [25,8]	25(20,7-25,7)* [23,4]	23,2(18,9-24,7)* [22,4]	23,1(19-24,5)* [21,7]
30-м проба (секунды)	13,9(12-23,9) [20,2]	14(11,9-16)* [15,9]	13,7(11,1-17,4)* [16,4]	11(8-17,3)* [14,2]
ОА КС + СД 2 типа				
Лестничная проба (секунды)	25,9(21,4-30,2) [28,4]	23,5(19,4-29,1)* [24,8]	21,2(20,2-26,6)* [23,3]	19,5(18,2-23,6)*# [21]
30-м проба (секунды)	15(11,4-25) [15]	13,2(8,9-28) [13,2]	10,8(7,1-25)* [10,8]	9,2(6,6-22)*# [9,2]

Примечание: знаками * и # обозначены достоверные различия с исходными данными и результатами 1-го месяца наблюдения по парному критерию Уилкоксона ($p < 0,05$)

Среднее время прохождения 30 метров коридора у больных ОА КС, коморбидных по Ож, в контрольные точки наблюдения составило 20,2 сек, 15,9 сек, 16,4 сек и 14,2 сек. У пациентов с СД 2 типа оно равнялось 15 сек, 13,2 сек, 10,8 сек и 9,2 сек и достоверно снижалось после двух месяцев приема диацереина ($Z=2,45$, $p=0,014$).

Число лиц, достигших 50%-го улучшения результатов шаговых проб не превышало 12,5% среди больных с Ож и 17% среди пациентов с СД 2 типа, было статистически не значимо и сравнимо в обеих группах.

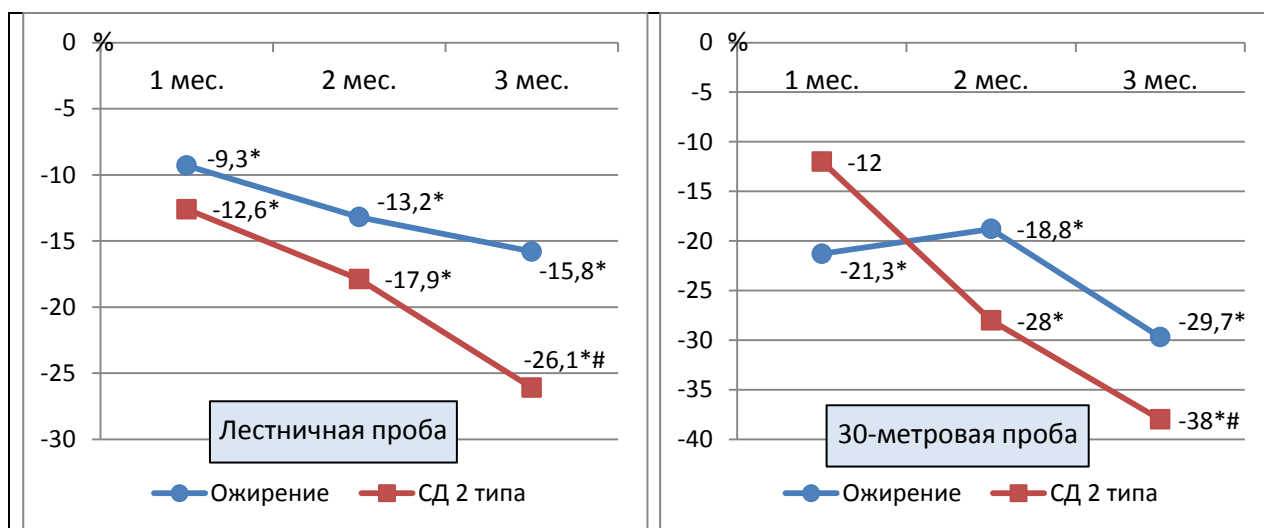


Рис. 9. Трехмесячная динамика средних величин лестничной и 30-метровой шаговых проб при приеме больными ОА КС диацереина (%)

Примечание: знак * ($p < 0,05$) внутри группы по сравнению с исходно, # ($p < 0,05$) – внутри группы по сравнению с 1-м месяцем терапии

Итак, время выполнения шаговых проб больными ОА КС достоверно уменьшалось после приема диацереина. Динамика улучшения времени ходьбы по лестнице и ровной поверхности на протяжении трех месяцев лечения была сравнима у пациентов, коморбидных как по Ож, так и по СД 2 типа.

3.6. Оценка функциональной несостоятельности коленных суставов

Выраженность функциональной недостаточности КС оценивали по опросникам Лекена (индекс тяжести остеоартроза) и WOMAC (функциональный компонент). Результаты изменения параметров в ходе трехмесячного приема диацереина представлены в таблице 8 и на рисунке 10.

У больных ОА КС, коморбидных по Ож, индекс Лекена достоверно снижался уже после первого месяца лечения (-13,6%, $Z_{0-1}=2,66$; $p=0,007$) и оставался на этом уровне после 2-го месяца терапии (-6,8%; $Z_{1-2}=0,06$; $p=0,06$). К концу третьего месяца различия значений индекса Лекена по сравнению с исходными данными и данными первого месяца составили -33,7% ($Z_{0-3}=2,8$; $p=0,005$) и 23,2% ($Z_{1-3}=2,66$; $p=0,007$).

Таблица 8

Изменения данных функциональных опросников у больных ОА при терапии диацереином

Показатели	Исходно	1 мес.	2 мес.	3 мес.
ОА КС + Ож				
Индекс Лекена (баллы)	17(15-19) [16,9]	14,7(14-16) * [14,6]	14(13-15) * [13,6]	11(10-12) *# [11,2]
WOMAC-функция (баллы)	49,5(41-53) [49,2]	40,5(40-42) * [41,8]	40(38-42) * [39,2]	34(30-38) *# [33,8]
ОА КС + СД 2 типа				
Индекс Лекена (баллы)	16(14-19) [16,1]	13(11-18) * [14,1]	12(11-16) *# [12,9]	10(8-12) *# [10,3]
WOMAC-функция (баллы)	51(44-58) [51,1]	45(38,5-53) * [45,5]	40(35-47) *# [40,5]	30(25-36) *# [31,8]

Примечание: знаками * и # обозначены достоверные различия с исходными данными и результатами 1-го месяца наблюдения по парному критерию Уилкоксона ($p<0,05$)

У пациентов с ОА и СД 2 типа индекс Лекена также достоверно снижался в первый, второй и третий месяц терапии диацереином на 12,4%

($p=0,0047$), 19,8% ($p=0,0009$) и 36% ($p=0,002$). Достоверные изменения были выявлены между значениями показателя в первый и второй ($p=0,050$), первый и третий ($p=0,001$) и второй и третий месяцы лечения ($p=0,006$).

Несмотря на несколько лучшую динамику индекса Лекена в группе больных с сопутствующим СД 2 типа, достоверных различий в величинах и профиле индекса Лекена у больных ОА с сопутствующим с Ож и коморбидным СД 2 типа в конце курса лечения диацереином не выявлено.

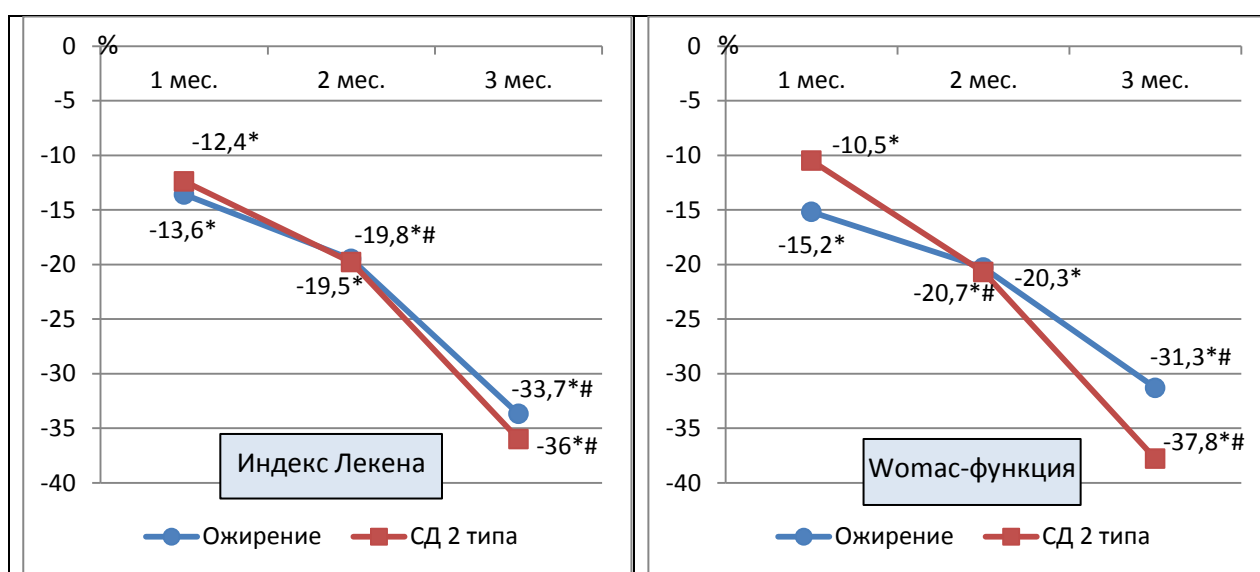


Рис. 10. Трехмесячная динамика средних величин индекса Лекена и функциональной компоненты индекса WOMAC при приеме больными ОА КС диацереина (%)

Примечание: знак * ($p<0,05$) внутри группы по сравнению с исходно, # ($p<0,05$) – внутри группы по сравнению с 1-м месяцем терапии

Функциональная компонента индекса WOMAC в процессе лечения диацереином изменялась идентично индексу Лекена. Существенных различий в динамике показателя у пациентов с Ож и СД 2 типа не обнаружено. Профиль функциональной компоненты индекса WOMAC у больных ОА КС, коморбидных по Ож, равнялся 0%, у лиц с СД 2 типа – 29% (критерий $\chi^2=1,65$; $p=0,19$).

Таким образом, функциональная несостоятельность у больных ОА КС с Ож и СД 2 типа, регистрируемая по индексам Лекена и WOMAC, при терапии диацереином снижалась в равной степени, начиная с первого месяца лечения, достигая максимума к окончанию третьего месяца терапии.

3.7. Оценка качества жизни, переносимости и безопасности диацереина

Качество жизни у больных ОА КС при лечении диацереином оценивали по трем показателям: индекс НАQ, суммарный индекс WOMAC, индекс состояния здоровья EQ-5D. Результаты исследования отражены в таблице 9.

Динамика индекса НАQ по отношению к исходным значениям у больных ОА КС, коморбидных по Ож, составила в сроки 1, 2 и 3 месяца - 22,9% ($p=0,006$), -26,7% ($p=0,001$) и -39,0% ($p=0,0006$). У лиц с ОА КС, коморбидных по СД 2 типа, изменения показателя выглядели следующим образом: -14,7% ($p=0,0001$), -29,4% ($p=0,0004$) и -45,1% ($p=0,0001$).

Таблица 9

Изменения показателей качества жизни у больных ОА при терапии диацереином

Показатели	Исходно	1 мес.	2 мес.	3 мес.
ОА КС + Ож				
Индекс НАQ (у.е.)	1(0,75-1,25) [1,05]	0,75(0,625-1)* [0,81]	0,688(0,625-1)* [0,77]	0,625(0,25-0,875)*# [0,64]
Индекс WOMAC (б.)	66,5(61-72) [68,5]	55(50-61)* [57,2]	53,5(49-55)*# [52,8]	45,5(41-51)*# [46,5]
EQ-5D (у.е.)	2(2-2,2) [2,07]	1,8(1,8-2)* [1,82]	1,8(1,6-2)* [1,77]	1,6(1,4-1,6)*# [1,57]
ОА КС + СД 2 типа				
Индекс НАQ (у.е.)	1(0,875-1,125) [1,02]	0,875(0,75-1,125)* [0,87]	0,75(0,375-0,875)*# [0,72]	0,5(0,375-0,75)*# [0,56]
Индекс WOMAC (б.)	68(62-80) [70,4]	60,5(56,5-70) [62,1]	54(49-65)*# [55,5]	42(37-49)*# [44,1]
EQ-5D (у.е.)	2,2(2-2,2) [2,11]	1,9(1,8-2)* [1,88]	1,8(1,6-2)*# [1,79]	1,6(1,4-1,6)*# [1,51]

Примечание: знаками * и # обозначены достоверные различия с исходными данными и результатами 1-го месяца наблюдения по парному критерию Уилкоксона ($p<0,05$)

Профиль индекса НАQ (рисунок 11) достоверно улучшался только к окончанию третьего месяца лечения диацереином в равной степени у больных ОА КС, коморбидных как по Ож, так и по СД 2 типа.

Динамика суммарного индекса WOMAC в срок 1, 2 и 3 месяца у пациентов с ОА + Ож и ОА + СД 2 типа выглядела следующим образом: -16,5%, -22,9% и -32,1% и -11,8%, -21,2%, и -37,3% соответственно. Различия

между группами полностью отсутствовали за исключением того, что качество жизни по индексу WOMAC к окончанию первого месяца терапии диацереином значительно улучшилось только в группе ОА+Ож.

Профиль суммарного индекса WOMAC (рисунок 11) оставался на нулевых значениях у пациентов с ОА КС, коморбидных по Ож, и поднимался до 29,4% к окончанию лечения у лиц с СД 2 типа (U-тест Манн-Уитни =1,15, $p=0,24$).

То есть, качество жизни, измеряемое по индексу HAQ и WOMAC, у больных ОА КС прогрессивно достоверно улучшалось от окончания первого месяца к завершению лечения совершенно одинаково у больных и Ож и СД 2 типа.

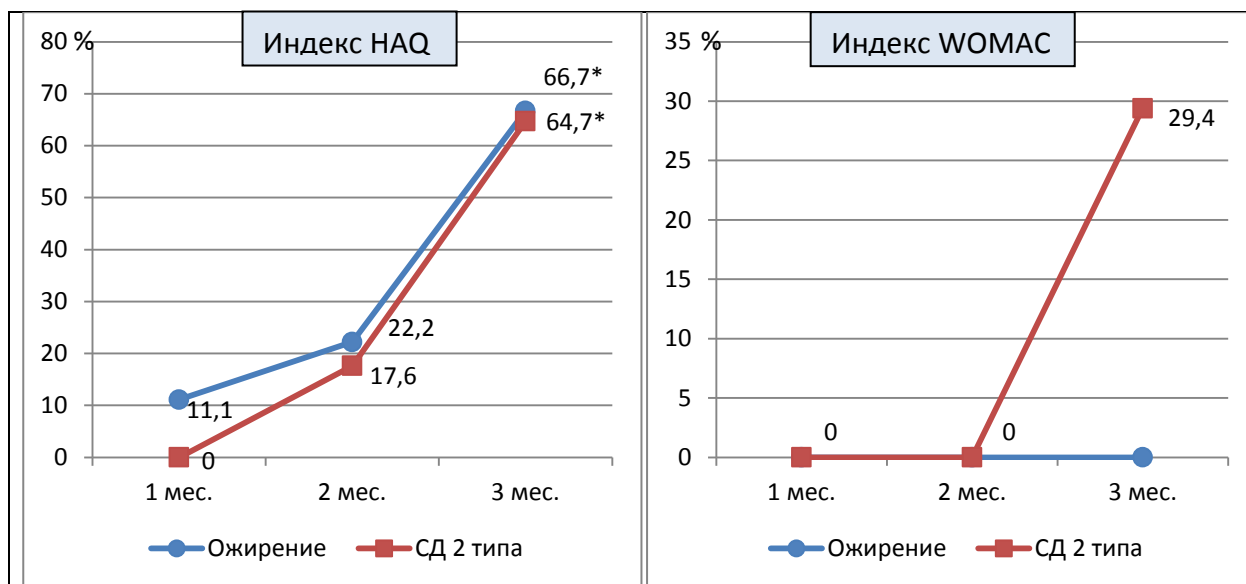


Рис. 11. Трехмесячная динамика рельефа индексов HAQ и WOMAC при приеме больными ОА КС диацереина (%)

Примечание: знак * ($p<0,05$) внутри группы по сравнению с исходно

Индекс EQ-5D в ходе терапии диацереином достоверно снижался, начиная с первого месяца терапии на 12,1% и 10,9% у больных ОА с сопутствующим Ож и ОА в сочетании с СД 2 типа, соответственно. Через два месяца уменьшение составило -14,5% и -15,2%, через три - 24,1% и -28,4% соответственно. Достоверные различия между группами больных с ОА+Ож и ОА+СД 2 типа отсутствовали.

В таблице 10 и на рисунке 12 представлены изменения шкал опросника EQ-5D в начале и в конце курса лечения диацереином. Для научных исследований оценка эффективности терапии наблюдаемых пациентов по опроснику EQ-5D может быть определена по следующим градациям: при разнице значений EQ-5D < 0,1 балла эффект терапии отсутствует; слабому клиническому улучшению соответствуют показатели $0,10 < EQ-5D < 0,24$; эффект терапии может считаться удовлетворительным в интервале $> 0,24$ [6].

Таблица 10

**Изменения шкал опросника EQ-5D у больных ОА при терапии
диацереином**

Шкалы EQ-5D	Группа	До лечения	Через 3 месяца	Различия абс., =отн.	Достоверность различий (Z)
Передвижение	Ожир.	2(2-2), [2,0]	2(2-2), [1,78]	0(0-0) [0,22], =0,09	0,00, P=1,0
	СД 2 т.	2(2-2), [2,0]	2(1-2)*, [1,64]	0(0-1) [0,35], =0,19	2,20, P=0,027
Самообслуживание	Ожир.	2(2-2), [2,0]	1(1-1)*, [1,22]	1(1-1) [0,78], =0,39	2,36, P=0,02
	СД 2 т.	2(2-2), [1,88]	1(1-1)*, [1,05]	1(1-1) [0,82], =0,44	3,17, P=0,0014
Повседневная активность	Ожир.	2(2-2), [2,0]	1(1-2)*, [1,44]	1(0-1) [0,56], =0,28	2,02, P=0,04
	СД 2 т.	2(2-2), [2,0]	1(1-2)*, [1,47]	1(0-1) [0,52], =0,26	2,66, P=0,007
Боль и дискомфорт	Ожир.	2(2-3), [2,33]	2(2-2), [2,1]	0(0-0) [0,22], =0,09	0,00, P=1,0
	СД 2 т.	2(2-3), [2,35]	2(2-2)*, [1,88]	0(0-1) [0,47], =0,20	2,52, P=0,01
Тревога и депрессия	Ожир.	2(2-2), [2,0]	1(1-2)*, [1,33]	1(0-1) [0,67], =0,33	2,20, P=0,027
	СД 2 т.	2(2-3), [2,29]	2(1-2)*, [1,53]	1(0-1) [0,76], =0,33	3,06, P=0,002

Примечание: знаком * ($p < 0,05$) обозначены достоверные различия с исходными данными внутри группы

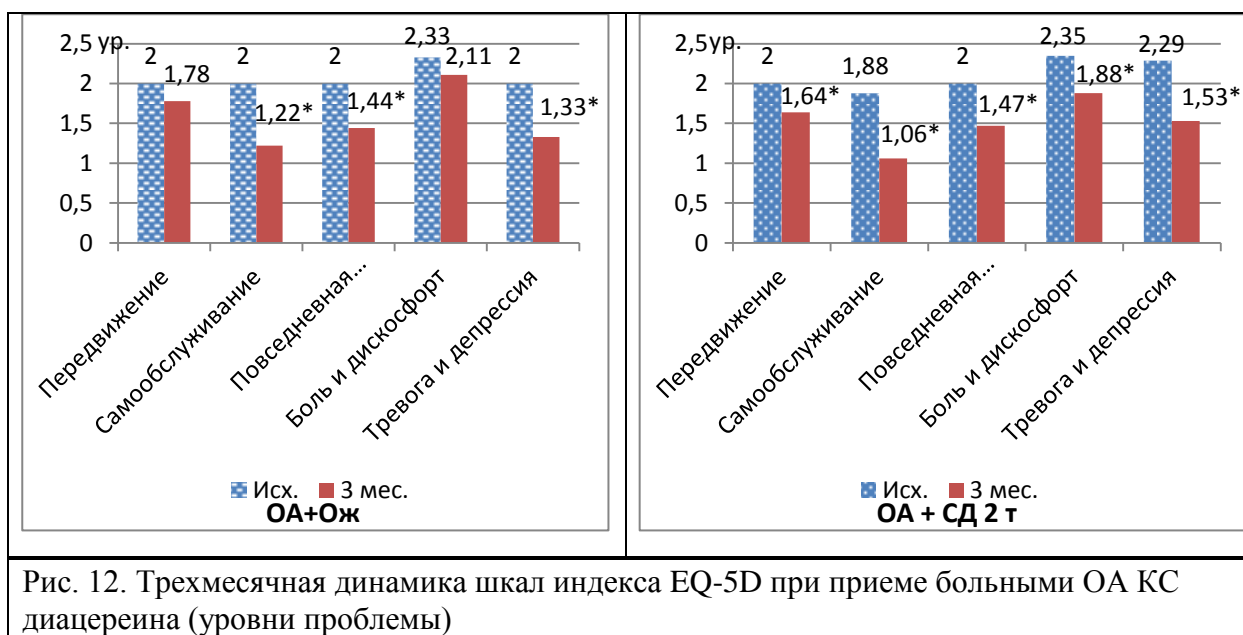


Рис. 12. Трехмесячная динамика шкал индекса EQ-5D при приеме больными ОА КС диацереина (уровни проблемы)

Примечание: знак * ($p < 0,05$) внутри группы по сравнению с исходно

«Слабое» клиническое улучшение зарегистрировано в отношении шкалы «передвижение» (0,22) и «боль и дискомфорт» (0,22) у больных ОА КС, коморбидных по Ож. У пациентов ОА с сопутствующим СД 2 типа по этим параметрам отмечено «удовлетворительное» улучшение.

По шкалам «самообслуживание», «повседневная активность» и «тревога и депрессия» у больных обеих сравниваемых групп достигнута похожая положительная динамика, соответствующая градации «удовлетворительное» улучшение.

Таким образом, качество жизни по опроснику EQ-5D улучшалось у больных ОА КС, коморбидных по СД 2 типа, после трех месяцев приема диацереина по всем анализируемым шкалам. У больных ОА КС с сопутствующим Ож не наблюдалось достоверных изменений по шкалам «передвижение» и «боль и дискомфорт».

Переносимость и безопасность диацереина

Терапия 100 мг в сутки диацереина на протяжении трех месяцев характеризуется хорошей переносимостью. Основные нежелательные явления проявлялись послаблением стула и дискомфортом в животе, что наблюдалось у 6 человек (11,3%) в течение первых 7-14 дней приема препарата. По одному человеку (всего 3,8%) из каждой анализируемой

группы отказалось от участия в исследовании из-за частого послабления стула до 5 раз в день и дискомфорта в животе в течение первой недели приема диацереина. Серьезных нежелательных явлений в течение однокурсового трехмесячного лечения диацереином не зарегистрировано.

Итак, однокурсовая трехмесячная терапия 100 мг в сутки диацереина хорошо переносилась и позитивно влияла на клинические проявления и качество жизни у больных ОА коленных суставов как в группе с коморбидным ожирением, так и в группе с сопутствующим СД 2 типа. У пациентов с ОА коленных суставов и сопутствующим СД 2 типа по ряду показателей (боль по ВАШ в покое и при движении, периартикулярный индекс целевого сустава, продолжительность утренней скованности, альгофункциональный индекс Лекена, шкалы «прередвижени» и «боль и дискомфорт» опросника EQ-5D) были выявлены преимущества лечения по сравнению с группой ОА коленных суставов с коморбидным ожирением, заключающиеся в более раннем наступлении улучшения и более благоприятном рельефе достигнутых значений.

Глава 4

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ДИАЦЕРЕИНОМ НА УГЛЕВОДНЫЙ И ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН И КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ТЕЛА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ, КОМОРБИДНЫХ ПО ОЖИРЕНИЮ И САХАРНОМУ ДИАБЕТУ 2 ТИПА

4.1 Влияние диацереина на углеводный обмен

Все исследуемые клинические показатели были подвергнуты статистической обработке с использованием коэффициента корреляции Спирмана (R). Результаты, имеющие уровень статистической достоверности или высокую тенденцию к ней, сведены в таблицу 11.

Уровень глюкозы в крови у больных ОА с сопутствующим Ож и СД 2 типа находился в корреляционной зависимости с возрастом больных и таким проявлением метаболического синдрома, как окружность талии и коэффициент талия/бедр, являющимися признаками абдоминального ожирения. Уровень гликемии влиял на субъективное восприятие пациентами боли, оцениваемой с помощью ВАШ в покое и при движении по опроснику EQ-5D. С более высокой гликемией также ассоциировалась периартикулярная болезненность при пальпации КС, большая продолжительность утренней скованности в них и увеличение жесткости артериальных сосудов эластического типа.

Концентрация гликированного гемоглобина, как и уровень гликемии, корреляционно связывались с коэффициентом талия/бедр и продолжительностью утренней скованности. Гликолизация гемоглобина, как проявление хронической декомпенсации СД 2 типа, сопровождалась меньшей толщиной синовиальной оболочки у больных ОА КС. Она также влияла на СРПВ по артериям мышечного типа.

Уровень С-пептида в крови ассоциировался с такими временными параметрами, как стадия ОА и стаж СД 2 типа. Выявлена прямая корреляционная зависимость С-пептида с утренней скованностью и обратная

с толщиной синовиальной оболочки. И хотя концентрация С-пептида влияла на субъективное восприятие боли в оценке индекса WOMAC и опросника EQ-5D, более явной оказалась зависимость С-пептида с нарушением функционального состояния больных ОА, выявляемого по индексам Лекена, WOMAC и опроснику NAQ. Концентрация С-пептида также влияла на жесткость артериальных сосудов эластического типа.

Таблица 11

Корреляционный анализ зависимости показателей углеводного обмена и клиническо-инструментальных параметров у коморбидных по ожирению и СД 2 типа больных ОА коленных суставов

Параметр	R	P	Параметр	R	P
Глюкоза в плазме крови					
Возраст	0,36*	0,018	Утренняя скованность (мин)	0,36	0,086
Окружность талии	0,33*	0,033	Периартикулярный индекс	0,32*	0,036
Коэффициент талия/бедро	0,51*	0,001	ВАШ день	0,31*	0,041
Наличие СД 2 типа	0,70*	0,000	ВАШ ночь	0,30	0,053
Фрагмент боль EQ-5D	0,31*	0,048	СРПВ по артериям эластического типа	0,30	0,053
Гликированный гемоглобин					
Коэффициент талия/бедро	0,52*	0,013	Утренняя скованность (мин)	0,44	0,051
Толщина синовиальной оболочки (мм)	-0,50*	0,017	СРПВ по артериям мышечного типа	-0,43*	0,042
С-пептид					
Стадия ОА	0,58*	0,011	Индекс NAQ	0,61*	0,006
Стаж СД 2 типа	-0,63*	0,005	Утренняя скованность (мин)	0,48*	0,042
Индекс Лекена	0,48*	0,042	Фрагмент боль EQ-5D	0,48*	0,042
Фрагмент боль индекса WOMAC	0,43*	0,047	Толщина синовиальной оболочки (мм)	-0,50*	0,017
Фрагмент функция индекса WOMAC	0,60*	0,008	СРПВ по артериям эластического типа	0,47*	0,04
Суммарный индекс WOMAC	0,61*	0,0007			
Инсулин крови					

Продолжение таблицы 11					
Масса тела	-0,32*	0,046	Индекс HAQ	0,54*	0,003
Окружность бедер	0,33*	0,037	Утренняя скованность (мин)	0,48*	0,02
Наличие СД 2 типа	0,36*	0,028	Общая жидкость	0,37*	0,017
Индекс Лекена	0,31*	0,049	Внеклеточная жидкость	0,32*	0,03
Фрагмент функция индекса WOMAC	0,52*	0,005	Внутриклеточная жидкость	0,37*	0,017
Суммарный индекс WOMAC	0,49*	0,007	Безжировая масса	0,33*	0,035
Индекс НОМА-IR					
Наличие СД 2 типа	0,43*	0,007	Болезненность суставной щели	0,33*	0,041
Фрагмент функция индекса WOMAC	0,48*	0,002	Общая жидкость	0,41*	0,01
Суммарный индекс WOMAC	0,41*	0,009	Внеклеточная жидкость	0,34*	0,03
Индекс HAQ	0,48*	0,002	Внутриклеточная жидкость	0,41*	0,01
Утренняя скованность (мин)	0,43*	0,01	Безжировая масса	0,35*	0,03

Примечание: знак * - $p < 0,05$

Концентрация иммунореактивного инсулина в крови зависела от факта наличия СД 2 типа, массы тела и объема бедер обследованных больных. Присутствовала связь уровня инсулина с утренней скованностью и функциональной несостоятельностью коленных суставов, измеряемых по индексам Лекена, WOMAC и опроснику HAQ.

Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR определялся наличием СД 2 типа. Как и все исследуемые показатели углеводного обмена, он влиял на продолжительность утренней скованности. Выявлена корреляционная зависимость индекса НОМА-IR с болезненностью суставной щели и функциональными нарушениями в индексе WOMAC и опроснике HAQ. Как и концентрация инсулина, значения индекса НОМА-IR находились в корреляционной зависимости с общей, внутриклеточной и внеклеточной жидкостью, а также с безжировой массой тела.

В целом, все исследуемые параметры углеводного обмена определенным образом ассоциировались с клиническими проявлениями ОА

КС. Так, все они были корреляционно связаны с продолжительностью утренней скованности, свидетельствующей о проявлении синовита КС. Уровень гликемии в значительной степени определял интенсивность субъективной боли, тогда как С-пептид, инсулин и индекс НОМА-IR соотносились также и с выраженностью функциональной недостаточности КС. Представляется важной зависимость гликированного гемоглобина и С-пептида с толщиной синовиальной оболочки, гликемии и С-пептида с жесткостью стенки артерий эластического типа, инсулина и индекса НОМА-IR с количеством внеклеточной и внутриклеточной жидкости в организме.

Данные об изменении параметров углеводного обмена у пациентов с ОА КС с сопутствующим Ож при проведении трехмесячного курса приема 100 мг диацереина представлены в таблице 12.

Таблица 12

**Динамика некоторых показателей углеводного обмена у больных
ОА коленных суставов, коморбидных по ожирению, при приеме
диацереина**

Показатели	Референс. значения	Исходно	Через 3 месяца терапии	Парный тест Уилкоксона
Глюкоза плазмы крови, ммоль/л	3,90 - 6,40	5,47 (4,90-6,58) [5,67]	4,91 (4,60-5,18) [5,54]	Z=0,66, P=0,51
Инсулин IRI (мкЕ/мл)	2,6 – 29,1	4,51 (3,77-9,53) [6,98]	8,04 (4,32-15,40)* [10,33]	Z=2,49, P=0,01
Индекс НОМА-IR	<2,7	0,99 (0,91-2,43) [1,84]	1,88 (0,97-3,60) [2,50]	Z=1,58, P=0,11
Индекс НОМА-%В	100-180	77,1 (47,5-97,9) [89,52]	98,6 (49,6-190,8) [139,4]	Z=1,12, P=0,26
Индекс Сагo	>0,33	1,1 (0,59-1,29) [0,983]	0,69 (0,37-1,27) [0,92]	Z=1,97, P=0,23
Индекс МИ	<7,0	6,95 (3,29-7,59) [7,07]	8,74 (4,765-12,02) [8,39]	Z=0,29, P=0,76

Примечание: знаком * обозначены достоверные различия с исходными данными (P<0,05)

Средний уровень тощачевой гликемии у больных ОА КС с коморбидным Ож составил 5,67 ммоль/л. Через три месяца приема

диацереина средние значения оставались примерно на этом же уровне (5,54 ммоль/л, -2,2%; $p=0,51$).

Средняя концентрация иммунореактивного инсулина в сыворотке крови до начала терапии диацереином была 6,98 мкЕ/мл, по ее окончании – 10,33 мкЕ/мл. Повышение составило 47,9% и было достоверным по критерию Уилкоксона ($P=0,01$).

Средние значения индекса НОМА-IR в ходе терапии диацереином у больных ОА КС с коморбидным Ож были до и после лечения диацереином 1,84 и 2,50 (+35,8%). Статистическая обработка с применением парного критерия Уилкоксона не выявила достоверного характера изменений ($p=0,11$). Инсулинорезистентность по индексу НОМА-IR имели в начале исследования 19,0% больных, в конце – 23,8%. Индекс функциональной способности β -клеток поджелудочной железы через 3 месяца терапии диацереином возрос на 55,7%, однако эти значения оказались статистически не значимыми ($p=0,26$). Математическая модель инсулинорезистентности по индексу Саго не претерпевала существенных изменений в течение трехмесячного лечения диацереином (-6,4%; $p=0,23$). Суррогатный маркер инсулинорезистентности индекс МИ (метаболический индекс) также не изменялся в процессе лечения диацереином (+18,6%; $p=0,76$) в группе больных с ОА КС и Ож.

Таким образом, у больных ОА КС, коморбидных по Ож, прием диацереина на протяжении трех месяцев не повлиял на уровень гликемии и инсулинорезистентность. При этом было отмечено достоверное повышение концентрации иммунореактивного инсулина в сыворотке крови.

Данные об изменении параметров углеводного обмена у пациентов с ОА КС с сопутствующим СД 2 типа, находящихся на пероральной терапии сахароснижающими препаратами, после 3-х месячного курса лечения диацереином представлены в таблице 13.

Средняя концентрация препрандиальной глюкозы плазмы крови у больных ОА КС с коморбидным СД 2 типа составила 10,47 ммоль/л. Через

три месяца приема диацереина гликемия снизилась на 20,1% до уровня 8,37 ммоль/л ($Z=2,7$, $p=0,007$).

Таблица 13

Динамика некоторых показателей углеводного обмена у больных ОА коленных суставов с коморбидным СД 2 типа при приеме диацереина

Показатели	Референс. значения	Исходно	Через 3 месяца терапии	Парный тест Уилкоксона
Глюкоза плазмы (ммоль/л)	3,90-6,40	9,18(7,94-10,5) [10,47]	6,91(5,81-9,1) * [8,37]	$Z=2,70$, $P=0,007$
Гликированный гемоглобин (%)	4 - 6	7,46(6,66-8,36) [7,71]	6,81(6,32-8,34) [7,19]	$Z=0,97$, $P=0,33$
С-пептид (нг/мл)	0,5-3,2	1,80(0,2-2,80) [1,93]	3,76(3,5-5,17) * [4,15]	$Z=2,80$, $P=0,005$
Инсулин IRI (мкЕ/мл)	2,6-29,1	9,21(5,17-11,1) [8,83]	11,3(8,57-14,10) [11,18]	$Z=1,57$, $P=0,10$
Индекс НОМА-IR	<2, 7	3,51(1,58-7,285) [4,662]	3,88(2,55-6,13) [4,317]	$Z=1,26$, $P=0,21$
Индекс НОМА-%В	100-180	32(18,45-60,9) [63,4]	88,3(27,6-146,6)* [109,4]	$Z=2,52$, $P=0,01$
Индекс Саго	>0,33	1,15 (0,6-1,675) [1,348]	0,48(0,355-1,265) [0,881]	$Z=1,97$, $P=0,06$
Индекс МИ	<7,0	13,76(8,9-16,69) [12,92]	3,74(2,35-16,88)* [7,68]	$Z=1,99$, $P=0,04$

Примечание: знаком * обозначены достоверные различия с исходными данными ($P<0,05$)

Средний уровень гликированного гемоглобина при терапии диацереином достоверно не изменился, изменения параметра были от 7,71 до 7,19% (-6,7%, $Z=0,97$; $p=0,33$). Процент лиц с HbA1c выше 8% (неудовлетворительная компенсация диабета) до начала лечения диацереином достигал 50%, по окончании лечения – 30%.

Средние значения С-пептида после лечения диацереином возросли на 115% от 1,93 нг/мл до 4,15 нг/мл ($Z=2,80$, $p=0,005$). Исходно нормальные значения С-пептида имели 66,5% пациентов, пониженные – 14,25%, повышенные – 19,25%. По окончании курса лечения диацереином нормальные значения зафиксированы у 62% больных, повышенные – у 38%, ниже нормы – ни у кого.

Средняя концентрация иммунореактивного инсулина в сыворотке крови до начала терапии диацереином была 8,83 мкЕ/мл, по ее окончании – 11,18 мкЕ/мл. Повышение составило 26,6%, но не было достоверным по критерию Уилкоксона ($Z=1,57$, $p=0,11$). Индивидуальные изменения содержания инсулина зависели от исходных концентраций последнего. Так, у всех 60% больных с концентраций инсулина менее 10 мкЕ/мл было выявлено достоверное повышение его содержания на 67,8%: от 6,0 мкЕ/мл до 10,07 мкЕ/мл ($Z=2,2$, $p=0,027$); тогда как у лиц с концентраций инсулина более 10 мкЕ/мл влияние диацереина проявилось отсутствием динамики изучаемого параметра (13,1 мкЕ/мл и 12,8 мкЕ/мл). Данные об индивидуальной динамике инсулина у больных ОА КС с СД 2 типа отражены на рисунке 13.

Средние значения индекса НОМА-IR в ходе терапии диацереином у больных ОА КС с коморбидным СД 2 типа были до и после лечения диацереином 4,662 и 4,317 (-7,4%). Статистическая обработка с применением парного критерия Уилкосона не выявила достоверного характера изменений ($Z=1,26$, $p=0,21$). Инсулиночувствительными пациентами по индексу НОМА-IR до терапии диацереином были 28,1%, по окончании – 40,6%. Функциональная способность β -клеток поджелудочной железы через 3 месяца терапии диацереином возросла на 72,5% ($p=0,01$). Косвенная модель инсулинорезистентности по индексу Саго имела тенденцию к снижению в течение трехмесячного лечения диацереином (-34,6%; $p=0,06$), однако не достигла статистической достоверности. Инсулиночувствительными по индексу Саго исходно были 78,1% пациентов ОА в сочетании с СД 2 типа, по окончании курса приема диацереина – 84,3%. Метаболический индекс в ходе терапии диацереином снижался на 40,5%, что оказалось статистически значимо ($p=0,04$) в группе больных с ОА КС и СД 2 типа. Инсулиночувствительными по МИ до лечения диацереином были 18,7% больных, к окончанию терапии – 65,6%.

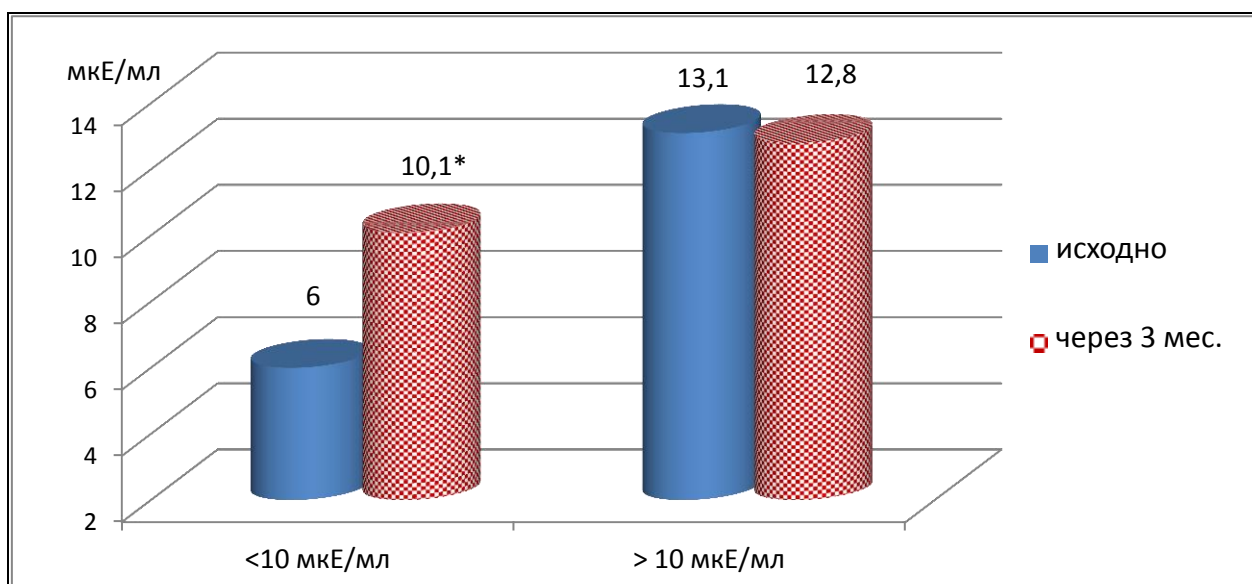


Рис. 13. Зависимость изменений уровня инсулина от исходных концентраций инсулина при терапии диацереином у больных ОА КС с СД 2 типа

Примечание: знак * ($p < 0,05$) внутри группы

Таким образом, прием диацереина на протяжении трех месяцев больными ОА КС, коморбидными по СД 2 типа, привел к достоверному снижению уровня препрандиальной глюкозы в плазме крови, повышению концентрации С-пептида и тенденции к снижению гликированного гемоглобина в сыворотке крови. У всех больных с уровнем инсулина менее 10 мкЕ/мл регистрировалось повышение концентрации инсулина. Инсулинорезистентность по индексам НОМА-IR и Caro до и после проведения лечения не претерпевала существенных изменений. В то же время она снижалась по показателю метаболического индекса, хотя и не достигла нормальных значений. Функциональная способность β клеток поджелудочной железы увеличивалась в ходе терапии диацереином.

В целом, трехмесячный курс приема диацереина больными ОА КС, коморбидными по Ож, а также по СД 2 типа, приводил к схожим в обеих группах изменениям концентрации инсулина, заключающихся в достоверном повышении содержания инсулина при отсутствии влияния на инсулинорезистентность при коморбидном Ож и увеличении инсулиночувствительности по метаболическому индексу при коморбидном СД 2 типа. Уровень препрандиальной гликемии достоверно не изменялся в

группе больных ОА КС с Ож при нормальном содержании глюкозы и достоверно снижался у пациентов с СД и гипергликемией при одновременном увеличении функциональной способности β -клеток поджелудочной железы. Таким образом, у пациентов с ОА при коморбидном СД 2 типа при терапии диациреином имеющаяся инсулинорезистентность ассоциируется с высокой функцией β -клеток, что и способствует тенденции к нормализации уровня глюкозы.

4.2. Влияние диациреина на показатели липидного обмена

В таблице 14 представлены результаты корреляционного анализа показателей липидного обмена и исследуемых клинических параметров у больных ОА КС, коморбидных по Ож и СД 2 типа. Приведены только значения коэффициента корреляции Спирмана (R), достигшие статистической достоверности.

Таблица 14

Корреляционный анализ зависимости показателей липидного обмена и клинических параметров у больных ОА коленных суставов с коморбидным ожирением и СД 2 типа

Параметр	R	P	Параметр	R	P
Общий холестерин					
Шаговая проба (30м)	-0,47*	0,015			
Холестерин ЛПВП					
Мощность параартикулярных мышц колена	0,40*	0,046			
Триглицериды					
Фрагмент боль EQ-5D	0,53*	0,06	Мощность параартикулярных мышц колена	-0,39*	0,048
Холестерин ЛПНП					
Коэффициент талия/бедра	0,40*	0,045	Фрагмент утренней скованности WOMAC	0,40*	0,047
Холестерин ЛПОНП					
Фрагмент утренней скованности WOMAC	0,47*	0,032			

Примечание: знак * $p < 0,05$

Концентрация общего холестерина была выше у малоподвижных людей, замедленно преодолевающих 30-м дистанцию по коридору ($R=-0,47$). Холестерин ЛПВП был больше у лиц с хорошей мощностью мышц бедра ($R=0,40$), а концентрация триглицеридов, напротив, ниже ($R=-0,39$). Более высокое содержание триглицеридов было отмечено у пациентов с высокими значениями шкалы боли опросника качества жизни EQ-5D ($R=0,53$). Холестерин ЛПНП находился в положительной корреляционной зависимости со шкалой «Скованность» индекса WOMAC ($R=0,40$) и коэффициентом талия/бедра ($R=0,40$).

Данные о динамике показателей липидного обмена у больных ОА КС с коморбидным Ож и СД 2 типа, получавших терапию диацереином, приведены в таблице 15.

Таблица 15

Динамика показателей липидного обмена у больных ОА коленных суставов при приеме диацереина

Показатели, ммоль/л	Исходно	Через 3 месяца терапии	Изменение (%)	Парный тест Уилкоксона
Коморбидность по Ож				
Общий холестерин	5,74(5,2-6,3) Ср.5,84	5,2(3,9-6,3) Ср.5,1	-12,6%	Z=0,67, P=0,49
Холестерин ЛПВП	1,76(1,68-1,96) Ср.1,84	1,73(1,28-3,16) Ср.2,19	19,0%	Z=0,13, P=0,89
Триглицериды	2,96(2,89-3,64) Ср.2,99	2,51(2,43-3,90) Ср.2,91	-2,6%	Z=0,13, P=0,89
Холестерин ЛПНП	1,50(1,44-1,93) Ср.1,69	2,06(1,25-2,78) Ср.1,99	17,7%	Z=0,13, P=0,89
Холестерин ЛПОНП	0,81(0,66-1,01) Ср.0,84	1,04(0,63-1,46) Ср.0,99	17,8%	Z=0,00, P=1,00
Коморбидность по СД 2 типа				
Общий холестерин	5,3(4,6-6) Ср.5,22	5,7(4,1-6,6) Ср.5,57	6,7%	Z=0,85, P=0,36
Холестерин ЛПВП	1,75(1,48-2,52) Ср.1,93	2,25(1,16-3,05) Ср.2,11	9,3%	Z=0,67, P=0,28
Триглицериды	2,92(2,17-3,64) Ср.2,94	2,68(2,35-4,12) Ср.2,75	-6,5%	Z=0,52, P=0,21
Холестерин ЛПНП	1,44(1,21-2,11) Ср.1,82	2,0(1,36-2,24) Ср.1,91	4,9%	Z=0,74, P=0,32
Холестерин ЛПОНП	0,66(0,6-1,09) Ср.0,93	0,74(0,60-1,54) Ср.0,71	-12,1%	Z=0,94, P=0,57

Никаких существенных сдвигов со стороны показателей липидного обмена при трехмесячном лечении диацереином больных ОА КС, коморбидных как по Ож, так и по СД 2 типа, выявлено не было.

4.3. Влияние диацереина на компонентный состав тела у больных остеоартрозом коленных суставов с коморбидным ожирением и сахарным диабетом 2 типа

Компонентный состав тела определялся методом биоимпедансометрии и включал следующие показатели: жировая масса (кг), общая жидкость (л), общая вода (л), внеклеточная жидкость (л), внутриклеточная жидкость (л), безжировая масса (кг), активная клеточная (мышечная) масса (кг). В таблице 16 представлены результаты корреляционного анализа показателей состава тела и исследуемых клинико-лабораторных и инструментальных параметров у больных ОА КС, коморбидных по Ож и СД 2 типа. Приведены только те значения коэффициента корреляции Спирмана (R), которые достигли статистическо-значимой достоверности.

Таблица 16

Корреляционный анализ зависимости показателей компонентного состава тела с клинико-лабораторными и инструментальными параметрами у больных ОА КС с коморбидным ожирением и СД 2 типа

Параметр	R	P	Параметр	R	P
Жировая масса					
Возраст	-0,49*	0,011	СРБ	0,54*	0,008
Масса тела	0,90*	0,000	Окружность КС	0,56*	0,004
ИМТ	0,86*	0,000	Лестничная проба	-0,49*	0,015
Окружность талии	0,56*	0,003	Болезненность суставной щели КС	0,51*	0,011
Окружность бедер	0,78*	0,000	Периартикулярный индекс	0,50*	0,011
Степень Ож	0,84*	0,000	Мощность параартикулярных мышц колена	-0,60*	0,001
СРПВ по артериям мышечного типа	0,41*	0,049	Толщина синовиальной оболочки (контр.)	0,66*	0,003
Общая жидкость					
Возраст	-0,41*	0,037	СРБ	0,42*	0,049

Продолжение таблицы 16					
Рост	0,68*	0,0001	Окружность КС	0,58*	0,002
Масса тела	0,92*	0,000	Мощность параартикулярных мышц колена	-0,46*	0,019
ИМТ	0,78*	0,000	Толщина хряща	0,67*	0,003
Окружность талии	0,76*	0,000	Толщина синовиальной оболочки (контр.)	0,52*	0,008
Окружность бедер	0,77*	0,000	Инсулин крови	0,37*	0,017
Степень Ож	0,73*	0,000	Индекс НОМА-IR	0,41*	0,01
Общая вода					
Рост	0,46*	0,019	СРБ	0,44*	0,039
Масса тела	0,91*	0,000	Окружность КС	0,69*	0,000
ИМТ	0,85*	0,000	Болезненность суставной щели КС	0,42*	0,041
Окружность талии	0,79*	0,000	Мощность параартикулярных мышц колена	-0,41*	0,038
Окружность бедер	0,81*	0,000	Объем синовиального выпота (УЗИ)	0,42*	0,035
Степень Ож	0,77*	0,000	Толщина синовиальной оболочки (контр.)	0,49*	0,014
Внеклеточная жидкость					
Возраст	-0,39*	0,049	Окружность КС	0,59*	0,002
Рост	0,56*	0,003	Мощность параартикулярных мышц колена	-0,42*	0,032
Масса тела	0,83*	0,000	Толщина хряща	0,67*	0,003
ИМТ	0,75*	0,000	Толщина синовиал. оболочки (контр.)	0,51*	0,009
Окружность талии	0,69*	0,000	Инсулин крови	0,32*	0,03
Окружность бедер	0,68*	0,000	Индекс НОМА-IR	0,34*	0,03
Степень Ож	0,71*	0,000			
Внутриклеточная жидкость					
Рост	0,68*	0,000	СРБ	0,42*	0,047
Масса тела	0,94*	0,000	Окружность КС	0,55*	0,005
ИМТ	0,79*	0,000	Лестничная проба	-0,46*	0,024
Окружность талии	0,75*	0,000	Болезненность суставной щели КС	0,47*	0,022
Окружность бедер	0,77*	0,000	Мощность параартикулярных мышц колена	-0,54*	0,005

Продолжение таблицы 16					
Степень Ож	0,74*	0,000	Толщина хряща	0,63*	0,006
СРПВ по артериям мышечного типа	0,41*	0,049	Толщина синовиальной оболочки (контр.)	0,50*	0,012
Инсулин крови	0,37*	0,017	Индекс НОМА-IR	0,41*	0,01
Безжировая масса					
Рост	0,46*	0,019	СРБ	0,44*	0,039
Масса тела	0,91*	0,000	Окружность КС	0,69*	0,000
ИМТ	0,85*	0,000	Болезненность суставной щели КС	0,43*	0,041
Окружность талии	0,79*	0,000	Мощность параартикулярных мышц колена	-0,41*	0,038
Окружность бедер	0,81*	0,000	Толщина хряща	0,68*	0,002
Степень Ож	0,77*	0,000	Толщина синовиальной оболочки (контр.)	0,50*	0,015
Индекс НОМА-IR	0,35*	0,03	Объем синовиального выпота (УЗИ)	-0,42*	0,035
Инсулин крови	0,33*	0,035			
Активная клеточная масса					
Рост	0,48*	0,013	СРБ	0,46*	0,029
Масса тела	0,93*	0,000	Окружность КС	0,68*	0,000
ИМТ	0,88*	0,000	Болезненность суставной щели КС	0,52*	0,010
Окружность талии	0,74*	0,009	Мощность параартикулярных мышц колена	-0,48*	0,013
Окружность бедер	0,84*	0,000	Периартикулярный индекс	0,42*	0,036
Степень Ож	0,78*	0,000	Толщина хряща	0,63*	0,006
СРПВ по артериям мышечного типа	0,44*	0,025	Толщина синовиальной оболочки (контр.)	0,47*	0,018
Индекс НОМА-IR	0,41*	0,03	Объем синовиального выпота (УЗИ)	-0,42*	0,036
Инсулин крови	0,40*	0,028			

Примечание: знак * - $p < 0,05$

Количество жировой массы имело наиболее высокую прямую корреляционную зависимость с массой тела ($R=0,90$), ИМТ ($R=0,86$), степенью Ож ($R=0,84$), окружностью бедер ($R=0,78$) и окружностью талии

($R=0,56$) и обратную корреляционную связь с мощностью параартикулярных мышц колена ($R=-0,60$). Чем больше в организме содержалось жировой массы в кг, тем выше был уровень СРБ ($R=0,54$), значительнее окружность КС ($R=0,56$) и толще синовиальная оболочка контралатерального коленного сустава ($R=0,66$). Увеличенное количество жировой массы провоцировало большую чувствительность КС при пальпации по показателям периартикулярного индекса ($R=0,50$) и болезненности суставной щели ($R=0,51$). Пациенты с возрастанием количества жира в организме хуже проходили лестничный пролет из 12 стандартных ступенек ($R=-0,49$), у них возрастала жесткость сосудистой стенки в артериях мышечного типа ($R=0,41$). Жировая масса тела имела обратную ассоциацию с возрастом обследуемых пациентов ($R=-0,49$).

Количество общей жидкости и общей воды в организме пациентов напрямую зависело от роста ($R=0,68$ и $R=0,66$), массы тела ($R=0,92$ и $R=0,91$), ИМТ ($R=0,86$ и $R=0,78$), окружности талии ($R=0,76$ и $R=0,79$), окружности бедер ($R=0,77$ и $R=0,81$), степени Ож ($R=0,73$ и $R=0,77$), окружности КС ($R=0,58$ и $R=0,69$), толщины синовиальной оболочке контралатерального коленного сустава ($R=0,52$ и $R=0,49$), уровня СРБ ($R=0,42$ и $R=0,44$). Эти же параметры состава тела имели обратную корреляционную связь с мощностью мышц разгибателей колена ($R=-0,46$ и $R=-0,41$). Кроме того, уровень общей жидкости организма имел противоположную зависимость от возраста больных ($R=-0,41$), а с увеличением количества общей воды возрастала толщина суставного хряща коленного сустава ($R=0,67$), титр инсулина в крови ($R=0,37$) и индекс НОМА-IR ($R=0,41$). Уровень же общей воды увеличивал объем синовиального выпота по УЗИ ($R=0,42$) и болезненность при пальпации суставной щели коленного сустава ($R=0,42$).

Количество внеклеточной (кровь, лимфа) и внутриклеточной жидкости организма возрастало вместе с такими показателями, как масса тела ($R=0,83$ и $R=0,94$), ИМТ ($R=0,75$ и $R=0,79$), окружности талии и бедер ($R=0,69$ и $R=0,75$; $R=0,68$ и $R=0,77$, соответственно), степень Ож ($R=0,71$ и $R=0,74$), что

позволяет оценивать развитие абдоминального Ож у пациентов. Среди клинико-инструментальных параметров ОА КС их окружность, толщина хряща и синовиальной оболочки контралатерального сустава напрямую зависели от содержания в организме внеклеточной и внутриклеточной жидкости (R колебался от 0,50 до 0,67). В то же время зафиксирована обратная корреляционная зависимость уровня жидкости вне- и внутри клеток со способностью работы параартикулярных мышц КС ($R=-0,42$ и $R=-0,54$). Количество внеклеточной жидкости уменьшалось с возрастом больных ($R=-0,39$), но возрастало, также как и внутриклеточной жидкости, у более высоких пациентов ($R=0,68$; $R=0,56$). Как и концентрация инсулина, значения индекса НОМА-IR находились в прямой корреляционной зависимости с вне- и внутриклеточной жидкостью ($R=0,32$ и $R=0,34$; $R=0,37$ и $R=0,41$, соответственно). Внутриклеточная жидкость, кроме того, влияла на болезненность суставной щели ($R=0,47$), титр СРБ ($R=0,42$) и лестничную пробу ($R=-0,46$).

Безжировая масса – это часть массы тела, включающая в себя все, что не является жиром: мышцы, все органы, мозг, нервы, кости и все жидкости, находящиеся в организме. Активная клеточная масса – часть безжировой массы, состоящая из мышц, органов, костей, нервных клеток. Активная клеточная масса является необходимым показателем для оценки основного обмена веществ. Можно сказать, что активная клеточная масса играет роль своеобразного «мотора» - чем больше ее количество, тем выше уровень основного обмена организма. Низкий показатель активной клеточной массы сопровождается невысоким уровнем метаболических процессов.

Обе эти массы имели очень схожие корреляционные зависимости с антропометрическими, клинико-лабораторными и инструментальными показателями у больных ОА КС с коморбидным Ож и СД 2 типа. Так в прямой тесной связи с безжировой и активной клеточной массой находились рост, вес, ИМТ, окружности талии и бедер, степень Ож (R находился в пределах от 0,93 до 0,46). Одинаково реагировали на содержание обеих масс

такие клинические показатели, как окружность КС, чувствительность суставной щели целевого сустава (R от 0,69 до 0,43) и способность мышц разгибателей бедра совершать работу ($R=-0,41$; $R=-0,48$). Ультразвуковые диагностические параметры КС в виде толщины хряща и синовиальной оболочки контралатерального сустава выявили прямую корреляционную связь и с безжировой, и с активной клеточной массой (R от 0,47 до 0,68). Объем синовиального выпота, определяемый по УЗИ, в обратной степени зависел от количества обеих масс ($R=-0,42$). Одинаковую направленность имело соотношение количества безжировой и активной клеточной массы с величиной свободного инсулина в крови и индексом НОМА-IR (R от 0,41 до 0,33). В отличие от безжировой клеточной массы активная клеточная масса дополнительно прямо коррелировала с периартикулярным индексом ($R=0,42$) и СРПВ по артериям мышечного типа ($R=0,44$).

В целом, все исследуемые параметры композиционного состава тела пациентов определенным образом ассоциировались с антропометрическими показателями, указывающими на наличие абдоминального Ож, и клинко-инструментальными проявлениями ОА КС. Так, все они были напрямую корреляционно связаны с окружностью КС, толщиной синовиальной оболочки контралатерального сустава, большинство из них с интенсивностью субъективной боли при пальпации области колена и толщиной хряща. Обратная корреляционная зависимость имела между всеми параметрами состава тела и функциональными возможностями КС в виде мощности параартикулярных мышц коленного сустава, а жировая масса и внутриклеточная жидкость подобным же образом влияли на время прохождения лестничного пролета. Интересным представляется факт увеличения объема синовиального выпота в целевом коленном суставе при нарастании общей воды в организме и, наоборот, его уменьшение при возрастании безжировой и активной клеточной массы, что может свидетельствовать о снижении явлений синовита при стимуляции основного обмена. Все показатели состава тела, кроме жировой массы и общей воды, в

значительной степени определяли уровень свободного инсулина в крови и индекса НОМА-IR. Из всех анализируемых показателей с помощью импедансометра только внеклеточная жидкость не реагировала на титр СРБ. Жесткость сосудов мышечного типа имела свойство возрастать при накоплении в организме жировой массы, внутриклеточной жидкости и активной клеточной массы.

Результаты оценки влияния однокурсового трехмесячного курса диацереина на компонентный состав тела у пациентов с ОА КС, коморбидных по Ож, представлены в таблице 17.

Таблица 17

Динамика композиционного состава тела у больных ОА коленных суставов, коморбидных по ожирению, при приеме диацереина

Показатели	Исходно	Через 3 месяца терапии	Изменение, (%)	Парный тест Уилкоксона
Масса жира, кг	37,1(31,7-48,3) Ср.39,8	36,5(30,5-47,6) Ср.39,1	-1,7%	Z=0,88, P=0,374
Общая жидкость, л	37,7(33,1-39,6) Ср.37,0	38,9(35,3-42,0) Ср.38,8	+4,8%	Z=1,60, P=0,110
Общая вода, л	45,8(42,3-52,5) Ср.47,4	50,7(46,3-55,0) Ср.50,3	+6,1%	Z=1,60, P=0,110
Внеклеточная Жидкость, л	13,1(11,0-13,7) Ср.12,7	13,4(12,5-14,7) Ср.13,5	+6,3%	Z=1,13, P=0,260
Внутриклеточная жидкость, л	24,5(22,3-26,1) Ср.24,3	25,7(22,7-27,7)* Ср.25,3	+4,1%	Z=2,52, P=0,012
Безжировая масса, кг	62,6(57,8-71,7) Ср.64,8	69,3(63,3-75,1) Ср.68,7	+6,0%	Z=1,60, P=0,110
Активная клеточная масса, абс.(кг)	41,1(36,5-46,2) Ср.41,2	45,1(40,4-48,6)* Ср.44,1	+7,0%	Z=2,67, P=0,008
Активная клеточная масса, отн.(%)	40,7(38,5-41,7) Ср.40,3	41,8(39,5-43,1) Ср.41,1	+1,9%	Z=1,07, P=0,286
Безжировая масса, отн. (%)	63,7(59,8-64,7) Ср.62,3	64,5(60,9-67,5) Ср.64,2	+3,0%	Z=1,68, P=0,092
Жировая масса Мышечная масса	0,9(0,8-1,0) Ср.0,94	0,8(0,81,0) Ср.0,88	-6,3%	Z=1,36, P=0,173

Примечание: знаком * обозначены достоверные различия с исходными данными (P<0,05)

У больных ОА КС с Ож масса жира в теле достоверно не изменялась (-1,7%, P=0,37). Оставались неизменными такие параметры, как общая вода (+6,0%, P=0,11), общая жидкость (+4,9%, P=0,11) и внеклеточная жидкость (+6,5%, P=0,26). Содержание внутриклеточной жидкости увеличилось

достоверно на 1,0 л (+4,0%, P=0,01). Безжировая масса тела не изменялась (+6,0%, P=0,11), а активная клеточная (мышечная) масса достоверно возросла на 2,9 кг (+7,0%, P=0,008).

Таким образом, у больных ОА КС с сочетанным Ож трехмесячный курс диацереина не влиял на содержание жировой массы, но приводил к увеличению содержания внутриклеточной жидкости, что проявлялось возрастанием активной клеточной (мышечной) массы.

Результаты оценки влияния диацереина на компонентный состав тела у пациентов с ОА КС с СД 2 типа представлены в таблице 18.

Таблица 18

Динамика компонентного состава тела у больных ОА коленных суставов, коморбидных по СД 2 типа, при приеме диацереина

Показатели	Исходно	Через 3 месяца терапии	Изменение, (%)	Парный тест Уилкоксона
Масса жира, кг	37,2(30,1;47,9) Ср.38,8	34,6(30,7;47,2) Ср.38,5	-0,8%	Z=1,14, P=0,255
Общая жидкость, л	37,8(30,1;48,0) Ср.38,8	34,6(30,7;47,2) Ср.38,5	-0,8%	Z=0,46, P=0,641
Общая вода, л	37,8(34,0;40,6) Ср.37,6	37,9(34,8;42,2) Ср.38,4	+2,1%	Z=0,57, P=0,569
Внеклеточная Жидкость, л	46,3(42,1;53,8) Ср.48,2	49,3(45,1;55,2) Ср.48,8	+1,2%	Z=0,21, P=0,836
Внутриклеточная жидкость, л	24,5(22,8;26,3) Ср.24,6	24,6(22,8;27,8) Ср.25,0	+1,7%	Z=1,94, P=0,07
Безжировая масса, абс. (кг)	63,2(57,2;73,5) Ср.65,8	67,3(61,6;75,3) Ср.67,2	+2,1%	Z=0,36, P=0,717
Активная клеточная масса абс.(кг)	41,7(37,0;46,6) Ср.42,4	43,5(38,8;48,6) Ср.43,1	+1,7%	Z=1,47, P=0,141
Активная клеточная масса отн.(%)	40,1(38,6;43,2) Ср.40,9	40,9(39,9;43,2) Ср.41,0	+0,2%	Z=0,41, P=0,679
Безжировая масса отн. (%)	63,8(60,5;65,0) Ср.63,6	63,3(61,2;67,9) Ср.64,1	+0,8%	Z=0,67, P=0,501
Жировая масса Мышечная масса	0,9(0,8;1,0) Ср.0,90	0,9(0,7;0,9) Ср.0,88	-2,2%	Z=0,72, P=0,469

У больных ОА КС, коморбидных по СД 2 типа, масса жира, общей воды и общей жидкости в ходе терапии диацереином не изменялись. Была выявлена тенденция к возрастанию внутриклеточной жидкости (+1,7%, P=0,07). Активная клеточная (мышечная) масса после применения

диацереина у больных с СД 2 типа также оставалась на изначальном уровне (+1,6%, P=0,14).

В целом, терапия диацереином у больных ОА КС с коморбидным Ож вызывала возрастание содержания внутриклеточной жидкости и соответствующее повышение массы мышечной ткани. Учитывая достоверную корреляционную зависимость внутриклеточной жидкости и активной клеточной массы с концентрацией инсулина, вероятно, изменения состава тела в виде повышения внутриклеточной гидратации при терапии диацереином связаны с повышением уровня инсулина в крови больных.

Итак, трехмесячный курс применения диацереина больными ОА КС, коморбидными по СД 2 типа, не влиял на жировую массу тела и показатели липидного обмена. У больных с ОА в обеих изучаемых группах отмечалось, более выраженное при невысоких исходных значениях, повышение концентрации инсулина в крови, приводящее, вероятно, к повышению внутриклеточной гидратации. У больных с сопутствующим СД 2 типа при этом наблюдалось снижение препрандиальной гликемии, возрастание функциональной способности β -клеток поджелудочной железы и улучшение инсулиночувствительности по метаболическому индексу.

Глава 5

**ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ДИАЦЕРЕИНОМ НА МАРКЕРЫ
СОСУДИСТОГО ПОРАЖЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ
КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ, КОМОРБИДНЫХ ПО ОЖИРЕНИЮ И
САХАРНОМУ ДИАБЕТУ 2 ТИПА**

**5.1. Влияние терапии диацереином на уровень С-реактивного белка в
крови**

В качестве маркеров сосудистого поражения в данном фрагменте исследования рассматривали концентрацию высокочувствительного СРБ (мг/л), СРПВ по артериям мышечного и эластического типа (м/с), уровень в крови конечных продуктов оксид-азота зависимого окисления в виде нитрат-ионов (ммоль/л). Все исследуемые параметры подвергались статистической обработке с использованием коэффициента корреляции Спирмана (R). Они сравнивались с антропометрическими, клинико-лабораторными и инструментальными показателями ОА КС у коморбидных по Ож и СД 2 типа пациентов. Результаты исследования, достигшие статистически значимой достоверности и тенденции к ней, приведены в таблице 19.

Таблица 19

**Корреляционный анализ зависимости СРБ и клинико-
инструментальных показателей у больных ОА коленных суставов,
коморбидных по ожирению и СД 2 типа**

Параметр	R	P	Параметр	R	P
СРБ					
Масса тела	0,57*	0,001	Шаговая проба 30 м	0,50*	0,005
Индекс массы тела	0,58*	0,001	Шаговая проба – лестничный пролет	0,34*	0,032
Окружность бедер	0,44	0,095	Масса жира	0,50*	0,001
Степень Ож	0,62*	0,000	Общая вода	0,45*	0,009
Фрагмент скованность WOMAC	-0,32*	0,048	Внеклеточная жидкость	0,43*	0,000
Окружность контра- латерального КС	0,36	0,086	Внутриклеточная жидкость	0,46*	0,000

Примечание: знаком * обозначены достоверные различия (P<0,05)

Уровень СРБ в крови у больных ОА с сопутствующим Ож и СД 2 типа находился в корреляционной зависимости с массой тела больных ($R=0,57$; $P=0,001$), ИМТ ($R=0,58$; $P=0,001$) и степенью Ож ($R=0,62$; $P=0,0001$), а также имел тенденцию зависимости от окружности бедер. Титр СРБ влиял на клинические параметры ОА КС в виде балльной оценки утренней скованности по индексу WOMAC ($R=-0,32$; $P=0,048$). Выявлена тенденция к увеличению окружности контралатерального коленного сустава с возрастанием количества СРБ в крови ($R=0,36$; $P=0,086$). С более высокой концентрацией СРБ также ассоциировались дольше выполняемые шаговые пробы (30 м по коридору и 12 ступенек стандартного лестничного пролета), увеличение массы жира, общей воды, внеклеточной жидкости и внутриклеточной жидкости в организме (R от 0,34 до 0,50; P от 0,0001 до 0,32).

Уровень СРБ изначально был на 11,6% выше верхней границы нормы у группы пациентов ОА + Ож и на 54,8% выше верхней границы нормы у пациентов группы ОА + СД 2 типа. При проведении трехмесячного курса приема 100 мг в сутки диацереина существенных изменений количества СРБ в крови у пациентов с ОА КС как с сопутствующим Ож, так и с сопутствующим СД 2 типа не обнаружено (таблица 20).

Таблица 20

Динамика СРБ у больных ОА коленных суставов, коморбидных по ожирению и СД 2 типа, при приеме диацереина

Показатель	Референсные значения	Исходно	Через 3 месяца терапии	Изменение (%)	Парный тест Уилкоксона
ОА+коморбидность по Ож					
СРБ, мг/л	0 - 5	3,08(2,29-7,07) [5,58]	5,24(3,45-7,54) [5,36]	-3,9%	Z=0,25 P=0,79
ОА+коморбидность по СД 2 типа					
СРБ, мг/л	0 - 5	6,38(4,09-10,8) [7,74]	7,69(4,65-9,4) [7,89]	+1,9%	Z=0,36 P=0,71

Таким образом, нарастание титра СРБ в крови пациентов с ОА и коморбидной патологией напрямую связано с показателями,

характеризующими Ож, в том числе и по составу тела, и с затруднениями при выполнении двигательной нагрузки на коленные суставы. Прием диацереина в течение трех месяцев не улучшал профиль СРБ ни в одной из исследованных групп.

5.2. Влияние терапии диацереином на жесткость стенки артериальных сосудов и величину артериального давления

Скорость распространения пульсовой волны по артериям мышечного и эластического типа отличалась от референсных значений у 39 человек (61,0%) и 53 человек (82,9%), соответственно, страдающих ОА КС с сопутствующим СД 2 типа. При ОА КС с коморбидным Ож завышенные показатели по СРПВ по артериям мышечного типа зафиксированы у 27 человек (67,5%), по артериям эластического типа – у 37 человек (92,5%).

В группе больных ОА КС, коморбидных по Ож и СД 2 типа, проводилась оценка взаимосвязи жесткости артериальных сосудов по скорости распространения пульсовой волны и исследуемых общеклинических признаков и показателей суставного синдрома, а также параметров углеводного обмена. Результаты, достигшие статистической достоверности, представлены в таблице 21.

СРПВ по артериям мышечного и эластического типа определенно зависела от уровня гликированного гемоглобина ($R=-0,43$) и С-пептида ($R=0,47$), соответственно, то есть от степени компенсации СД 2 типа и способности клеток поджелудочной железы вырабатывать эндогенный инсулин. С более выраженной жесткостью сосудистой стенки артерий эластического типа ассоциировалась более высокая гликемия ($R=0,30$).

Известно, что жесткость сосудистой стенки оказывает существенное влияние на соотношение систолического и диастолического артериального давления. Корреляционный анализ обнаружил прямую зависимость СРПВ по артериям мышечного и эластического типа у больных ОА КС, коморбидных по Ож и СД 2 типа, с систолическим АД ($R=0,36$; $R=0,59$, соответственно), а по артериям эластического типа скорость пульсовой волны увеличивалась по

мере роста и диастолического АД ($R=0,44$). Зависимость с клиническими показателями суставного синдрома была более выражена у СРПВ по артериям эластического, нежели мышечного типа. Достоверные значения коэффициента корреляции Спирмана зафиксированы относительно болевых характеристик (фрагмент боль EQ-5D и оценка ночной боли по ВАШ; $R=0,44$ и $0,31$), периартикулярного индекса ($R=0,37$), мощности мышц разгибателей бедра ($R=-0,31$) и функциональной недостаточности по индексу НАQ ($R=0,33$).

Таблица 21

Корреляционный анализ зависимости жесткости артериальной стенки и клинико-лабораторных параметров у больных ОА с коморбидным ожирением и СД 2 типа

Параметр	R	P	Параметр	R	P
СРПВ по артериям мышечного типа					
HbA1c	-0,43*	0,042	ВАШ ночь	0,33*	0,045
Индекс НАQ	0,36	0,09	САД	0,36*	0,039
СРПВ по артериям эластического типа					
С-пептид	0,47*	0,04	Индекс НАQ	0,33*	0,045
Фрагмент боль EQ-5D	0,44*	0,004	Периартикулярный индекс	0,37*	0,017
Мощность параартикулярных мышц колена	-0,31*	0,04	ВАШ ночь	0,31*	0,048
САД	0,59*	0,0002	Глюкоза в плазме	0,30	0,053
ДАД	0,44*	0,0009			

Примечание: знаком * обозначены достоверные различия ($p<0,05$)

В таблице 22 приведены результаты изучения изменений артериальной жесткости у больных ОА КС, коморбидных по Ож и СД 2 типа, при проведении трехмесячного курса приема диацереина.

У больных ОА с сопутствующим Ож СРПВ по артериям мышечного типа снижалась, начиная с первого месяца, на 19,3% ($p=0,18$), 19,1% ($p=0,31$) и 31,2% ($p=0,017$). СРПВ по артериям эластического типа также достоверно

снижалась только к окончанию третьего месяца наблюдения (-24,0%, $p=0,61$; -25,7%, $p=0,39$; -25,7%, $p=0,017$).

Таблица 22

Изменение жесткости артериальных сосудов у больных ОА коленных суставов с коморбидным ожирением и СД 2 типа при приеме диацереина

Сроки исследования	СРПВ по артериям мышечного типа, м/с	СРПВ по артериям эластического типа, м/с
	Референсные значения 7,24-8,63	Референсные значения 7,03-8,32
ОА КС + Ож		
Исходно	9,87(8,08;12,54) ср.10,03	9,93(9,67;14,69) ср.11,91
1 мес.	7,55(7,05;8,67) ср.8,09	8,52(7,34;10,61) ср. 9,05
2 мес.	8,36 (7,16;8,81) ср.8,11	8,17(7,35;9,49) ср.8,46
3 мес.	7,00(6,14;7,20)* ср.6,90	8,34(7,39;9,68)* ср. 8,83
ОА КС + СД 2 типа		
Исходно	8,23(6,99;9,49) ср.8,60	10,05(9,27;12,75) ср.10,78
1 мес.	8,15(7,63;9,19) ср.8,56	10,25(9,41;13,45) ср.11,10
2 мес.	8,36(7,23;9,35) ср.8,45	9,81(7,63;12,98) ср.10,55
3 мес.	8,57(7,71;9,32) ср.8,57	11,8(8,35;13,45) ср.11,41

Примечание: знаком * обозначены достоверные по сравнению с исходными значениями изменения по критерию Уилкоксона ($p<0,05$)

У пациентов с ОА КС, коморбидных по СД 2 типа, значимых изменений скорости распространения пульсовой волны по артериям мышечного и эластического типа при трехмесячном курсе приема диацереина не отмечалось ($p>0,05$).

Данные об изменении уровней систолического, диастолического и пульсового артериального давления у пациентов с ОА КС с сопутствующим Ож, а также с СД 2 типа при проведении трехмесячного курса приема 100 мг диацереина, представлены в таблице 23.

Средний уровень САД у больных ОА КС с коморбидным Ож составил 157,4 мм рт. ст. Через три месяца приема диацереина средние значения снизились на 9,5% ($p=0,064$) и составили 142,5 мм рт. ст. Подобные изменения произошли и с показателями ДАД. Через 3 месяца терапии, включающей диацереин, величина диастолического давления уменьшилась на 9,7% ($p=0,061$) и достигла 83 мм рт. ст. Пульсовое давление было

изначально повышено до значений 65,5 мм рт. ст. К окончанию мониторинга оно существенно не изменилось (62,5 мм рт. ст.; -4,1%, $p=0,635$).

Таблица 23

Динамика систолического, диастолического и пульсового артериального давления у больных ОА коленных суставов, коморбидных по ожирению и СД 2 типа, при приеме диацереина

Показатель	Референсные значения	Исходно	Через 3 месяца терапии	Изменение (%)	Парный тест Уилкоксона
ОА+коморбидность по Ож					
САД, мм рт. ст.	< 140	155(140-170) [157,4]	140(130-160) [142,5]	-9,5	Z=1,88 P=0,064
ДАД, мм рт. ст.	< 90	94,5(80-100) [91,9]	80(80-90) [83]	-9,7	Z=1,92 P=0,061
Пульсовое АД, мм рт. ст.	35±10	65(55-70) [65,5]	60(55-70) [62,5]	-4,1	Z=0,473 P=0,635
ОА+коморбидность по СД 2 типа					
САД, мм рт. ст.	< 140	142,5(130-160) [148,8]	140(130-160) [143,3]	-3,7	Z=1,008 P=1,31
ДАД, мм рт. ст.	< 90	88(80-90) [87,05]	80(80-90) [83,25]	-4,4	Z=1,68 P=0,09
Пульсовое АД, мм рт. ст.	35±10	55(50-70) [61,8]	60(50-70) [60]	-2,9	Z=0,369 P=0,711

Примечание: знаком * обозначены достоверные по сравнению с исходными значениями изменения по критерию Уилкоксона ($p < 0,05$)

В группе пациентов с ОА КС и коморбидностью как по Ож, так и по СД 2 типа статистически значимых изменений уровней САД, ДАД и пульсового давления в ходе проведения терапии диацереином не зафиксировано.

Таким образом, жесткость артерий у больных ОА КС, коморбидных по СД 2 типа, зависела от уровня компенсации СД по показателям гликированного гемоглобина и препрандиальной гликемии. Ухудшение жесткости сосудистой стенки ассоциировалось с нарастанием клинической симптоматики ОА и возрастанием уровней в большей степени

систолического АД. В ходе трехмесячного курса применения диацереина у больных ОА КС с коморбидным Ож наблюдалось снижение скорости проведения пульсовой волны по артериям как мышечного, так и эластического типа. У больных ОА с сопутствующим СД 2 типа достоверных изменений со стороны жесткости артериальных сосудов и динамики АД не отмечалось.

5.3. Влияние терапии диацереином на содержание нитрат-ионов в плазме и цельной крови

Весь спектр исследуемых антропометрических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей был подвергнут статистической обработке с использованием коэффициента корреляции Спирмана (R). Результаты сведены в таблицы 24 и 25.

Уровень стабильных метаболитов оксида азота в виде нитрат-ионов в плазме крови у больных ОА с сопутствующим Ож и СД 2 типа находился в корреляционной зависимости с такими проявлениями дислипидемии, как содержание ЛПНП (R=0,52) и общего холестерина (R=0,40). Величина NO_3^- в плазме влияла на субъективное восприятие пациентами боли, оцениваемой по ВАШ в покое ночью (R=0,38), на состояние здоровья по индексу EQ-5D (R=-0,31) и находилась в обратной корреляционной зависимости с толщиной синовиальной оболочки контралатерального КС (R=-0,40). С более высоким уровнем оксидативного стресса по нитрат-ионам плазмы также ассоциировалось увеличение жесткости артериальных сосудов эластического типа (R=0,36) и возрастание коэффициента талия/бедр (R=0,31).

Корреляционный анализ зависимости содержания нитрат-ионов в цельной крови (гемолизате) обнаружил схожие тенденции с этим же признаком в плазме по отношению к нарушениям липидного обмена, однако прибавилось четкое соответствие с препрандиальной гликемией (R=0,52). Подобным же образом обнаружена взаимосвязь с коэффициентом талия/бедр (R=0,36) и более прочное соотношение со СРПВ по артериям эластического типа (R=0,49). Величина NO_3^- в цельной крови влияла на

субъективное восприятие пациентами боли, оцениваемой по периартикулярному индексу ($R=0,35$), на состояние здоровья по индексу НАQ ($R=-0,31$). С возрастанием концентрации NO_3^- в гемолизате увеличивалась толщина синовиальной оболочки целевого сустава ($R=0,37$) и толщина хряща контралатерального КС ($R=0,81$), имелась тенденция к усилению хруста в контралатеральном КС ($R=0,37$) и уменьшению толщины синовиальной оболочки в нем ($R=-0,37$).

Таблица 24

Корреляционный анализ зависимости содержания нитрат-ионов в плазме крови с клинико-лабораторными и инструментальными параметрами у коморбидных больных ОА коленных суставов

Параметр	R	P	Параметр	R	P
Нитрат-ионы в плазме крови					
Возраст	0,19	0,29	Хруст в контрал. КС	0,25	0,24
Рост	0,05	0,77	Амплитуда разгибателей целевого КС	-0,01	0,94
Масса	0,05	0,77	Амплитуда разгибателей контрал. КС	-0,12	0,55
ИМТ	0,03	0,86	Амплитуда сгибателей целевого КС	-0,05	0,82
Окружность талии	0,21	0,25	Амплитуда сгибателей контрал. КС	0,29	0,25
Окружность бедер	-0,02	0,90	Окружн. целевого КС	-0,20	0,30
Коэффициент Т/Б	0,31	0,09	Окружн. контрал. КС	-0,10	0,63
Степень Ож	0,06	0,75	Шаговая проба 30 м	-0,05	0,78
Стаж ОА	0,04	0,83	Лестничная проба	-0,02	0,91
Стадия ОА	0,24	0,20	Болезненность суст. щели целевого КС	0,16	0,40
Наличие СД	-0,06	0,73	Болезненность суст. щели контралат. КС	-0,04	0,85
Стаж СД	0,13	0,57	Периартикулярный индекс целевого КС	0,19	0,29
Глюкоза в плазме	0,28	0,14	Периартикулярный индекс контралат. КС	0,26	0,18
НbA1c	0,35	0,13	Мощность параартикулярных мышц целевого КС	-0,08	0,70
С-пептид	0,27	0,25	Мощность параартикулярных мышц контралат. КС	-0,15	0,49

Продолжение таблицы 24					
Инсулин крови	0,22	0,25	ВАШ день	0,38*	0,03
Индекс НОМА-IR	0,18	0,36	ВАШ ночь	0,006	0,97
С-РБ	0,02	0,92	Толщина хряща целевого КС	0,27	0,47
Общий холестерин	0,40	0,09	Толщина хряща контралатеральн. КС	0,54	0,16
ЛПВП	-0,32	0,23	Объем синовиального выпота цел. КС (УЗИ)	0,17	0,37
ЛПНП	0,52*	0,03	Объем синовиального выпота контрал. КС	0,04	0,81
ТГ	0,21	0,42	Толщина СО цел. КС	-0,22	0,26
ЛПОНП	0,37	0,41	Толщина СО контр.КС	-0,40*	0,03
Индекс Лекена	0,15	0,40	САД	0,24	0,18
Womac боль	0,16	0,37	ДАД	0,17	0,34
Womac утрен. сков.	-0,04	0,83	СРПВ по арт. мыш. т.	0,19	0,37
Womac функция	0,03	0,86	СРПВ по арт. эласт. т.	0,36	0,08
Сумм. индекс Womac	0,06	0,74	Жировая масса	0,10	0,61
EQ-5D передвижение	-0,06	0,74	Общая жидкость	0,13	0,49
EQ-5D самообслуж.	-0,23	0,21	Общая вода	0,06	0,72
EQ-5D повседн. акт.	-0,06	0,74	Внеклеточн. жидкость	0,18	0,34
EQ-5D боль	0,30	0,10	Внутриклет. жидкость	0,10	0,60
EQ-5D депрессия	-0,08	0,67	Безжировая масса	0,06	0,72
EQ-5D общий	-0,31	0,09	Акт. клет. масса, кг	0,04	0,83
Индекс HAQ	-0,30	0,10	Акт. клет. масса, %	-0,11	0,56
Утр.скованность (мин)	-0,02	0,90	Безжиров. масса, %	-0,04	0,82
Хруст в цел. КС	0,10	0,59	Жировая масса Активная клеточная масса	0,09	0,63

Примечание: знаком * обозначены достоверные различия ($P < 0,05$)

Таблица 25

**Корреляционный анализ зависимости содержания нитрат-ионов в
цельной крови с клинико-лабораторными и инструментальными
параметрами у коморбидных больных ОА коленных суставов**

Параметр	R	P	Параметр	R	P
Нитрат-ионы в цельной крови					
Возраст	0,09	0,61	Хруст в контрал. КС	0,37	0,06
Рост	0,11	0,56	Амплитуда разги- бателей целевого КС	0,21	0,26
Масса	0,27	0,14	Амплитуда разги- бателей контрал. КС	0,12	0,55
ИМТ	0,25	0,19	Амплитуда сгиба- телей целевого КС	-0,16	0,48
Окружность талии	0,37*	0,04	Амплитуда сгиба- телей контрал. КС	-0,03	0,90

Продолжение таблицы 25					
Окружность бедер	0,09	0,62	Окружн. целевого КС	-0,06	0,74
Коэффициент Т/Б	0,36	0,05	Окружн. контрол. КС	0,08	0,69
Степень Ож	0,25	0,18	Шаговая проба 30 м	-0,12	0,53
Стаж ОА	-0,08	0,66	Лестничная проба	-0,21	0,27
Стадия ОА	-0,004	0,97	Болезненность суст. щели целевого КС	0,31	0,11
Наличие СД	0,20	0,28	Болезненность суст. щели контролат. КС	0,06	0,77
Стаж СД	0,15	0,53	Периартикулярный индекс целевого КС	0,35	0,05
Глюкоза в плазме	0,52*	0,003	Периартикулярный индекс контролат. КС	0,38	0,05
HbA1c	0,32	0,15	Мощность параартикулярных мышц целевого КС	-0,12	0,54
С-пептид	0,12	0,61	Мощность параартикулярных мышц контролат. КС	-0,19	0,36
Инсулин крови	0,19	0,31	ВАШ день	0,05	0,79
Индекс НОМА-IR	0,31	0,11	ВАШ ночь	0,03	0,86
С-РБ	0,12	0,52	Толщина хряща целевого КС	0,54	0,13
Общий холестерин	0,46	0,05	Толщина хряща контролатеральн. КС	0,81*	0,014
ЛПВП	-0,34	0,19	Объем синовиального выпота цел. КС (УЗИ)	0,07	0,70
ЛПНП	0,74*	0,0006	Объем синовиального выпота контрол. КС	0,16	0,42
ТГ	0,09	0,71	Толщина СО цел. КС	0,37*	0,04
ЛПОНП	0,37	0,20	Толщина СО контр.КС	-0,37	0,05
Индекс Лекена	-0,03	0,87	САД	0,28	0,12
Womac боль	-0,05	0,79	ДАД	0,11	0,53
Womac утрен. сков.	-0,24	0,20	СРПВ по арт. мыш. т.	0,20	0,35
Womac функция	-0,09	0,62	СРПВ по арт. эласт. т.	0,49*	0,01
Сумм. индекс Womac	-0,11	0,57	Жировая масса	0,20	0,30
EQ-5D передвижение	-0,24	0,19	Общая жидкость	0,26	0,17
EQ-5D самообслуж.	-0,14	0,47	Общая вода	0,23	0,23
EQ-5D повседн. акт.	-0,24	0,19	Внеклеточн. жидкость	0,30	0,11
EQ-5D боль	0,23	0,21	Внутриклет. жидкость	0,23	0,23
EQ-5D депрессия	0,007	0,97	Безжировая масса	0,23	0,23
EQ-5D общий	-0,25	0,18	Акт. клет. масса, кг	0,20	0,29
Индекс HAQ	-0,31	0,09	Акт. клет. масса, %	-0,15	0,45
Утр.скованность (мин)	-0,09	0,66	Безжиров. масса, %	-0,08	0,69
Хруст в цел. КС	0,15	0,45	Жировая масса Активная клеточная масса	0,11	0,55

Примечание: знаком * обозначены достоверные различия (p<0,05)

Таким образом, корреляционный анализ содержания стабильных метаболитов оксида азота по концентрации нитрат-ионов в плазме и гемолизате крови обнаружил схожие тенденции по влиянию на показатели липидного обмена, антропометрический показатель «коэффициент талия/бедра», клинические проявления ОА КС в виде восприятия боли и оценке своего здоровья по опросникам, жесткость сосудистой стенки артерий эластического типа. Интересным представляется связь количества нитрат-ионов крови с толщиной синовиальной оболочки целевого сустава, оцениваемой как проявления синовита, и противоположное влияние на ее же толщину в контралатеральном суставе, сочетаемое с хрустом в нем и толщиной хряща.

Динамика титров NO_3^- в плазме и цельной крови при проведении трехмесячной терапии 100 мг диацереина пациентам с ОА КС с коморбидным Ож и СД 2 типа представлена в таблице 26 и на рисунке 14. В этом фрагменте исследования, кроме больных ОА с коморбидным Ож и сопутствующим СД 2 типа, принимали участие 26 относительно здоровых лиц в качестве группы контроля, сопоставимые с клиническими группами по основным антропометрическим показателям, и без проявлений суставного синдрома.

У пациентов группы ОА+Ож исходно содержание нитрат-ионов в плазме крови было на 27,7% больше группы контроля ($p=0,008$). Через 3 месяца терапии диацереином показатель снизился на 23,4% ($p=0,0001$) по сравнению с исходными значениями и сравнялся с контрольными цифрами ($0,88 \pm 0,11$ и $0,90 \pm 0,31$ ммоль/л, $p=0,81$). Концентрация нитрат-ионов в цельной крови исходно не отличалась от контрольной группы (-1,6%, $p=0,88$). Через 3 месяца терапии диацереином произошло снижение титра данного параметра и он стал на 25,6% меньше контрольных значений ($p=0,01$), что может свидетельствовать о значимом уменьшении одного из признаков оксидативного стресса.

Таблица 26

Динамика уровня нитрат-ионов в плазме и цельной крови у больных остеоартрозом коленных суставов с ожирением и СД 2 типа при лечении диацереном

Биохимические параметры	Контроль n=26 (0)	ОА КС+Ож n=20		t ₀₋₁ p ₀₋₁	t ₀₋₃ p ₀₋₃	t ₁₋₃ p ₁₋₃	ОА КС+СД 2 типа n=30		t ₀₋₁ p ₀₋₁	t ₀₋₃ p ₀₋₃	t ₁₋₃ p ₁₋₃	T _{ОЖ-СД} P _{ОЖ-СД} (3)
		Исходно (1)	3 месяца (3)				Исходно (1)	3 месяца (3)				
NO ₃ ⁻ в плазме крови, ммоль/л	0,90±0,31	1,15±0,28 [#] +27,7% (0-1)	0,88±0,11* -23,4% (1-3)	-2,75 0,008	0,24 0,81	4,63 ,0001	1,09±0,30 [#] +21,1% (0-1)	0,82±0,14* -24,7% (1-3)	-2,34 0,022	0,99 0,326	3,32 0,004	1,49 0,144
NO ₃ ⁻ в цельной крови, ммоль/л	1,25±0,50	1,23±0,50 -1,6% (0-1)	0,93±0,22* [#] -24,3% (1-3)	0,15 0,880	2,64 0,01	2,51 0,02	1,42±0,51 +13,6% (0-1)	1,07±0,72* -24,6% (1-3)	-1,29 0,200	0,944 0,350	2,594 0,019	-0,61 0,547

Примечание: знаком * обозначены достоверные различия внутри группы до лечения и через три месяца после его начала (уровень достоверности – p<0,05), знаком # - между контролем и группами ОА КС+Ож, ОА КС+СД 2 типа (уровень достоверности p<0,05)

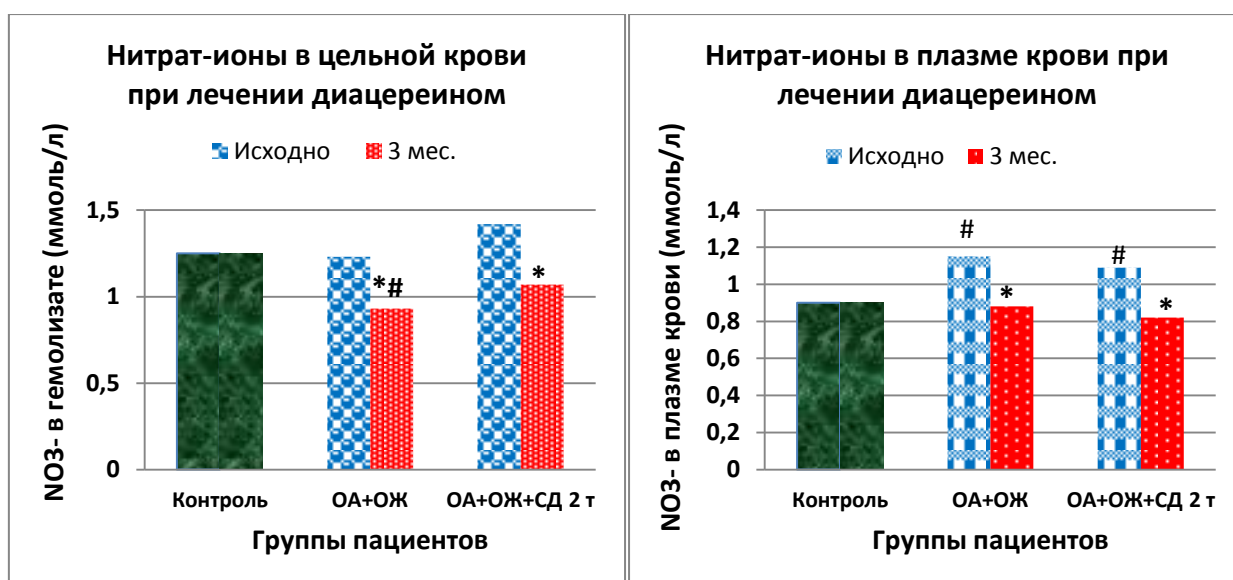


Рис. 14. Динамика уровней нитрат-ионов в цельной крови и плазме при терапии диацереином у больных ОА КС с ожирением и СД 2 типа

Примечание: знаком * обозначены достоверные различия внутри группы исходно и через три месяца лечения, знаком # по сравнению с контролем (уровень достоверности $p < 0,05$)

В группе ОА+СД 2 типа первоначальные значения количества нитрат-ионов в плазме крови на 21,1% ($p=0,02$) были больше группы контроля. К окончанию трехмесячного курса диацереина интенсификация оксид-азота зависимого окисления по NO_3^- в плазме крови снизилась на 24,7% ($p=0,004$) и сравнивалась с контролем ($0,82 \pm 0,14$ и $0,90 \pm 0,31$ ммоль/л, $p=0,326$). Содержание нитрат-ионов в гемолизате крови исходно на 13,6% было выше, чем в контроле ($1,42 \pm 0,51$ и $1,25 \pm 0,50$ ммоль/л), однако данное повышение оказалось статистически не достоверно ($p=0,2$). К окончанию мониторинга показатель снизился на 24,6% ($p=0,019$) и сравнивался с контролем ($1,07 \pm 0,72$ и $1,25 \pm 0,50$ ммоль/л, $p=0,35$).

Таким образом, однокурсовое трехмесячное лечение диацереином пациентов с ОА КС как с коморбидным Ож, так и с СД 2 типа существенно снизило оксид-азота зависимое окисление, анализируемое по стабильным метаболитам в виде титров нитрат-ионов в плазме и цельной крови.

Итак, в ходе трехмесячного курса применения 100 мг диацереина маркеры сосудистого поражения в виде СРБ, титра нитрат-ионов в крови и жесткости сосудистой стенки артерий у больных ОА КС с коморбидным Ож и СД 2 типа претерпевали изменения разной степени выраженности.

Наибольшая позитивная динамика обнаружена в группе ОА + Ож. В ней наблюдалось снижение скорости проведения пульсовой волны по артериям как мышечного, так и эластического типа. У больных ОА с сопутствующим СД 2 типа достоверных изменений со стороны жесткости артериальных сосудов и динамики АД не отмечалось. Выраженных изменений СРБ не обнаружено ни в одной из клинических групп. У пациентов с ОА коленных суставов как с коморбидным ожирением, так и с СД 2 типа однокурсовая трехмесячная терапия диациреином существенно повлияла на снижение показателей оксидативного стресса по количеству стабильных метаболитов оксида азота.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальность ОА коленных во всем мире продолжает нарастать, вероятнее всего, в связи с увеличением распространенности заболевания, характерного для женщин 40-60 лет – поколения послевоенной демографической экспансии «бэби-бума». На увеличение встречаемости ОА КС влияет пандемия ожирения, охватившая многие страны планеты [49].

Растущее признание сопутствующих ожирению метаболических и воспалительных проявлений предполагают переосмысление парадигмы ОА КС. Если раньше ОА КС считался состоянием «износа и слезы», то в настоящее время признано, что ОА КС не существует вне нарушений обмена веществ и воспалительной сферы ожирения [192]. Ожирение, повышая массу тела, активирует механорецепторы на поверхности хондроцитов, которые запускают внутриклеточные сигнальные каскады провоспалительных цитокинов, факторов роста и металлопротеиназ. Цитокины, связанные с жировой тканью, в том числе лептин, адипонектин и резистин, могут влиять на ход хрящевой дегенерации как самостоятельно, так и через индукцию местных провоспалительных агентов. Кроме того, не все типы ожирения одинаково эквивалентны в плане развития ОА КС. Индукция ОА КС, по-видимому, тесно связана с параллельным ожирением неупорядоченностью метаболизма глюкозы и нарушениями липидного обмена.

Учитывая важность нарушений метаболизма глюкозы для энергообеспечения пластических процессов в хондроцитах, повышение внутриклеточного содержания глюкозы может быть важным направлением потенциальных терапевтических стратегий. При этом можно учитывать факт наличия снижения концентрации глюкозы в синовиальной жидкости у больных ОА КС.

Теоретически, возможными путями решения данной проблемы могут быть следующие вмешательства:

1. Дополнительное введение инсулина (разработана методика внутрисуставного введения инсулина при ОА КС);
2. Насыщение суставных тканей экзогенной глюкозой (данный принцип лежит в основе применения пролотерапии при ОА КС [122, 144];
3. Стимуляция инсулинообразования собственными β -клетками;
4. Введение рекомбинантного инсулиноподобного фактора роста или аутологичного препарата в составе обогащенной тромбоцитами плазмы.

При планировании данного исследования была выдвинута гипотеза о дополнительных метаболических эффектах антиревматического препарата диацереина, постулируемого в качестве средства, подавляющего продукцию ИЛ-1 [34, 45]. Последний, как известно, предлагается наравне с ФНО-альфа, в качестве основных провоспалительных агентов при ОА КС.

Первым этапом исследования был анализ корреляционной зависимости клинических показателей и ряда параметров, отражающих нарушения углеводного и липидного обмена, ультразвуковых характеристик суставного поражения и маркеров сосудистого поражения у 104 больных ОА КС, коморбидных по ожирению и СД 2 типа.

Второй этап исследования включал оценку эффективности, безопасности и влияния трехмесячного курса приема 100 мг в сутки диацереина на суставной статус, углеводный и липидный обмен, компонентный состав тела, а также маркеры сосудистого поражения у 53 больных ОА КС, из которых у 21 человека была отмечена коморбидность по Ож (группа сравнения) и у 32 – коморбидность по ожирению и СД 2 типа (основная группа).

В ходе исследования выяснено, что применение диацереина у больных ОА КС, коморбидных по Ож и СД 2 типа, оказывает нарастающее к окончанию третьего месяца снижение выраженности дневной и ночной суставной боли по ВАШ и индексу WOMAC, пальпаторной болезненности области целевого коленного сустава. В отличие от больных ОА,

коморбидных по Ож, у пациентов с СД 2 типа достоверное снижение боли по индексу WOMAC наблюдалось в каждый последующий месяц по отношению к предыдущему (второй к первому – $Z=2,21$, $P=0,03$; третий ко второму – $Z=2,92$, $P=0,003$). Рельеф боли и периартикулярного индекса у больных с сопутствующим СД 2 типа был более благоприятен, чем у лиц с ожирением.

При приеме диацереина в течение трех месяцев больные ОА КС, коморбидные по Ож, не ощутили заметного снижения продолжительности утренней скованности, тогда как у пациентов с сопутствующим СД 2 типа утренняя скованность достоверно укорачивалась, постепенно снижаясь к окончанию второго и третьего месяцев наблюдения. Прием диацереина обеспечил у больных ОА к завершению 3-х месячного курса достоверное увеличение объема движений в коленном суставе и увеличение работоспособности мышц бедра, улучшение времени ходьбы по лестнице и ровной поверхности, снижение функциональной несостоятельности по индексам Лекена и WOMAC. Изменения функциональных параметров были сравнимы у больных ОА КС с сопутствующим Ож и СД 2 типа. Качество жизни по опроснику EQ-5D улучшалось у больных ОА КС, коморбидных по СД 2 типа, после трех месяцев приема диацереина по всем анализируемым шкалам. У больных ОА КС с сопутствующим Ож не наблюдалось достоверных изменений по шкалам «передвижение» и «боль и дискомфорт». Качество жизни, измеряемое по индексам HAQ и WOMAC, у больных ОА КС прогрессивно достоверно улучшалось от окончания первого месяца к завершению лечения совершенно одинаково у больных и Ож и СД 2 типа.

В таблице 27 представлены суммарные клинические итоги применения диацереина у больных ОА КС по 14 исследуемым параметрам суставного синдрома. В анализ включены абсолютные (средние) значения и рельеф (процент лиц с изменением показателя более чем на 50%). Учитывали срок наступления достоверного позитивного изменения изучаемого параметра и, дополнительно, нарастание эффекта в период проводимого исследования от 1-го до 3-х месяцев терапии.

Таблица 27

**Суммарные клинические итоги применения диацереина у больных ОА
коленных суставов, коморбидных по ожирению и СД 2 типа**

Группы ОА КС с коморбид- ностью	Абсолютные значения		Рельеф показателя	
	Начало эффекта (мес.)	Нарастание эффекта от 1 к 3 мес. (+/-)	Начало эффекта (мес.)	Нарастание эффекта от 1 к 3 мес. (+/-)
ВАШ день				
Ож	1	+	-	-
СД 2 типа	1	+	2	+
ВАШ ночь				
Ож	2	+	2	+
СД 2 типа	1	-	1	-
WOMAC – боль				
Ож	1	+	-	-
СД 2 типа	1	+	-	-
Болезненность суставной щели коленного сустава				
Ож	1	-	1	-
СД 2 типа	1	-	1	+
Периартикулярная болезненность				
Ож	2	-	1	+
СД 2 типа	1	+	1	+
Утренняя скованность (мин.)				
Ож	-	-	3	-
СД 2 типа	2	+	1	+
WOMAC – скованность				
Ож	1	-	2	-
СД 2 типа	2	+	3	-
Амплитуда подвижности КС				
Ож	3	+	-	-
СД 2 типа	3	+	-	-
Мощность мышц разгибателей колена				
Ож	3	-	2	-
СД 2 типа	2	+	1	+
Шаговая проба (30 м)				
Ож	1	-	-	-
СД 2 типа	2	+	-	-
Шаговая проба (лестничный пролет)				
Ож	1	-	-	-
СД 2 типа	1	+	-	-
Индекс Лекена				
Ож	1	+	3	-

Продолжение таблицы 27				
СД 2 типа	1	+	3	-
WOMAC функция				
Ож	1	+	-	-
СД 2 типа	1	+	3	-
Индекс НАQ				
Ож	1	+	3	-
СД 2 типа	1	+	3	-

Как следует из представленных в таблице данных, из 14 параметров у больных с СД 2 типа превосходство перед группой больных с Ож отмечено по 10 параметрам. То есть, хотя достоверной статистической разницы между достигаемыми значениями изучаемых клинических параметров у больных обеих анализируемых групп не выявлено, для пациентов с ОА КС, коморбидных по СД 2 типа, было характерно более раннее (на 1 месяц) достижение улучшения по 4 параметрам, и рельефа – по 5 параметрам.

Полученные данные позволили сделать заключение о целесообразности назначения диацереина больным ОА КС с нарушениями углеводного обмена.

У больных Ож, метаболическим синдромом и СД наблюдается уменьшение содержания инсулина в крови и снижение чувствительности к нему тканей – инсулинорезистентность [30].

Гомеостаз хрящевой ткани включает в себя динамическое равновесие между многочисленными сигналами, которые модулируют функции хондроцитов. Воздействие на хондроциты высокой концентрации внеклеточной глюкозы, как это происходит в естественных условиях у больных сахарным диабетом, способствует активации в хондроцитах катаболической программы. Это может способствовать деградации хрящевой ткани, способствуя развитию или прогрессированию ОА [186]. Правда, диабетическая нейропатия нижних конечностей может постепенно подавлять способность пациентом с ОА чувствовать артрозную боль, несмотря на ускоренную дегенерацию хрящевой ткани. Более того, существует гипотеза, что обусловленная высокими концентрациями внеклеточной глюкозы «боль-

ингибирующая» нейропатия, приводящая к снижению болевой чувствительности, может развиваться у больных с нарушением метаболизма глюкозы задолго до установления диагноза СД [123].

Проведенные исследования установили, что под воздействием диацереина в крови у больных ОА КС с коморбидным СД 2 типа возрастает концентрация инсулина, сопровождаемая снижением препрандиальной гликемии и улучшением функциональной способности β -клеток, улучшается метаболический индекс как косвенная модель инсулинорезистентности. Однако по индексам HOMA-IR и Caro инсулинорезистентность достоверно не снижается. У пациентов группы сравнения (коморбидность только по Ож) прием диацереина на протяжении трех месяцев не повлиял на уровень гликемии и инсулинорезистентность. При этом было отмечено достоверное повышение концентрации иммунореактивного инсулина в сыворотке крови. Известно, что глюкоза проникает через клеточную мембрану только с помощью белка-переносчика: GLUT1 в инсулиннечувствительных тканях и GLUT4 в инсулинчувствительных. Выраженность экспрессии GLUT4 на мембране определяется содержанием инсулина в крови, и если в состоянии покоя на мембране экспрессировано менее 10% этого переносчика, при действии инсулина в высокой концентрации экспрессия GLUT4 возрастает в 7–10 раз. Хотя ранее суставной хрящ относили к инсулиннечувствительным тканям, недавно были опубликованы данные о способности инсулина увеличивать прохождение глюкозы в хондроциты путем воздействия на высокоафинные инсулиновые рецепторы [136]. Учитывая, что в условиях анаэробного гликолиза глюкоза является единственным энергетическим субстратом в хондроцитах, понимание механизмов, которые регулируют экспрессию и функцию инсулиновых рецепторов, теоретически, может раскрыть новые цели для развития инновационной терапии ОА.

Вполне естественным представляется то, что возросшая концентрация инсулина приведет к увеличению клеточного потребления глюкозы и улучшению энергетического обеспечения. Далее в процессе анаэробного

гликолиза внутримышечные запасы гликогена и глюкозы расщепляются ферментативным путем до молочной кислоты: $C_6H_{12}O_6 + 2ADP + 2H_3PO_4 = 2C_3H_6O_3 + 2ATP + 2H_2O$. При этом из одной молекулы глюкозы образуется две молекулы воды.

Возросшая внутриклеточная гидратация, особенно в условиях имеющегося энергетического дефицита у больных с Ож и СД 2 типа, теоретически, может отражать улучшение энергообеспечения синтетических процессов. Возможно, что под воздействием диацереина будет происходить повышение гидратации соединительной ткани, отражением чего, в принципе, могло бы стать снижение жесткости (повышение эластичности) стенки артериальных сосудов.

Действительно, как оказалось, содержание внутриклеточной жидкости у больных ОА, коморбидных по Ож и СД 2 типа, находится в достоверной корреляционной зависимости с толщиной хряща, толщиной синовиальной оболочки и жесткостью артериальной стенки, а также с концентрацией инсулина в крови и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR.

Повышение внутриклеточной гидратации в ходе терапии диацереином приводило у больных ОА КС с коморбидностью к вполне естественному возрастанию активной клеточной массы и к снижению скорости распространения пульсовой волны. Почему же снижение жесткости артериальных сосудов было обнаружено только у больных Ож, а не у пациентов с СД 2 типа? Возможно, разворачиванию данного действия диацереина у больных ОА КС, коморбидных по СД 2 типа, препятствовала инсулинорезистентность, не корригируемая достигаемым повышением концентрации инсулина. По-видимому, для достижения снижения скорости распространения пульсовой волны у больных СД 2 типа требуется более длительный период приема диацереина.

Существует все больше доказательств того, что ОА КС это не просто болезнь, связанная со старением или механическим напряжением в суставах, а «нарушение обмена веществ», в котором различные взаимосвязанные

нарушения метаболизма липидов и гуморальных медиаторов способствуют возникновению и прогрессированию патологического процесса. Действительно, ОА КС был связан не только с Ож, но и с другими сердечно-сосудистыми факторами риска, а именно, сахарным диабетом, дислипидемией, артериальной гипертензией и резистентностью к инсулину [208].

В связи с этим следующим этапом исследования было изучение влияния терапии диациреином на предикторы сосудистого поражения у больных ОА КС, коморбидных по Ож и СД 2 типа.

Корреляционный анализ позволил выявить ряд интересных закономерностей. Так, концентрация СРБ в крови находилась в корреляционной зависимости с массой тела. С более высокой концентрацией СРБ также ассоциировались дольше выполняемые шаговые пробы (30 м по коридору и 12 ступенек стандартного лестничного пролета), увеличение массы жира, общей воды, внеклеточной жидкости и внутриклеточной жидкости в организме. Таким образом, нарастание титра СРБ в крови пациентов с ОА и коморбидной патологией напрямую связано с показателями, характеризующими Ож, в том числе и по составу тела, и с затруднениями при выполнении двигательной нагрузки на коленные суставы. Жесткость артерий у больных ОА КС, коморбидных по СД 2 типа, коррелировала с уровнем компенсации СД по показателям гликированного гемоглобина и препрандиальной гликемии. Ухудшение жесткости сосудистой стенки ассоциировалось с нарастанием клинической симптоматики ОА и возрастанием уровней в большей степени систолического АД. Корреляционный анализ содержания стабильных метаболитов оксида азота по титрам нитрат-ионов в плазме и гемолизате крови обнаружил схожие тенденции по влиянию на показатели липидного обмена, антропометрический показатель «коэффициент талия/бедра», клинические проявления ОА КС в виде восприятия боли и оценки своего здоровья по опросникам, жесткость сосудистой стенки артерий

эластического типа. Интересным представляется связь нитрат-ионов крови с толщиной синовиальной оболочки целевого сустава, расцениваемой как проявления синовита, и противоположное влияние на ее же толщину в контралатеральном суставе, сочетаемое с хрустом в нем и толщиной хряща.

В ходе трехмесячного курса применения 100 мг диацереина маркеры сосудистого поражения в виде СРБ, титра нитрат-ионов в крови и жесткости сосудистой стенки артерий у больных ОА КС с коморбидным Ож и СД 2 типа претерпевали изменения разной степени выраженности. Наибольшая позитивная динамика обнаружена в группе ОА с Ож. В ней наблюдалось снижение скорости проведения пульсовой волны по артериям как мышечного, так и эластического типа. У больных ОА с сопутствующим СД 2 типа достоверных изменений со стороны жесткости артериальных сосудов не отмечалось. Выраженных изменений СРБ не обнаружено ни в одной из клинических групп. У пациентов с ОА КС как с коморбидным Ож, так и с СД 2 типа однокурсовая трехмесячная терапия диацереином существенно повлияла на снижение показателей оксидативного стресса по количеству стабильных метаболитов оксида азота в периферической крови.

Таким образом, выполнение данного исследования показало, что диацереин у больных ОА КС с коморбидным Ож и СД 2 типа обладает не только выраженным позитивным эффектом на суставной статус, но и способен оказывать ряд положительных метаболических свойств без негативного влияния на течение основного заболевания. Перед будущими исследователями открываются новые перспективы изучения более длительного, чем трехмесячный курс, приема диацереина при ОА КС с коморбидным Ож и СД 2 типа. Интересным представляется оценка результативности повторных курсов терапии диацереином у коморбидных пациентов с ОА.

ВЫВОДЫ

1. У больных ОА КС как с сопутствующим ожирением, так и СД 2 типа применение 100 мг диацереина в течение трех месяцев приводит к достоверному снижению боли по ВАШ и улучшению функциональной несостоятельности по индексу WOMAC до значений, не наблюдаемых через 1 и 2 месяца приема препарата. Достигнутое в ходе терапии улучшение качества жизни и объективных параметров суставного синдрома у пациентов с ОА при коморбидном ожирении и СД 2 типа сравнимо.
2. Применение диацереина у лиц с коморбидным ожирением не оказывает существенного влияния на углеводный и липидный обмен, при СД 2 типа наблюдается достоверное снижение препрандиальной гликемии, увеличение концентрации С-пептида, улучшение метаболического индекса и функциональной способности β -клеток.
3. При лечении диацереином у больных ОА с ожирением отмечено достоверное нарастание внутриклеточной гидратации и увеличение активной клеточной массы тела, при ОА и коморбидном СД 2 типа выявлена тенденция к увеличению внутриклеточной жидкости.
4. Повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка у больных ОА с ожирением и СД 2 типа значимо корреляционно связан с абсолютной массой жира в организме и показателями, связанными с ожирением в виде степени ожирения, времени ходьбы и не изменяется при терапии диацереином.
5. Жесткость сосудистой стенки артерий мышечного типа превышает референсные значения у 61,0% больных ОА с СД 2 типа и у 67,5% больных ОА с ожирением, артерий эластического типа – у 82,9% пациентов с ОА и СД 2 типа и у 92,5% больных ОА с ожирением. После лечения диацереином скорость распространения пульсовой волны по артериям мышечного и эластического типа у пациентов с ОА и ожирением достоверно снижается, при коморбидном СД 2 типа не изменяется.

6. Титры нитрат-ионов в плазме крови у больных ОА с ожирением и СД 2 типа достоверно увеличены по сравнению со здоровыми лицами и полностью нормализуются к окончанию курса лечения диацереином.
7. Терапия 100 мг диацереина в течение трех месяцев характеризуется хорошей переносимостью. Основными нежелательными явлениями были послабление стула и дискомфорт в животе, которые наблюдались у 6 человек (11,3%) в течение первых 7-14 дней приема препарата.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диацереин может использоваться для снижения болевых характеристик и улучшения функционального состояния суставов у больных ОА в сочетании с СД 2 типа. Эффективность лечения сопоставима с применением диацереина у больных ОА с сопутствующим ожирением. Для достижения развернутого клинического эффекта у пациентов с ОА, коморбидных как по ожирению, так и по СД 2 типа, требуется как минимум трехмесячный курс лечения диацереином в дозе 100 мг в сутки.
2. Диацереин у больных ОА с сопутствующим СД 2 типа может применяться в составе комплексной терапии для достижения более глубокой компенсации гипергликемии.
3. Оценка жесткости сосудистой стенки артериальных сосудов и исследование плазменной концентрации нитрат-ионов могут быть применены в качестве средств дополнительного объективного контроля эффективности терапии диацереином больных ОА, коморбидных по ожирению и СД 2 типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, Л.И. Перспективные направления терапии остеоартроза [Текст] / Л.И. Алексеева, Е.М. Зайцева // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 3. – С. 247-249.
2. Алексеева, Л.И. Препараты замедленного действия в лечении остеоартроза [Текст] / Л.И. Алексеева // РМЖ. – 2012. – № 7. – С. 389–393.
3. Алексеева, Л.И. Результаты многоцентрового годичного исследования препарата Дьюралан [Текст] / Л.И. Алексеева, Е.П. Шарапова // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 1. – С. 50-57.
4. Алексеева, Л.И. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом коленных суставов в реальной клинической практике [Текст] / Л.И. Алексеева // Лечащий врач. – 2015. – № 1. – С. 64-69.
5. Алексеева, Л.И. Стратегии лечения остеоартроза с позиций этиопатогенеза и доказательной медицины. Обзор международных и российских исследований [Текст] / Л.И. Алексеева // Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. – 2014. – Вып. 2, № 26. – С. 25-26.
6. Амирджанова, В.Н. Валидация русской версии общего опросника EuroQol - 5D (EQ-5D) [Текст] / В.Н. Амирджанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2007. – Т. 45, № 3. – С. 69-76.
7. Амирджанова, В.Н. Шкалы боли и НАQ в оценке пациента с ревматоидным артритом [Текст] / В.Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 2. – С. 60-65.
8. Бадюкин, В.В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза [Текст] / В.В. Бадюкин // Consilium Medicum. – 2009. – Т.11, № 9. – С.91-95.
9. Балабанова, Р.М. Артродарин – новый препарат патогенетической терапии остеоартроза [Текст] / Р.М. Балабанова, А.К. Каптаева // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 2. – С. 49-53.

10. Балабанова, Р.М. Ингибиция интерлейкина 1 – новый подход к лечению остеоартроза [Текст] / Р.М. Балабанова, Л.И. Алексеева // Медицинский совет. – 2010. – № 7-8. – С. 40-41.
11. Балабанова, Р.М. Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания [Текст] / Р.М. Балабанова // Современная ревматология. – 2013. – № 2. – С. 95-98.
12. Беленький, А.Г. Гиалуронат (Остенил) в лечении коксартроза [Текст] / А.Г. Беленький // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 2. – С. 76.
13. Беневоленская, Л.И. Диагностические критерии остеоартроза [Текст] / Л.И. Беневоленская, Л.И. Алексеева // Современные проблемы ревматологии: тез. докл. 1-го съезда ревматологов России. – Оренбург, 1993. – С.191-192.
14. Березняков, И.Г. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности [Текст] / И.Г. Березняков, И.В. Корж // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 78-81.
15. Боли в нижней части спины при остеохондрозе позвоночника: опыт применения хондропротективного препарата [Текст] / Н.А. Шостак [и др.] // Терапевт. арх. – 2003. – № 8. – С. 67–69.
16. Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине [Текст] / А.И. Мартынов [и др.] // Лечащий врач. – 2015. – № 4. – С. 39-44.
17. Влияние уровня физической активности на маркеры атеросклероза у пациентов с остеоартрозом коленных суставов в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Текст] / С.М. Носков [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8-1. – С. 122-126.
18. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике [Текст] / Г.Е. Ройтберг [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т.10, № 3. – С.264-274.

19. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М.: УП ПРИНТ, 2015. – 168 с.
20. Денисов, Л.Н. Ожирение и остеоартроз [Текст] / Л.Н. Денисов, В.А. Насонова // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 3. – С. 48–51.
21. Динамическая гравиметрическая проба в оценке функции коленных суставов у ревматологических больных [Текст] / И.Г. Красивина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2001. – № 3. – С. 58.
22. Дорсопатии – подходы к диагностике и лечению [Текст] / Н.А. Шостак [и др.] // Трудный пациент. – 2011. – Т.8, № 11. – С. 22–25.
23. Зонова, Е.В. Глюкозамин и хондроитина сульфат в терапии остеоартроза [Текст] / Е.В. Зонова // Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. – 2013. – Вып. 2, № 52. – С. 36-42.
24. Каратеев, А.Е. Достоинства и недостатки диацереина [Текст] / А.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2014. – Т.8, № 4. – С. 90-95.
25. Каратеев, А.Е. Фармакотерапия остеоартроза: оценка соотношения пользы и риска [Текст] / А.Е. Каратеев // Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. – 2014. – Вып.2, №26. – С. 22-24.
26. Каратеев, А.Е. Фармакотерапия остеоартроза: эффективность и безопасность [Текст] / А.Е. Каратеев // Поликлиника. – 2010. – № 5. – С. 74-79.
27. Каратеев, Д.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты в терапии остеоартроза [Текст] / А.Е. Каратеев // РМЖ. – 1997. – № 15. – С.2.
28. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии [Текст] / В.И. Мазуров [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 4. – С. 28-34.
29. Карпищенко, А.И. Медицинские лабораторные технологии [Текст] / А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 1999. – 656 с.

30. Клиническое значение инсулинорезистентности при нормогликемии натощак [Текст] / Н.В. Перова [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 8. – С. 49-53.
31. Красивина, И.Г. Особенности гонартроза у больных ожирением и сахарным диабетом [Текст] / И.Г. Красивина // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 113–123.
32. Лесняк, О.М. Ремоделирование костной ткани при остеопорозе. Роль и значение микроэлементов, витаминов и гормонов [Текст] / О.М. Лесняк // Практикующий врач сегодня. – 2011. – № 2. – С. 60-62.
33. Леушина, Е.А. Применение диацереина при остеоартрозе суставов кистей [Текст] / Е.А. Леушина, О.В. Симонова // Лечебное дело. – 2013. – № 1. – С. 62- 65.
34. Лиля, А.М. Диацереин в терапии остеоартрита коленных суставов: результаты сравнительного исследования [Текст] / А.М. Лиля, Л.В. Мартынова, В.А. Лиля // РМЖ. – 2016. – № 2. – С. 70-77.
35. Лучихина, Л.В. Диацереин при остеоартрозе: открытое сравнительное исследование [Текст] / Л.В. Лучихина, Д.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2016. – Т.10, №1. – С.21-25.
36. Майоров, А.Ю. Методы количественной оценки инсулино-резистентности [Текст] / А.Ю. Майоров, К.А. Урбанова, Г.Р. Галстян // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 2. – С. 19-23.
37. Майоров, А.Ю. Современные представления о методах оценки инсулинорезистентности [Текст] / А.Ю. Майоров, К.А. Урбанова, Г.Р. Галстян // Вестник репродуктивного здоровья. – 2008. – № 3-4. – С.8-12.
38. Милягин, В.А. Современные методы определения жесткости сосудов [Текст] / В.А. Милягин, В.Б. Комиссаров // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т.16, № 2. – С.134-143.
39. Михлина, Н.М. Применение препаратов гиалуроновой кислоты у пациентов с остеоартрозом коленного сустава [Текст] / Н.М. Михлина, В.А. Сулимов, И.В. Меньшикова // Врач. – 2010. – № 5. – С. 61-64.

40. Мясоутова, Л.И. Применение артрокера в лечении гонартроза [Текст] / Л.И. Мясоутова, С.А. Лапшина, А.Г. Васильев // Сборник тезисов II Всероссийского конгресса ревматологов. – Ярославль, 2011. – С. 51.
41. Назарова, О.А. Оценка эластических свойств сосудов в клинике внутренних болезней [Текст] / О.А. Назарова, О.М. Масленникова, Ф.Ю. Фомин. – Иваново, 2007. – 96 с.
42. Насонов, Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации [Текст] / Е.Л. Насонов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
43. Насонова, В.А. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики [Текст] / В.А. Насонова, О.М. Фоломеева, Ш.Ф. Эрдес // Терапевт. арх. – 2009. – № 6. – С. 5-9.
44. Наумов, А.В. Ведение больных остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации [Текст] / А.В. Наумов, Л.И. Алексеева, А.Л. Верткин. – М., 2015. – 36 с.
45. Наумов, А.В. Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач [Текст] / А.В. Наумов, Н.О. Ховасова // РМЖ. – 2016. – № 3. – С. 197-202.
46. Наумов, А.В. Эффективность и безопасность диацереина в терапии хронической боли при остеоартрите у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью и противопоказаниями к НПВП [Текст] / А.В. Наумов // Поликлиника. – 2015. – № 4. – С. 1-6.
47. Никитина, Н.М. Определение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом [Текст] / Н.М. Никитина, А.П. Ребров // Терапевт. арх. – 2009. – № 6. – С. 29–33.
48. Николаева, И.П. Неинвазивный биоэлектрический импедансный метод для оценки структуры организма в процедурах коррекции фигуры. Каталог производителей и поставщиков [Текст] / И.П. Николаева, Н.Ю. Волков, Т.П. Полийчук. – СПб.: Диамант, 2013. – С. 36-38.

49. Новые возможности в терапии остеоартроза [Текст] / Л.И. Алексеева [и др.] // Справочник поликлинического врача. – 2015. – № 8. – С. 24-27.
50. Носков, С.М. Консервативное лечение остеоартроза: руководство [Текст] / С.М. Носков. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2012. – 205 с.
51. Носков, С.М. Ревматология. Актуальная терапия [Текст] / С.М. Носков. – Ростов н/Д.: Феникс, 2007. – 576 с.
52. О желудочно-кишечных кровотечениях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами [Текст] / Н.А. Шостак [и др.] // Терапевт. арх. – 2000. – №5. – С. 60-61.
53. Олюнин, Ю.А. Современные принципы оценки и медикаментозной коррекции суставного синдрома при ревматических заболеваниях [Текст] / Ю.А. Олюнин // РМЖ. – 2005. – Т.13, № 27. – С. 1885-1888.
54. Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф [Текст] / О.И. Мендель [и др.] // РМЖ. – 2007. – Т.15, № 23. – С. 1-5.
55. Ребров, А.П. Повреждение эндотелия и жесткость сосудистой стенки у больных псориатическим артритом [Текст] / А.П. Ребров, И.З. Гайдукова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – № 5. – С. 544–548.
56. Ригидность артерий – интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом [Текст] / Д.С. Новикова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 5. – С. 38–48.
57. Рогоза, А.Н. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертонией [Текст] / А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова, Н.М. Чихладзе. – М.: ООО Издательский дом «Атмосфера», 2008. – 71 с.
58. Ройтберг, Г.Е. Метаболический синдром [Текст] / Г.Е. Ройтберг. – М.: МЕД – пресс – информ, 2007. – 224 с.
59. Романова, И.А. Клинико-диагностическое значение эндотелиальной дисфункции и ее медикаментозная коррекция у больных остеоартрозом: дис. канд. мед. наук [Текст] / И.А. Романова. – Саратов, 2003. – 129 с.
60. Самородская, И.В. Новая парадигма ожирения [Текст] / И.В. Самородская // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т.60, №5. – С.43-48.

61. Слесарев, В.И. Химия: Основы химии живого [Текст] / В.И. Слесарев. – СПб.: Химиздат, 2005. – 784 с.
62. Солдатенко, И.В. Эффективность контроля коморбидной с остеоартрозом артериальной гипертензии у пациентов с разными типами ортостатических реакций систолического артериального давления [Текст] / И.В. Солдатенко, Н.И. Яблчанский // Украинский терапевтический журнал. – 2010. – № 2. – С. 45-50.
63. Стребкова, Е.А. Остеоартроз и метаболический синдром [Текст] / Е.А. Стребкова, Л.И. Алексеева // Фарматека. – 2015. – № 17. – С. 15-19.
64. Супрун, Э.В. Коморбидность при остеоартрозе у пожилых пациентов: выбор тактики лечения [Текст] / Э.В. Супрун // Рациональная фармакотерапия. – 2013. – Т.3, № 28. – С. 47–52.
65. Удовика, М.И. Диацереин как препарат выбора в терапии остеоартроза коленных суставов со вторичным рецидивирующим синовитом [Текст] / М.И. Удовика // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т.53, № 6. – С. 614-618.
66. Физическая и коллоидная химия [Текст] / А.П. Беляев [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 704 с.
67. Фоломеева, О.М. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США [Текст] / О.М. Фоломеева, Е.А. Галушко, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 4. – С. 4-13.
68. Хитров, Н.А. Остеоартроз и остеоартрит – патоморфоз названия и прогресс знаний о болезни [Текст] / Н.А. Хитров // РМЖ. – 2011. – Т.19, № 25. – С. 1525-1530.
69. Хитров, Н.А. Структура заболеваемости остеоартрозом и проблема наличия сопутствующих заболеваний [Текст] / Н.А. Хитров // Терапевт. арх. – 2005. – № 12. – С. 59-64.
70. Хрящ [Текст] / В.Н. Павлова [и др.]. – М.: Медицина, 1988. – 320 с.

- 71.Цома, В.В. Возможности медикаментозной коррекции жесткости сосудов при дислипидемии [Текст] / В.В. Цома // Международный эндокринологический журнал. – 2008. – № 6. – С.18.
- 72.Цурко, В.В. Остеоартроз: проблема гериатрии [Текст] / В.В. Цурко. – М.: Нью-диамед, 2006. – 136 с.
- 73.Цурко, В.В. Остеопороз и остеоартроз. От общего к частному [Текст] / В.В. Цурко // Практикующий врач сегодня. – 2011. – № 2. – С. 64-66.
- 74.Шостак, Н.А. Коксартроз и периартикулярная патология области бедра – особенности клинических проявлений, диагностика, подходы к терапии [Текст] / Н.А. Шостак // Современная ревматология. – 2012. – № 1. – С. 15-21.
- 75.Шостак, Н.А. Миалгии: подходы к дифференциальной диагностике, лечение [Текст] / Н.А. Шостак // Современная ревматология. – 2013. – № 3. – С. 21-24.
- 76.Шостак, Н.А. Остеоартроз: основы терапии [Текст] / Н.А. Шостак // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 101. – С. 49-51.
- 77.Эхография патологии коленного сустава [Текст] / С.П. Миронов [и др.] // J. SonoAce-Ultrasound. – 2006. – № 14. – С.78-89.
- 78.Якушин, С.С. Хондропротекторы в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника [Текст] / С.С. Якушин, Е.В. Лыгина, С.В. Мирошкин // РМЖ. Неврология. Психиатрия. – 2014. – № 10. – С. 637-640.
- 79.A comprehensive review of oral glucosamine use and effects on glucose metabolism in normal and diabetic individuals [Text] / R.R. Simon [et al.] // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2011. – Vol. 27, №1. – P.14-27.
- 80.A potential role of chondroitin sulfate on bone in osteoarthritis: inhibition of prostaglandin E₂ and matrix metalloproteinases synthesis in interleukin-1 β -stimulated osteoblasts [Text] / E. Pecchi [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2012. –Vol. 20, № 2. – P.127-135.

81. Aging-induced phenotypic changes and oxidative stress impair coronary arteriolar function [Text] / A. Csiszar [et al.] // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 90. – P.1159–1166.
82. Aging-induced proinflammatory shift in cytokine expression profile in coronary arteries function [Text] / A. Csiszar [et al.] // *FASEB J.* – 2003. – № 17. – P.1183–1185.
83. Alekseeva, L.I. Osteoarthritis and comorbidities [Text] / L.I. Alekseeva, E.L. Nasonov // *Medicographia.* – 2013. – Vol. 35, № 2. – P. 152-157.
84. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee [Text] / M.C. Hochberg [et al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* – 2012. – Vol. 64, №4. – P.455-474.
85. 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) [Text] / O. Bruyère [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* – 2014. – P.2-11.
86. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year followup from the Caerphilly prospective study [Text] / C.M. McEniery [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 56. – P.36–43.
87. Anderson, J.W. Glucosamine effects in humans: A review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations, and efficacy [Text] / J.W. Anderson, R.J. Nicolosi, J.F. Borzelleca // *Food Chem. Toxicol.* – 2005. – Vol. 43, № 2. – P.187-201.
88. Anti-TNF- α therapy may not improve arterial stiffness in patients with AS: a 24-week follow-up [Text] / E. Capkin [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2012. – № 51. – P.910–914.
89. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension [Text] / S. Laurent [et al.] // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34. – P.1203–1206.

90. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study [Text] / P. Boutouyrie [et al.] // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39. – P.10–15.
91. Aortic stiffness is increased in polymyalgia rheumatica and improves after steroid treatment [Text] / G. Schillaci [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P.1151–1156.
92. Association between serum C-reactive protein levels and pulse wave velocity: a population-based cross-sectional study in a general population [Text] / M. Nagano [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2005. – Vol.180. – P.189–195.
93. Bhat, Rajesh S. Diacerein Efficacy in Knee Osteoarthritis: Pain and Structural [Text] / Rajesh S. Bhat, N. Chandralekha Harsharaj // *International Journal of Recent Trends in Science and Technology*. – 2014. – Vol. 9, № 3. – P.411- 412.
94. Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: correlation between MR imaging and histologic findings [Text] / M. Zanetti [et al.] // *Radiology*. – 2000. – Vol.215. – P.835-840.
95. Boos, C.J. Elevated high-sensitive C-reactive protein, large arterial stiffness and atherosclerosis: a relationship between inflammation and hypertension? [Text] / C.J. Boos, G.Y. Lip // *J. Hum. Hypertens.* – 2005. – № 19. – P.511–513.
96. Caro, F. Insulin resistance in obese and nonobese man [Text] / F. Caro // *J. Clin. Endocrinol. Meta.* – 1991. – № 73. – P.691-695.
97. Changes of body weight and inflammatory markers after 12-week intervention trial: results of a double-blind, placebo-control pilot study [Text] / N.S. Joo [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2011. – Vol. 52, № 2. – P.242-248.
98. Chondroitin sulfate effect on induced arthritis in rats [Text] / K. Bauerova [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2011. – Vol. 19, № 11. – P.1373-1379.
99. 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 [Text] / L.M. Wildi [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70, № 6. – P.982–989.

100. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT [Text] / A.D. Sawitzke [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69, №8. – P.1459-1464.
101. Clinical study on the effects of diacerein combined with chondroitin sulfate on canine hip osteoarthritis [Text] / K. Nganvongpanit [et al.] // *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.* – 2014. – Vol. 20, № 3. – P.383-392.
102. Conaghan, P.G. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? [Text] / P.G. Conaghan, H. Vanharanta, P.A. Dieppe // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P.1539-1541.
103. Critical role of monocyte chemoattractant protein-1 receptor CCR2 on monocytes in hypertension-induced vascular inflammation and remodeling [Text] / M. Ishibashi [et al.] // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94. – P.1203–1210.
104. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties [Text] / C. Lucio [et al.] // *Ther. Adv. Musculoskelet Dis.* – 2012. – Vol. 4, № 3. – P.167–180.
105. Crystalline glucosamine sulfate in the treatment of osteoarthritis: evidence of long-term cardiovascular safety from clinical trials [Text] / R. Palma Dos Reis [et al.] // *Open Rheumatol. J.* – 2011. – Vol. 5. – P.69-77.
106. Daren, A.S. The effect of glucosamine-chondroitin supplementation on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / A.S. Daren, A. Allison, D.H. Mark // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163. – P.1587-1590.
107. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells [Text] / S.K. Venugopal [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P.1439–1441.
108. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association [Text] / R. Altman [et al.] // *Arthritis. Rheum.* – 1986. – Vol. 29, № 8. – P. 1039-1049.

109. Diabetes is a risk factor for knee osteoarthritis progression [Text] / F. Eymard [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2015. – S.1063-4584(15)00026-6.
110. Diacerein decreases TNF-alpha and IL-1beta levels in peritoneal fluid and prevents Baker's yeast-induced fever in young rats [Text] / J.S. Pasin [et al.] // *Inflamm. Res.* – 2010. – Vol. 59, №3. – P.189-196.
111. Diacerein has a weak effect on the catabolic pathway of human osteoarthritis synovial fibroblast comparison to its effects on osteoarthritic chondrocytes [Text] / M.A. Alvarez-Soria [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 47, № 5. – P. 627-633.
112. Diacerein improves left ventricular remodeling and cardiac function by reducing the inflammatory response after myocardial infarction [Text] / A.G. Torina [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P.1.
113. Diacerein inhibits the synthesis of resorptive enzymes and reduces osteoclastic differentiation/survival in osteoarthritic subchondral bone: a possible mechanism for a protective effect against subchondral bone remodelling [Text] / C. Boileau [et al.] // *J. Arthritis Res. Ther.* – 2008. – Vol. 10, №3. – P. 71.
114. Diacerein reduces the excess synthesis of bone remodeling factors by human osteoblast cells from osteoarthritic subchondral bone [Text] / J.P. Pelletier [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 28. – P.814-824.
115. Diacerein vis-à-vis etoricoxib for osteoarthritis of knee: results of a quasi experimental study [Text] / P. Chaudhary [et al.] // *International Journal of Basic and Applied Medical Sciences*. – 2015. – Vol. 5, № 2. – P.116-122.
116. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from ESCEO [Text] / K. Pavelka [et al.] // *Drugs and Aging*. – 2016.–Vol. 33, №2. – P.75-85.
117. Diacerhein and Rhein Prevent Interleukin-1 β -Induced Nuclear Factor- κ B Activation by Inhibiting the Degradation of Inhibitor κ B- α [Text] / A. Ferreira Mendes [et al.] // *BCPT*. – 2002. – Vol. 91, №1. – P.22-28.

118. Diacerhein and rhein reduce the ICE-induced IL-1beta and IL-18 activation in human osteoarthritic cartilage [Text] / F. Moldovan [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2000. – Vol. 8, № 3. – P.186-196.
119. Diacerhein and rhein reduce the interleukin 1beta stimulated inducible nitric oxide synthesis level and activity while stimulating cyclooxygenase-2 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes [Text] / J.P. Pelletier [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25, № 12. – P.2417-2424.
120. Diacerhein improves glucose tolerance and insulin sensitivity in mice on a high-fat diet [Text] / N. Tobar [et al.] // *Endocrinology*. – 2011. – Vol. 152, № 11. – P.4080-4093.
121. Dietary supplement use by US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000 [Text] / K. Radimer [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 160, № 4. –P.339–149.
122. Distel, L.M. Prolotherapy: a clinical review of its role in treating chronic musculoskeletal pain [Text] / L.M. Distel, T.M. Best // *P.M.R.* – 2011. – Vol.3, № 6 (Suppl. 1). – P.78-81.
123. Does diabetes hide osteoarthritis pain? [Text] / P.E. Leaverton [et al.] // *Med. Hypotheses*. – 2012. – Vol. 78, № 4. – P.471-474.
124. Effect of 1-year antiTNF-a therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study [Text] / K. Angel [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2012. doi:10.1038/ajh.2012.
125. Effect of Diacerein on Insulin Secretion and Metabolic Control in Drug-Naïve Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial [Text] / M.G. Ramos-Zavala [et al.] // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34. – P.1591–1594.
126. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis [Text] / Y.H. Lee [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2010. – Vol. 30, № 3. – P.357–363.

127. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis [Text] / S. Wandel [et al.] // *BMJ*. – 2010. – Vol. 341. – P.4675.
128. Effects of oral glucosamine sulphate on serum glucose and insulin during an oral glucose tolerance test of subjects with osteoarthritis [Text] / B.A. Biggee [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66, № 2. – P.260-262.
129. Effects of rhein on human articular chondrocytes in alginate beads [Text] / C. Sanchez [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 65, №3. – P.377–388.
130. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients [Text] / M. Munakata [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 17, № 11 (Pt. 1). – P.1050–1055.
131. Efficacy of Diacerein in the Treatment of Osteoarthritis of Knee [Text] / L.L.S. Singh [et al.] // *IJPMR*. – 2013. – Vol. 24, № 4. – P.92-98.
132. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults [Text] / K. Sutton-Tyrrell [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P.3384–3390.
133. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) [Text] / W. Zhang [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P.377–388.
134. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebocontrolled trial [Text] / M. Dougados [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2001. – Vol. 44, № 11. – P. 2539–2547.
135. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in a 1 year randomised controlled study in symptomatic knee osteoarthritis [Text] / T. Pham [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63, № 12. – P.1611–1617.
136. Expression and function of the insulin receptor in normal and osteoarthritic human chondrocytes: modulation of anabolic gene expression, glucose

- transport and GLUT-1 content by insulin [Text] / S.C. Rosa [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2011. – Vol. 19, № 6. – P.719-727.
137. Fidelix, T.S. Diacerein for osteoarthritis [Text] / T.S. Fidelix, B.G. Soares, V.F. Trevisani // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2006. – Issue 1. – Art. № CD005117.
138. Findlay, D.M. Review: Vascular pathology and osteoarthritis [Text] / D.M. Findlay // J. Rheumatol. –2007. – Vol. 46. – P.1763-1768.
139. Fries, J.F. Usefulness of the HAQ in the clinic [Text] / J.F. Fries, T. Pincus, F. Wolfe // Ann. Rheum. Dis. – 2001. – Vol. 60. – P. 811.
140. Galis, Z.S. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly [Text] / Z.S Galis, J.J. Khatri // Circ. Res. – 2002. – Vol. 90. – P.251–262.
141. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? [Text] / S.C. Vlad [et al.] // Arthritis Rheum. –2007. – Vol. 56. – P.2267–2277.
142. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis [Text] / T.E. Towheed [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2005. – Issue 2. – Art. № CD002946.
143. 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 [Text] / M.C. Hochberg // Osteoarthritis Cartilage. – 2010. – Vol. 18 (Suppl. 1). – P.28–31.
144. Hypertonic dextrose injections (prolotherapy) for knee osteoarthritis: results of a single-arm uncontrolled study with 1-year follow-up [Text] / D. Rabago [et al.] // J. Altern. Complement. Med. – 2012. – Vol. 18, № 4. – P.408-414.
145. Ibrahim, M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences [Text] / M. Ibrahim // Obes. Rev. – 2010. – Vol.11, № 1. – P.11–18.
146. In vitro effects of diacerhein and rhein on interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes [Text] / J. Martel-Pelletier [et al.] // J. Rheumatol. – 1998. – Vol. 25, № 4. – P.753-762.

147. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation–value in comparison with other assessment tests [Text] / M. Lequesne [et al.] // Scand. J. Rheumatol. – 1987. – Vol. 65. – P.85-89.
148. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia study [Text] / D. Tripathy [et al.] // Diabetes. – 2000. – Vol. 49, № 6. – P.975-980.
149. Introduction to tissue engineering and application for cartilage engineering [Text] / N. de Isla [et al.] // Biomed. Mater. Eng. – 2010. – Vol. 20, №3. – P.127-133.
150. Jacob, M.P. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions [Text] / M.P. Jacob // Biomed. Pharmacother. – 2003. – Vol. 57. – P.195–202.
151. Jerosch, J. Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids [Text] / J. Jerosch // Int. J. Rheumatol. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1-17.
152. Kadam, U.T. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales [Text] / U.T. Kadam U.T., K. Jordan, P.R. Croft // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – P.408-414.
153. Karateev, A. Assessment of diacerein tolerability in real clinical practice [Text] / A. Karateev, L. Alekseeva // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 74 (Suppl. 2). – P. 1180.
154. Kellgren, J.A. Radiologic assessment of osteoarthrosis [Text] / J.A. Kellgren, J.S. Lawrence // Ann. Rheum. Dis. – 1958. – № 17. – P. 388-397.
155. Knee osteoarthritis. Efficacy of a new method of contrast-enhanced musculoskeletal ultrasonography in detection of synovitis in patients with knee osteoarthritis in comparison with magnetic resonance imaging [Text] / I.H. Song [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol.67, № 1. – P.19-25.

156. Kuptniratsaikul, V. Intra-articular injection of deproteinized hemodialysate in osteoarthritis of the knee: a case-series [Text] / V. Kuptniratsaikul, S. Kuptniratsaikul // J. Med. Ass. Thai. – 2004. – Vol. 87, № 1. – P.100-105.
157. Lakatta, E.G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part III: Cellular and molecular clues to heart and arterial aging [Text] / E.G. Lakatta // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P.490–497.
158. Lakatta, E.G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: Aging arteries: a «set up» for vascular disease [Text] / E.G. Lakatta, D. Levy // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P.139–146.
159. Lee, R. Obesity and knee osteoarthritis [Text] / R. Lee, F. Kean // Inflammopharmacology. – 2012. – Vol. 20, №2. – P.53–58.
160. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Text] / A. Kahan [et al.] // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 60. – P.524–533.
161. Mahmud, A. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension [Text] / A. Mahmud, J. Feely // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P.1118–1122.
162. Martinez-Calatrava, M.J. Improvement of experimental accelerated atherosclerosis by chondroitin sulphate [Text] / M.J. Martinez-Calatrava, R. Largo, G. Herrero-Beaumont // Osteoarthr. Cartilage 2010. – Vol. 18 (Suppl. 1). – S12–S16.
163. Matthews, D. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [Text] / D. Matthews, J. Hosker, A. Rudenski // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28. – P.412-419.
164. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip [Text] / S. Reichenbach [et al.] // Ann. Intern. Med.–2007.–Vol. 146. – P.580-590.

165. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness [Text] / A. Scuteri [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P.1388–1395.
166. Metabolic syndrome meets osteoarthritis [Text] / Q. Zhuo [et al.] // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 8, № 12. – P.729–737.
167. Mirunalini, R. Efficacy of chondroitin sulfate with glucosamine versus diacerein in grade ii and iii osteoarthritis knee: a randomized comparative study [Text] / R. Mirunalini, M. Chandrasekaran, K. Manime Kalai // *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* – 2015. – Vol. 8, № 4. – P.244-246.
168. Monocyte chemoattractant protein-1 induces proliferation and interleukin-6 production in human smooth muscle cells by differential activation of nuclear factor-kappa B and activator protein-1 [Text] / C. Viedt [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P.914–920.
169. Neeraja, K. To compare the analgesic activity of diacerein, etoricoxib and meloxicam in rats by using analgesiometer [Text] / K. Neeraja, R. Swanthi, N. Hanumanth // *IOSR-JDMS.* – 2015. – Vol. 14, №10. – P.11-14.
170. No significant change in arterial stiffness in RA after 6 months and 1 year of rituximab treatment [Text] / S. Mathieu [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2012. – Vol. 51. – P.1107–1111.
171. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis [Text] / T.E. McAlindon [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2014. – Vol. 22. – P.363–388.
172. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines [Text] / W. Zhang [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2008. – Vol. 16. – P.137–162.
173. Oral glucosamine for 6 weeks at standard doses does not cause or worsen insulin resistance or endothelial dysfunction in lean or obese subjects [Text] / R. Muniyappa [et al.] // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55, № 11. – P.3142-3150.

174. Oral glucosamine in doses used to treat osteoarthritis worsens insulinresistance [Text] / T. Pham [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2007. – Vol. 333, № 6. – P.333-339.
175. Oxidative stress is associated with impaired arterial elasticity [Text] / R.S. Patel [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 218. – P.90–95.
176. Park, S. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness [Text] / S. Park, E.G. Lakatta // *Yonsei Med. J.* – 2012. – Vol. 53. – P.258–261.
177. Pasceri, V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells [Text] / V. Pasceri, J.T. Willerson, E.T. Yeh // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P.2165–2168.
178. Pelletier, J.P. Efficacy and safety of Diacerhein in osteoarthritis of the knee [Text] / J.P. Pelletier, M. Yaron, B. Haraoui // *Arthr. Rheum.* – 2000. – Vol. 43, № 10. – P.2339-2348.
179. Possible protective effect of diacerein on doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats [Text] / M.M. Refaie [et al.] // *J Toxicol.* – 2016. – Vol.20. – P.1-9.
180. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall [Text] / M. Wang [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 50. – P.219–227.
181. Rat aortic MCP-1 and its receptor CCR2 increase with age and alter vascular smooth muscle cell function [Text] / G. Spinetti [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P.1397–1402.
182. Rezende, M.U. Experimental osteoarthritis model by means of medial meniscectomy in rats and effects of diacerein administration and hyaluronic acid injection [Text] / M.U. Rezende // *Sao Paulo Medical Journal.* – 2015. – Vol. 133, №1. – P.4-12.
183. Rhein inhibits interleukin-1 beta-induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: a potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis [Text] / G. Martin [et al.] // *Inflammation.* – 2003. – Vol. 27, № 4. – P.233-246.

184. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy [Text] / K.M. Maki-Petaja [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P.1185–1192.
185. Rintelen, B. A meta-analysis of controlled clinical studies with Diacerhein in the treatment osteoarthritis [Text] / B. Rintelen, K. Neumann, B.F. Leeb // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166. – P.1899–1906.
186. Role of glucose as a modulator of anabolic and catabolic gene expression in normal and osteoarthritic human chondrocytes [Text] / S.C. Rosa [et al.] // *J. Cell. Biochem.* – 2011. – Vol. 112, № 10. – P.2813-2824.
187. Rosemann, T. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients [Text] / T. Rosemann, G. Laux, J. Szecsenyi // *J. Orth. Surg. Res.* – 2007. – № 2. – P.12.
188. Saltman, D.C. Co-morbidity in general practice [Text] / D.C. Saltman, G.P. Sayer, S.D. Whicker // *Postgrad. Med. J.* – 2005. – Vol. 81. – P.474-480.
189. Shah, J. A comparative study for safety and efficacy of oxaceprol and diacerein in osteoarthritis of knee joints [Text] / J. Shah, N. Mirza, V. Patel // *PharmaTutor*. – 2014. – Vol. 2, № 6. – P.108-114.
190. Sharma, A. V.P. An Open Prospective Study on Postmarketing Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Diacerein in Osteo-arthritis of the knee (DOK) [Text] / A.A.Sharma, R. Rathod, V.P. Baliga // *Journal of the Indian Medical Association*. – 2008. – Vol. 106, № 1. – P.54-58.
191. Silbert, J.E. Dietary glucosamine under question [Text] / J.E. Silbert // *Glycobiology*. – 2009. – Vol.19, № 6. – P.564–567.
192. Sowers, M.R. The evolving role of obesity in knee osteoarthritis [Text] / M.R. Sowers, C.A. Karvonen-Gutierrez // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 22, № 5. – P.533-537.
193. Stimulating effect of diacerein on TGF-beta1 and beta2 expression in articular chondrocytes cultured with and without interleukin-1 [Text] / N. Felisaz [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 1999. – Vol. 7, №3. – P.255-264.

194. Subchondral supply is a critical determinant of the oxygen concentration profile across cartilage; in vitro measurement and modeling [Text] / S. Zhou [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2003. – Vol. 11 (Suppl. A). – P.20.
195. Takami, T. Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients [Text] / T. Takami, M. Shigemasa // *Hypertens. Res.* – 2003. – Vol. 26. – P.609–614.
196. Targetting of diacerein loaded lipid nanoparticles to intra-articular cartilage using chondroitin sulfate as homing carrier for treatment of osteoarthritis in rats [Text] / A. Jain [et al.] // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. – 2014. – Vol. 10, №5. – P. e1031-e1040.
197. The disease modifying osteoarthritis drug diacerein is able to antagonize pro inflammatory state of chondrocytes under mild mechanical stimuli [Text] / B. Steinecker-Frohnwieser [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2014. – Vol. 22, № 7. – P.1044-1052.
198. The effect of glucosamine on glucose metabolism in humans: a systematic review of the literature [Text] / N.R. Dostrovsky [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2011. – Vol.19, № 4. – P.375-380.
199. The effect of glucosamine on Serum HDL cholesterol and apolipoprotein AI levels in people with diabetes [Text] / S.G. Albert [et al.] // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30, №11. – P. 2800-2803.
200. The effects of low dose fluvastatin and valsartan combination on arterial function: A randomized clinical trial [Text] / M. Lunder [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 23. – P.261–266.
201. The efficacy and safety of Diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study with primery end points at two months after the end of a three month treatment period [Text] / K. Pavelka [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, № 12. – P.4055–4064.

202. The efficacy of diacerein in hand osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study [Text] / K. Shin [et al.] // Clin. Ther. – 2013. – Vol. 35, № 4. – P.431-439.
203. The Efficacy of Diacerein with and Without Diclofenac Sodium on Knee Pain Severity and Walking Time in Patients with Knee Osteoarthritis [Text] / T.S. Shafshak [et al.] // IJSR. – 2014. – Vol. 3, № 12. – P.1685-1688.
204. The efficacy, safety and carry-overeffect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID controlled study [Text] / W. Louthrenoo [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2007. – Vol. 15, № 6. – P.605–614.
205. Ultrasound imaging for the rheumatologist IV. Ultrasonography of the knee [Text] / G. Meenagh [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2006. – Vol. 24, № 4. – P.357-360.
206. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patient with osteoarthritis of the hip or knee [Text] / N. Bellamy [et al.] // J. Rheumatol. – 1988. – № 15. – P.1833-1840.
207. Validity of EuroQol — a generic health status instrument — in patients with rheumatoid arthritis [Text] / N.P. Hurst [et al.] // Br. J. Rheumatol. – 1994. – Vol. 33. – P.655-662.
208. Velasquez, M.T. Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome? [Text] / M.T. Velasquez, J.D. Katz // Metab. Syndr. Relat. Disord. – 2010. – Vol. 8, №4. – P.295-305.
209. Viscosupplementation with Hyaluronic acid as an Adjuvant to Diacerein in improving Pain, Stiffness and Physical function in Primary Osteoarthritic Knees: a 1 year follow-up observation study [Text] / D.R. Tripathi [et al.] // Al Ameen J. Med. Sci. – 2015. – Vol. 8, № 1. – P.35-44.
210. Vista, E.S. What about supplements for osteoarthritis? A critical and evidenced-based review [Text] / E.S. Vista, C.S. Lau // International Journal of Rheumatic Diseases. - 2011. – № 14. – P.152–158.

211. Volpi, N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule [Text] / N. Volpi // *Inflammopharmacology*. – 2011. – Vol. 19, № 6. – P.299-306.
212. Wallace, T.M. Use and abuse of HOMA modeling [Text] / T.M. Wallace, J.C. Levy, D.R. Matthews // *Diabetes care*. – 2004. – Vol. 27, № 6. – P.1487-1495.
213. Wang, M. Altered regulation of matrix metalloproteinase-2 in aortic remodeling during aging [Text] / M. Wang, E.G. Lakatta // *Hypertension*. – 2002. – Vol.39. – P.865–873.
214. Yaron, M. Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures [Text] / M. Yaron, I. Shirazi, I. Yaron // *Osteoarthritis Cartilage*. – 1999. – Vol. 7, № 3. – P.272-280.
215. Ziemann, S.J. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness [Text] / S.J. Ziemann, V. Melenovsky, D.A. Kass // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P.932–943.