

Диацереин как препарат выбора в терапии остеоартроза коленных суставов с вторичным рецидивирующим синовитом

Удовика М.И.

ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Ульяновской области», Ульяновск, Россия
432071 Ульяновск, ул. Орлова, 17

Medical Sanitary Unit,
Ministry of Internal
Affairs of Russia in the
Ulyanovsk Region,
Ulyanovsk, Russia
17, Orlov St., Ulyanovsk
432071

Контакты: Мая
Ивановна Удовика;
mayaud@rambler.ru

Contact: Maya Udovika;
mayaud@rambler.ru

Поступила 24.02.15

Цель исследования — оценка эффективности и переносимости диацереина в терапии первичного остеоартроза (ОА) коленных суставов (КС) с вторичным рецидивирующим синовитом.

Материал и методы. В открытое рандомизированное контролируемое 3-месячное исследование вошли 133 пациента с ОА. Первую группу составили 68 человек (42 женщины и 26 мужчин, средний возраст $54,22 \pm 4,29$ года), получавшие диацереин 100 мг/сут в течение 3 мес. Во 2-ю группу (контроль) вошли 65 человек (45 женщин и 20 мужчин, средний возраст $53,50 \pm 3,27$ года), получавшие хондроитина сульфат 1000 мг/сут + глюкозамина сульфат 1000 мг/сут и мелоксикам 7,5 мг/сут также в течение 3 мес.

Результаты и обсуждение. У пациентов 1-й группы по окончании курса терапии было выявлено статистически значимое повышение функциональной активности по индексу Лекена: с $13,92 \pm 2,16$ до $5,95 \pm 0,92$ ($p=0,00005$), во 2-й группе индекс Лекена также достоверно уменьшился: с $16,72 \pm 1,78$ до $10,76 \pm 1,54$ ($p=0,001$). В обеих группах было отмечено статистически значимое снижение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале: с $70,88 \pm 7,06$ до $22,05 \pm 6,36$ мм ($p < 0,00001$) — в 1-й и с $72,46 \pm 7,02$ до $39,84 \pm 6,67$ мм ($p < 0,0004$) — во 2-й. Стойкий обезболивающий эффект был достигнут к 6-й неделе в 1-й группе и к 7-й неделе терапии у пациентов 2-й группы. 48% пациентов 1-й группы оценили эффект терапии как «очень хороший», 52% — как «хороший», во 2-й группе: в 43% случаев как «хороший» и в 57% — как «удовлетворительный». Через 3 мес после окончания курса терапии было выявлено существенное увеличение выпота в полости пораженного КС во 2-й группе (с $21,70 \pm 6,29$ до $29,16 \pm 3,63$ мл; $p < 0,001$) и незначительное в 1-й группе (с $5,86 \pm 3,10$ до $6,12 \pm 1,09$ мл; $p > 0,05$), что свидетельствует в пользу стойкого эффекта диацереина.

Результаты проведенного открытого рандомизированного клинического исследования свидетельствуют в пользу выраженного обезболивающего и противовоспалительного эффекта диацереина и позволяют рекомендовать его как препарат выбора в терапии ОА КС с вторичным рецидивирующим синовитом.

Ключевые слова: остеоартроз; диацереин; индекс Лекена; воспаление; боль; синовит.

Для ссылки: Удовика М.И. Диацереин как препарат выбора в терапии остеоартроза коленных суставов с вторичным рецидивирующим синовитом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):614–8.

DIACEREIN AS THE DRUG OF CHOICE IN THE THERAPY OF KNEE OSTEOARTHRITIS WITH SECONDARY RECURRENT SYNOVITIS

Udovika M.I.

Objective: to evaluate the efficacy and tolerability of diacerein in the therapy of primary knee osteoarthritis (OA) with secondary recurrent synovitis.

Subjects and methods. The 3-month open-label randomized controlled trial enrolled 133 patients with OA. Group 1 consisted of 68 subjects (42 women and 26 men; mean age 54.22 ± 4.29 years) who took diacerein 100 mg/day for 3 months. Group 2 (a control group) included 65 subjects (45 women and 20 men; mean age 53.50 ± 3.27 years) who received chondroitin sulfate 1000 mg/day + glucosamine sulfate 1000 mg/day and meloxicam 7.5 mg/day for 3 months too.

Results and discussion. After a therapy cycle, Group 1 patients displayed a statistically significant decrease in the Lequesne index from 13.92 ± 2.16 to 5.95 ± 0.92 ($p=0.00005$); in Group 2, this index significantly reduced from 16.72 ± 1.78 to 10.76 ± 1.54 ($p=0.001$). Pain intensity on the visual analogue scale decreased significantly from 70.88 ± 7.06 to 22.05 ± 6.36 mm ($p < 0.00001$) in Group 1 and from 72.46 ± 7.02 to 39.84 ± 6.67 mm ($p < 0.0004$) in Group 2. A persistent analgesic effect was achieved at weeks 6 and 7 in Groups 1 and 2, respectively. The therapeutic effect was estimated as very good and good by 48 and 52% of the patients, respectively, in Group 1 and as good and moderate by 43 and 57% in Group 2. Three months after a therapy cycle effusion in the affected knee substantially increased (from 21.70 ± 6.29 to 29.16 ± 3.63 ml; $p < 0.001$) in Group 2 and slightly increased (from 5.86 ± 3.10 to 6.12 ± 1.09 ml; $p > 0.05$) in Group 1, which confirms the steady-state effect of diacerein.

The results of the performed open-label randomized clinical trial showed marked analgesic and anti-inflammatory effect of diacerein and allow to recommend it as the drug of choice to treat knee OA with secondary recurrent synovitis.

Key words: osteoarthritis; diacerein; Lequesne index; inflammation; pain; synovitis.

For reference: Udovika M.I. Diacerein as the drug of choice in the therapy of knee osteoarthritis with secondary recurrent synovitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):614–8 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-614-618>

Согласно современному определению Американской коллегии ревматологов (ACR), остеоартроз (ОА) представляет собой гетерогенную группу заболеваний суставов различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками и исходом, приводящими к потере хряща и сопутствующему поражению других компонентов сустава — субхондральной

кости, синовиальной оболочки (СО), связок, капсулы и периапартулярных мышц [1].

Несмотря на то что ОА рассматривается как системная патология хрящевых структур синовиальных суставов, отдельные, преимущественно нагруженные, суставы привлекают к себе особое внимание. К ним в первую очередь относятся коленные суставы (КС). Наиболее частым ранним клиническим проявлением го-

нартроза является диффузная, непостоянная боль в КС, обычно возникающая после нагрузки. Боль при манифестном гонартрозе является не столь выраженной, как при других артропатиях, более локальной, однако по мере прогрессирования болезни она приобретает стойкий характер.

Нарушение биомеханики пораженного КС способствует развитию вторичных воспалительных изменений периартикулярных структур — бурситов, теносиновитов. Вовлечение в патологический процесс околосуставных тканей является частой причиной болей при гонартрозе на ранних стадиях патологического процесса. Синовит различной степени выраженности нередко сопровождается гонартрозом, способствует усилению болей [2, 3]. Боль, обусловленная воспалением, давно является предметом серьезного внимания. В настоящее время ее механизмы активно изучаются. Синовит при гонартрозе может быть субклиническим, слабым, умеренным, значительным. Существует предположение, что воспаление может играть инициирующую роль в развитии ОА [4–6]. Развитие генных и молекулярных технологий способствовало более глубокому пониманию патогенеза ОА, что позволило оптимизировать терапию, направленную на подавление основных медиаторов воспаления [7].

Важная роль в визуализации воспаленной СО отводится сонографическому исследованию, которое позволяет оценить толщину гиалинового хряща, толщину СО, определить наличие жидкости в полости сустава, а также увидеть краевые костные остеофиты, часто недоступные визуализации при использовании рентгенологического метода исследования. На основе анализа сонографических характеристик СО определены три типа течения ОА КС: с неактивным синовитом, с рецидивирующим легким и умеренно выраженным синовитом и с активным персистирующим синовитом [8]. Широкое применение в повседневной клинической практике ультразвукового исследования (УЗИ) позволяет установить диагноз ОА на ранних стадиях заболевания и точнее определить структурные изменения всех составляющих КС [9].

Синовит при ОА занимает важное место не только в патогенезе, но и в клинической картине заболевания, резко усугубляя ее и заставляя больного обращаться за врачебной помощью. Он может вызывать постоянную боль, которая сопровождается утренней скованностью, припухлостью сустава и обуславливает снижение качества жизни [10].

Важнейшее значение среди провоспалительных медиаторов имеет интерлейкин 1 (ИЛ1), который стимулирует выработку синовиоцитами и хондроцитами оксида азота, повреждающего матрикс хряща [11–13]. Оксид азота также участвует в процессах апоптоза хондроцитов, которые у больных ОА протекают в 2–4 раза интенсивнее, чем у здоровых.

Для уменьшения активности ИЛ1 при ОА используют диацереин, являющийся ацетилированной формой реина [14]. Фармакокинетика препарата хорошо изучена: при пероральном приеме он быстро абсорбируется с последующим деацетилированием и превращением в активный метаболит реин, пиковая концентрация которого в плазме достигается через 15–30 мин. Реин почти полно-

стью связывается с белками плазмы (>90%), выводится из организма преимущественно почками: 20% — в неизменном виде, 60% — в виде глюкуронида и 20% — в виде сульфатированной формы. Рекомендуются прием 50 мг диацереина дважды в день во время еды, что повышает его абсорбцию [15].

Основное патогенетическое действие диацереина при ОА заключается в ингибировании синтеза ИЛ1, подавлении экспрессии рецепторов к ИЛ1 на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к действию этого цитокина. Препарат опосредованно повышает концентрацию антагониста рецептора ИЛ1, что приводит к блокаде «нисходящего сигнального пути» [16].

Диацереин также уменьшает содержание металлопротеиназ в хрящевой ткани, стимулирует синтез протеогликанов, гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты. Наиболее выраженный эффект диацереина отмечен у пациентов со II стадией гонартроза и реактивным синовитом. Часть из них через 2 мес после начала лечения уменьшают дозу диацереина вдвое. При этом достигнутый положительный эффект сохраняется, а стоимость лечения существенно снижается. В отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), диацереин характеризуется выраженным последствием, в среднем до 3 мес [17].

Клинических исследований, посвященных изучению динамики артросонографических изменений у пациентов, страдающих ОА КС с вторичным персистирующим синовитом на фоне терапии симптом-модифицирующими препаратами замедленного действия (в том числе диацереином), чрезвычайно мало. В исследовании, проведенном Н.К. Заигровой [18], было отмечено уменьшение выраженности синовита КС под влиянием приема диацереина по данным магнитно-резонансной томографии.

Цель исследования — оценка эффективности и переносимости диацереина в терапии первичного ОА КС с вторичным рецидивирующим синовитом.

Материал и методы

Проведено открытое рандомизированное контролируемое 3-месячное исследование, в которое было включено 133 пациента с двусторонним первичным ОА КС I–III рентгенологической стадии по Kellgren–Lowrence [19] с вторичным умеренно выраженным и активным синовитом.

Пациенты были рандомизированы на две группы (использовались таблицы случайных чисел). В I-ю (основную) группу (табл. 1) вошли 42 женщины и 26 мужчин, средний возраст $54,22 \pm 4,29$ года, средняя давность заболевания

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	1-я группа (n=68)	2-я группа (n=65)
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	$54,22 \pm 4,29$	$53,50 \pm 3,27$
Длительность заболевания, годы, $M \pm \sigma$	$8,34 \pm 3,21$	$7,42 \pm 4,25$
Стадия ОА КС, n (%):		
I	12 (17,6)	10 (15,4)
II	34 (50)	36 (55,4)
III	22 (32,4)	19 (29,2)
Индекс Лекена до начала терапии, баллы, $M \pm \sigma$	$13,92 \pm 2,16$	$16,72 \pm 1,78$
Боль по ВАШ до начала терапии, мм, $M \pm \sigma$	$70,88 \pm 7,06$	$72,46 \pm 7,02$
Объем СЖ до начала терапии, мл, $M \pm \sigma$	$36,88 \pm 8,73$	$37,66 \pm 8,21$
Толщина СО до начала терапии, мм, $M \pm \sigma$	$6,2 \pm 2,4$	$5,7 \pm 2,8$

Примечание. М — среднее, σ — стандартное отклонение, СЖ — синовиальная жидкость.

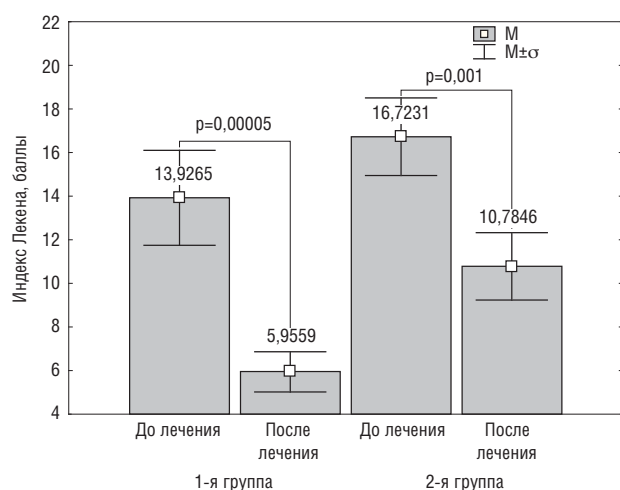


Рис. 1. Динамика индекса Лекена на фоне терапии. p – достоверность отличий от исходных значений (здесь и на рис. 2)

8,34±3,21 года, которым проводилась монотерапия диацереином в суточной дозе 100 мг в течение 3 мес. Группу контроля (2-я группа; см. табл. 1) составили 45 женщин и 20 мужчин, средний возраст 53,50±3,27 года, средняя давность заболевания 7,42±4,25 года, получавшие хондроитина сульфат 1000 мг/сут + глюкозамина сульфат 1000 мг/сут и мелоксикам в суточной дозе 7,5 мг также в течение 3 мес.

По возрасту, длительности заболевания, показателям индекса Лекена, боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), толщине СО и количеству синовиального выпота в полости пораженного КС по данным УЗИ до начала терапии и рентгенологической стадии ОА КС обе группы пациентов были полностью сопоставимы (см. табл. 1).

Критериями включения в исследование являлись подписанное пациентом информированное согласие, наличие первичного ОА КС I–III стадии по Kellgren–Lawrence [19], наличие боли в целевом суставе >40 мм по ВАШ, индекс Лекена от 4 до 12 баллов.

Критерии исключения из исследования: прием симптом-модифицирующих препаратов в течение последних 3 мес, IV рентгенологическая стадия ОА КС, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, наличие у пациента помимо первичного ОА воспалительной артропатии или системного заболевания соединительной ткани, отсутствие клинически значимых нарушений функции печени и почек, анамнестических указаний на непереносимость изучаемых препаратов, предшествующее внутрисуставное введение глюкокортикоидов, физиотерапевтическое лечение в течение предшествующего исследованию месяца.

У пациентов в обеих группах в процессе исследования в динамике (до лечения и через 3 мес после начала терапии) проводилась оценка суммарного индекса Лекена, боли по ВАШ, объема СЖ в полости пораженного КС и толщины СО по результатам УЗИ, терапевтического эффекта по мнению пациента и врача, неблагоприятных реакций (НР).

Диагноз первичного ОА КС был установлен согласно критериям ACR [20].

Рентгенографию КС выполняли по методике Buckland–Wright в условиях весовой нагрузки в прямой проекции, оценивали ширину суставной щели в самых уз-

Таблица 2. Динамика исследуемых показателей на фоне терапии в 1-й и 2-й группах, $M \pm \sigma$

Показатель	1-я группа (n=68)	2-я группа (n=65)
Индекс Лекена, баллы:		
исходно	13,92±2,16	16,72±1,78
через 3 мес	5,95±0,92	10,76±1,54
p	0,00005	0,001
Боль по ВАШ, мм:		
исходно	70,88±7,06	72,46±7,02
через 3 мес	22,05±6,36	39,84±6,67
p	<0,00001	<0,0004
Объем СЖ, мл:		
исходно	36,88±8,73	37,66±8,21
через 3 мес	5,86±3,10	21,70±6,12
p	0,00006	0,001
Толщина СО, мм:		
исходно	6,2±2,4	5,7±2,8
через 3 мес	2,8±1,2	3,6±2,8
p	<0,001	≤0,05

ких участках медиального и латерального отделов тибio-фemorального сустава с помощью лупы с ценой деления 0,1 мм. Рентгенологическая стадия ОА КС устанавливалась согласно классификации Kellgren–Lawrence 1957 г. [19].

УЗИ КС (до и через 3 мес после начала лечения) в обеих группах проводили в один день с клиническим обследованием пациентов. Для оценки последствий диацереина через 3 мес после окончания курса терапии в обеих группах проведено контрольное УЗИ КС. При наличии двустороннего синовита в исследование включали данные о суставе с более выраженным синовитом.

Выделяли следующие степени утолщения СО: 0 – отсутствие гипоехогенных структур или их толщина <2 мм, I – толщина СО 2–4 мм, II – 4–6 мм, III – свыше 6 мм [8].

УЗИ КС проводилось на аппарате экспертного класса Toshiba Aplio MX с использованием линейных датчиков частотой 5–7,5 и 5–13 МГц для продольного и поперечного сканирования. Оценка состояния интра- и экстраартикулярных тканей проводилась в В-режиме, с помощью цветового доплеровского картирования (ЦДК) и энергетического доплеровского картирования (ЭДК). Оценивали утолщение СО (в миллиметрах), количество выпота в полости сустава (в миллилитрах).

Вычисления объема СЖ в полости КС проводили путем измерения трех сторон выпота в двух взаимно перпендикулярных плоскостях сканирования с применением функции «volume» из расчета 1 см³ = 1 мл [21].

Статистическую обработку материала проводили с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica Base 6.0. Применялись методы описательной статистики, непараметрические методы. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При описании признаков применялись среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (standard deviation – σ). Для сравнения диапазонов значений нескольких переменных использовалась диаграмма размаха [22] и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (сравнивались значения индекса Лекена и объем СЖ в 1-й и 2-й группах до лечения и через 3 мес после начала терапии). При сравнении зависимых групп по количественному признаку использовался t -критерий Стьюдента (t -критерий для зависимых выборок).

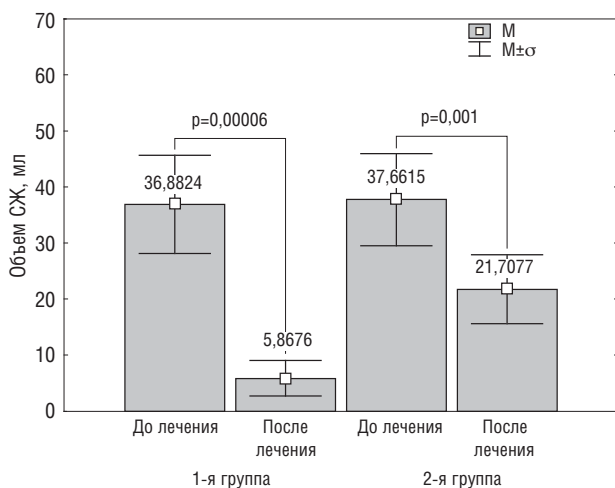


Рис. 2. Динамика объема СЖ на фоне терапии

Результаты и обсуждение

У пациентов 1-й группы, получавших диацереин, по окончании курса терапии было выявлено статистически значимое повышение функциональной активности по индексу Лекена, который уменьшился с $13,92 \pm 2,16$ до $5,95 \pm 0,92$; $p=0,00005$ (рис. 1; табл. 2).

Во 2-й группе также отмечалось достоверное уменьшение индекса Лекена с $16,72 \pm 1,78$ до $10,76 \pm 1,54$; $p=0,001$ (см. рис. 1; табл. 2).

У пациентов, получавших диацереин, было отмечено статистически значимое снижение интенсивности боли по ВАШ: с $70,88 \pm 7,06$ до $22,05 \pm 6,36$ мм ($p<0,00001$; см табл. 2).

Во 2-й группе также отмечалось достоверное снижение интенсивности боли по ВАШ с $72,46 \pm 7,02$ до $39,84 \pm 6,67$ мм ($p<0,0004$; см. табл. 2).

Стойкий обезболивающий эффект был достигнут к 6-й неделе терапии диацереином и к 7-й неделе терапии у пациентов 2-й группы.

На сегодняшний день УЗИ суставов при воспалительных заболеваниях является одним из самых перспективных методов лучевой диагностики. Сама методика сканирования суставов конечностей и интерпретация полученных результатов постоянно совершенствуются. В ряде случаев УЗИ оказывается альтернативой магнитно-резонансной томографии.

УЗИ КС в обеих группах проводилось до, через 3 мес после начала и через 3 мес после окончания терапии.

Толщина СО пораженного КС по данным УЗИ до лечения в 1-й группе составила в среднем $6,2 \pm 2,4$ мм (III степень), во 2-й группе — $5,7 \pm 2,8$ мм (II степень). Через 3 мес

после начала терапии в 1-й группе было отмечено уменьшение толщины СО до $2,8 \pm 1,2$ мм ($p<0,001$) — I степень, во 2-й группе — до $3,6 \pm 2,8$ мм ($p \leq 0,05$) — I степень (см. табл. 2).

Отмечалось статистически значимое снижение объема синовиального выпота в полости пораженного КС на фоне лечения диацереином: с $36,88 \pm 8,73$ до $5,86 \pm 3,10$ мл ($p=0,00006$; рис. 2; см. табл. 2) и с $37,66 \pm 8,21$ до $21,70 \pm 6,12$ мл в контрольной группе ($p=0,001$; см. рис. 2 и табл. 2).

Исходный объем синовиального выпота существенно не различался. После лечения во 2-й группе он был значительно больше, чем в 1-й ($p=0,007$).

Почти половина (48%) пациентов 1-й группы оценили эффект диацереина как «очень хороший», 52% — как «хороший», пациенты во 2-й группе в 43% случаев — как «хороший» и в 57% — как «удовлетворительный».

Одной из наиболее частых НР диацереина, по данным литературы, является диарея [23–25].

В нашем исследовании частота и выраженность НР в 1-й группе были незначительными и не требовали отмены терапии: у 19 (28%) пациентов отмечалось учащение стула до двух раз в день, у 12 (18%) — окрашивание мочи в оранжевый цвет. Частота диареи в 1-й группе была сопоставима с результатами международных клинических исследований по эффективности и переносимости диацереина [25, 26].

Во 2-й группе у 18 (28%) пациентов была отмечена изжога, у 15 (23%) — запор, у 9 (15%) — вздутие живота.

Через 3 мес после окончания курса терапии было выявлено существенное увеличение объема выпота в полости пораженного КС во 2-й группе (с $21,70 \pm 6,29$ до $29,16 \pm 3,63$ мл; $p<0,001$) и незначительное в 1-й группе (с $5,86 \pm 3,10$ до $6,12 \pm 1,09$ мл; $p>0,05$), что свидетельствует в пользу стойкого эффекта диацереина.

По современным представлениям, в патогенезе ОА важную роль играет воспаление, затрагивающее все структуры сустава, что требует проведения активного противовоспалительного лечения. При ОА КС отмечены высокая эффективность и безопасность диацереина.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют в пользу выраженного противовоспалительного эффекта диацереина и позволяют рекомендовать его для лечения ОА КС с вторичным рецидивирующим синовитом.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. Osteoarthritis. Oxford: Oxford University Press; 1998. Vol. 13. P. 22.
- Hill CL, Hunter DJ, Niu J, et al. Changes in synovitis are associated with changes in pain in knee osteoarthritis. Digest for ours. *Osteoarthritis*. 2006;(1):3.
- Цурко ВВ. Остеоартроз: гериатрическая проблема. Русский медицинский журнал. 2005;13(24):1627–31 [Tsurko VV. Osteoarthritis: geriatric problem. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;13(24):1627–31 (In Russ.)].
- Benito MJ. Sinovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(9):1263–7. doi: 10.1136/ard.2004.025270
- Маколкин ВИ. Остеоартроз коленного сустава. Терапевтический архив. 2005;77(5):83–6 [Makolkin VI. Osteoarthritis of the knee. *Terapevticheskii arkhiv*. 2005;77(5):83–6 (In Russ.)].
- Haywood L, McWilliams DF. Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2173–7. doi: 10.1002/art.11094
- Раскина ТА, Летаева МВ. Новый взгляд на проблему терапии остеоартроза. Современная ревматология. 2012;6(4):86–9 [Raskina TA, Letaeva MV. A new view of the therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(4):86–9 (In Russ.)].
- Петров АВ, Романец ВН. Динамика сонографических изме-

- ний синовиальной оболочки коленных суставов у больных остеоартрозом. Украинский ревматологический журнал. 2011;(4):1–4 [Petrov AV, Romanets VN. Dynamics of sonographic changes in the synovial membrane of the knee in patients with osteoarthritis. *Ukrainskii revmatologicheskii zhurnal*. 2011;(4):1–4 (In Russ.)].
9. Абдуллаев РЯ, Дзяк ГВ, Дудник ТА, Федько АА. Ультрасонография коленного сустава. Учебное пособие. Харьков; 2010. С. 50. [Abdullaev RYa, Dzyak GV, Dudnik TA, Fed'ko AA. *Ul'trasonografiya kolennogo sustava. Uchebnoe posobie* [Ultrasonography knee. Textbook]. Khar'kov; 2010. P. 50.].
 10. Хитров НА. Остеоартроз – болезнь с воспалительными и катаболическими процессами в суставах. Трудный пациент. 2012;10(1):41–5 [Khitrov NA. Osteoarthritis – a disease with inflammatory and catabolic processes in the joints. *Trudnyi patient*. 2012;10(1):41–5 (In Russ.)].
 11. Балабанова РМ. Роль интерлейкина 1 при остеоартрозе и возможности его блокирования. Современная ревматология. 2011;5(1):58–62 [Balabanova RM. Role of interleukin-1 in osteoarthritis and possibilities of its arrest. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(1):58–62 (In Russ.)].
 12. Mastbergen SC, Bijlsman JW, Lafeber FP. Synthesis and release of human cartilage matrix proteoglycans are differently regulated by nitric oxide and prostaglandin E2. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:52–8. doi: 10.1136/ard.2006.065946
 13. Ren K, Torres R. Role of IL-1 beta during pain and inflammation. *Brain Res Rev*. 2009;60:57–64. doi: 10.1016/j.brainres-rev.2008.12.020
 14. Mendes A, Caramona MM, de Carvalho AP, et al. Diacerein and Rhein reduce the ICE-induced IL-1b-induced nuclear factor-kappa B activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappa B-alfa. *Pharmacol Toxicol*. 2002;91:22–8. doi: 10.1034/j.1600-0773.2002.910104.x
 15. Балабанова РМ. Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания. Современная ревматология. 2013;7(2):95–8 [Balabanova RM. A novel approach to treating osteoarthritis as a chronic inflammatory disease. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(2):95–8 (In Russ.)].
 16. Балабанова РМ. Роль иммунного воспаления в патогенезе остеоартроза, возможности коррекции иммунных нарушений. Современная ревматология. 2011;5(4):74–8 [Balabanova RM. Role of immune inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis and possibilities of correction of immune impairments. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(4):74–8 (In Russ.)].
 17. Дадашева МН. Патогенетические предпосылки терапии дегенеративно-дистрофических заболеваний. Эффективная фармакотерапия. Неврология и Психиатрия. 2013;(1):22–4 [Dadasheva MN. Pathogenic background therapy of degenerative diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i Psikhatriya*. 2013;(1):22–4 (In Russ.)].
 18. Заигрова НК. Оценка эффективности препарата Артрокер® при остеоартрозе коленных суставов. Современная ревматология. 2013;7(4):23–5 [Zaigrova NK. Evaluation of the efficacy of Arthrocare® for knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(4):23–5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2434
 19. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiographic assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494–501. doi: 10.1136/ard.16.4.494
 20. Altman RD, Hochberg MC, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1541–6.
 21. Нуднов НВ, Николаева МВ. Ультразвуковые признаки воспалительного процесса в различных отделах коленного сустава. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2013;13(1):6 [Nudnov NV, Nikolaeva MV. Ultrasonic signs of inflammation in various parts of the knee joint. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii*. 2013;13(1):6 (In Russ.)].
 22. Lang TA, Secic M, editors. How to report statistics in medicine. Annotated guidelines for authors, editors, and reviewers, 2nd ed. Philadelphia: American College of Physicians; 2006.
 23. Каратеев АЕ. Достоинства и недостатки диациреина. Современная ревматология. 2014;8(4):90–5 [Karateev AE. Diacerein: Advantages and disadvantages. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):90–5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-4-90-95
 24. PRAC recommends suspension of diacerein containing medicines. Committee cites concerns over gastro-intestinal side effects and liver toxicity. 6 December 2013 EMA/679264/2013/rev.2.
 25. Fidelix TSA, Macedo CR, Maxwell LJ, et al. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(2):CD 005117. doi: 10.1002/14651858.CD 005117. pub3.
 26. Panova E, Jones G. Benefit-risk assessment of diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Drug Safety*. 2015;38(3):245–52. doi: 10.1007/s40264-015-0266-z