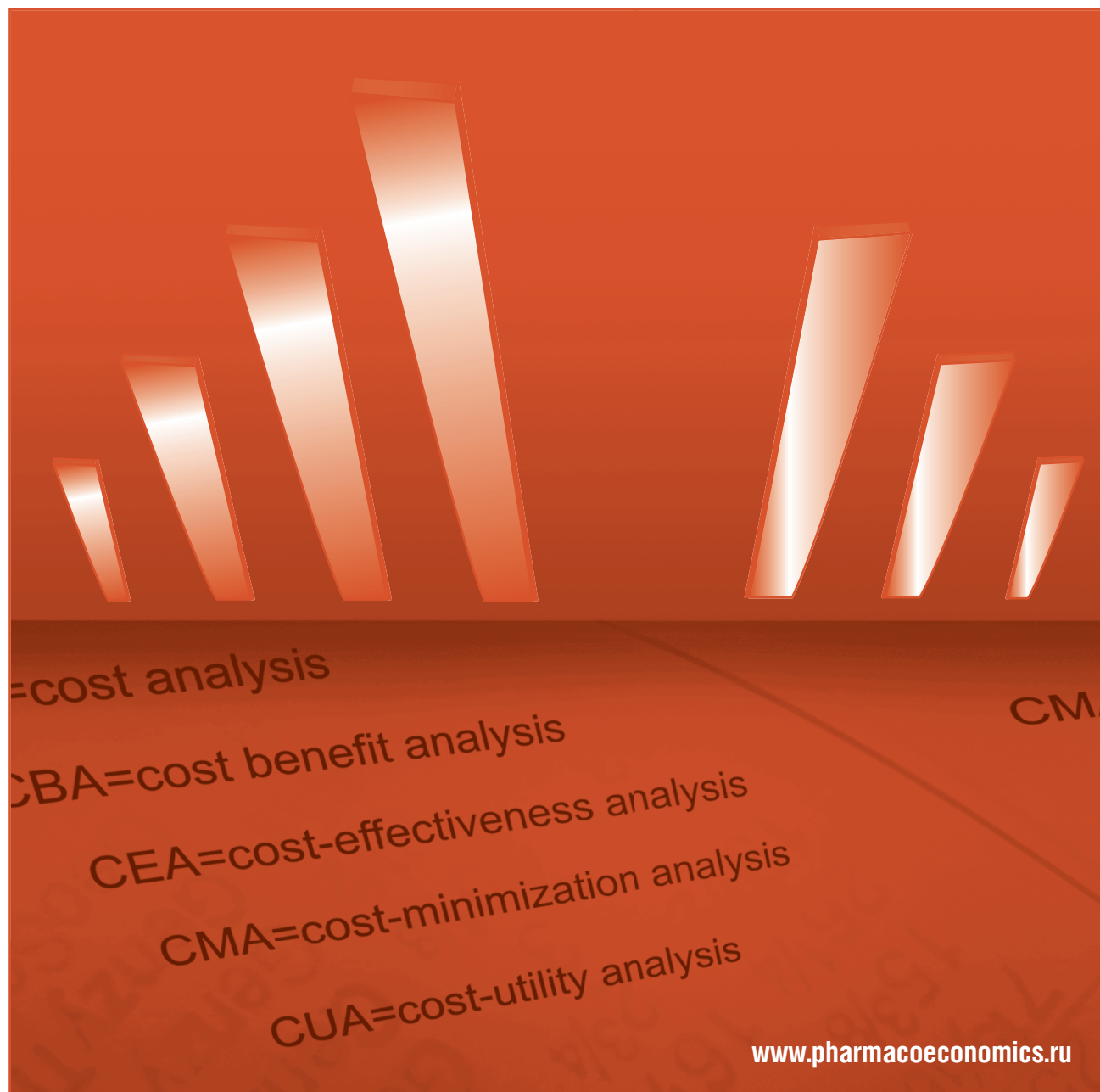


ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)

Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2021 Vol. 14 No. 3

№3

Том 14

2021

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru

<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.105>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Современные достижения в фармакотерапии остеоартрита на основе эндо- и фенотипирования

Сарвилина И.В.¹, Шавловская О.А.², Громова О.А.^{3,4}, Наумов А.В.⁵, Шаров М.Н.^{6,7}, Прокофьева Ю.С.⁶

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр «Новомедицина» (ул. Социалистическая, д. 74, Ростов-на-Дону 344002, Россия)

² Автономная некоммерческая организация высшего образования «Международный университет восстановительной медицины» (Фурманский пер., д. 8/2, Москва 105062, Россия)

³ Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 4, Москва 2119333, Россия)

⁴ Центр хранения и анализа больших данных Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Ленинские Горы, д. 1, Москва 119991, Россия)

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва 129226, Россия)

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва 127473, Россия)

⁷ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения г. Москвы (ул. Вучетича, д. 21, Москва 127206, Россия)

Для контактов: Сарвилина Ирина Владиславовна, e-mail: isarvilina@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обзор медицинской литературы посвящен современным данным в области диагностики и терапии остеоартрита с помощью эндо- и фенотипирования. Рассмотрены последние данные по эпидемиологии остеоартрита разных локализаций, современные определения и классификации эндотипов и фенотипов остеоартрита, патофизиологические закономерности и патоморфологические параллели фенотипов заболевания, новые методологические подходы к фенотипированию остеоартрита (прогностическое, прескриптивное фенотипирование, альтернативные методы), а также современные достижения в области фармакотерапии заболевания, основанные на данных отдельных рандомизированных клинических исследований и метаанализов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Остеоартрит, эндотипирование, фенотипирование, фармакотерапия остеоартрита.

Статья поступила: 06.07.2021 г.; в доработанном виде: 30.08.2021 г.; принята к печати: 20.09.2021 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование

Статья подготовлена при поддержке ЗАО «ФармФирма «Сотекс», что не повлияло на структуру исследования, анализ и интерпретацию данных, а также на принятие решения о публикации полученных результатов.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Сарвилина И.В., Шавловская О.А., Громова О.А., Наумов А.В., Шаров М.Н., Прокофьева Ю.С. Современные достижения в фармакотерапии остеоартрита на основе эндо- и фенотипирования. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14 (3): 379–405. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.105>.

Modern achievements in pharmacotherapy of osteoarthritis based on endo- and phenotyping

Sarvilina I.V.¹, Shavlovskaya O.A.², Gromova O.A.^{3,4}, Naumov A.V.⁵, Sharov M.N.^{6,7}, Prokofyeva Yu.S.⁶

¹ Medical Centre "Novomeditsina" (74 Sotsialisticheskaya, Rostov-on-Don 344002, Russia)

² International University of Restorative Medicine (8/2 Furmannyy Al., Moscow 105062, Russia)

³ Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center "Informatics and Management", Russian Academy of Sciences (4 Vavilov Str., Moscow 2119333, Russia)

⁴ Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University (1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia)

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University (16 Pervaya Leonov Str., Moscow 129226, Russia)

⁶ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (10 bld. 2 Delegatskaya Str., Moscow 127473, Russia)

⁷ Spasokukotskiy City Clinical Hospital (21 Vuchetich Str., Moscow 127206, Russia)

Corresponding author: Irina V. Sarvilina, e-mail: isarvilina@mail.ru

SUMMARY

The review of medical literature is devoted to modern data in the field of diagnosis and treatment of osteoarthritis using endo- and phenotyping. It includes the latest data on the epidemiology of osteoarthritis of different localizations, modern definitions and classifications of osteoarthritis endotypes and phenotypes, pathobiochemical patterns and pathomorphological parallels of disease phenotypes, new methodological approaches to the phenotyping of osteoarthritis (prognostic, prescriptive phenotyping, alternative methods), as well as modern advances in pharmacotherapy of the disease based on data from selected randomized controlled trials and meta-analyses.

KEYWORDS

Osteoarthritis, endotyping, phenotyping, pharmacotherapy of osteoarthritis.

Received: 06.07.2021; **in the revised form:** 30.08.2021; **accepted:** 20.09.2021

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Funding

The article was prepared with the financial support of Sotex PharmFirm, which did not affect the structure of the study, the data analysis and interpretation, as well as the decision to publish the results.

Author's contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Sarvilina I.V., Shavlovskaya O.A., Gromova O.A., Naumov A.V., Sharov M.N., Prokofyeva Yu.S. Modern achievements in pharmacotherapy of osteoarthritis based on endo- and phenotyping. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (3): 379–405 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.105>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Остеоартрит (ОА) составляет 45–49% в общей структуре ревматологических заболеваний в России [1]. Увеличение медико-социального и экономического бремени ОА во всех странах мира связано с высокой распространенностью ожирения и появлением чувствительных методов обнаружения ОА [2, 3]. ОА является наиболее частой причиной хронического болевого синдрома и функциональной недостаточности костно-мышечной системы, ухудшает качество жизни пациентов [4–6].

Согласно современному определению ОА – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондрального участка кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, периапартулярных мышц. ОА традиционно считался дегенеративным заболеванием суставов, но в связи с появлением новых данных экспериментальной и доказательной клинической медицины о том, что в его молекулярном патогенезе важную роль играет воспаление, патология рассматривается в рамках воспалительно-дегенеративного молекулярного патогенеза [7, 8].

Авторы различных исследований выявили, что существует значительная вариабельность клинического прогноза заболевания: у некоторых лиц ОА быстро прогрессирует, в то время как другие пациенты остаются со стабильной клинической картиной в течение нескольких лет [9–11]. Ученые выдвинули предположение, что ОА – это синдром, состоящий из нескольких различных фенотипов, а не самостоятельное заболевание [12].

В настоящее время лечение ОА направлено на решение следующих задач: уменьшение/купирование боли и локального воспаления, улучшение функциональной способности суставов и качества жизни пациента, снижение частоты обострений, замедление темпов прогрессирования заболевания, уменьшение вероятности развития инвалидизации и эндопротезирования суставов. Современное научно-обоснованное лечение ОА основано на немедикаментозных и фармакологических методах терапии, при этом хирургическое вмешательство показано больным с тяжелой инвалидизацией, состояние которых не улучшилось при нехирургических вмешательствах [13]. Несмотря на наличие множества методов лечения, исходы для пациентов с ОА обычно не являются оптимальными и они остаются уязвимыми к клиническим последствиям заболевания, связанным с болью и физическим состоянием [14]. Одной из причин неудач кли-

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Международные, американские и европейские научные консорциумы предложили применять клинические, биохимические данные и данные визуализации для исследования прогрессирования заболевания в когортах пациентов с остеоартритом
- ▶ Методы фенотипирования и современные достижения в области фармакотерапии остеоартрита основаны на данных рандомизированных клинических исследований и метаанализов

Что нового дает статья?

- ▶ Необходимо сформулировать суть изменений, способствующих развитию различных фенотипов остеоартрита и предложить новые учетные единицы для фенотипов заболевания при анализе его эпидемиологии
- ▶ Показано, что фенотипы остеоартрита могут проявляться в различиях факторов риска, прогностических факторов, характера и степени выраженности симптомов и признаков, траектории заболевания и реакции на конкретные методы лечения или лечение в целом
- ▶ Выявление фенотипов и эндотипов остеоартрита дает возможность разработать целенаправленное лечение для определенных подгрупп пациентов с применением нестероидных противовоспалительных средств, хондропротекторов, биотаргетных и иммунобиологических препаратов

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Анализ позволяет получить данные эпидемиологии заболевания для каждого фенотипа остеоартрита
- ▶ Системы идентификации эндо- и фенотипов остеоартрита можно внедрить в клиническую практику на основе стандартизированных данных о протеомных паттернах, биохимических маркерах и чувствительных параметрах визуализации
- ▶ В клинике появится возможность выявления лиц с повышенным риском прогрессирования остеоартрита и идентификации конкретных патологических процессов (эндотипов) для разработки целенаправленного персонализированного лечения

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ International, American and European scientific consortia have proposed to use clinical, imaging and biochemical data for the investigation of the progression of disease in cohorts of patients with osteoarthritis
- ▶ Phenotyping methods and modern advances in pharmacotherapy of osteoarthritis are based on randomized clinical trials and meta-analyses data

What are the new findings?

- ▶ It is necessary to formulate the essence of changes that contribute to the development of various phenotypes of osteoarthritis and to propose new accounting units in epidemiology
- ▶ Phenotypes of osteoarthritis can manifest themselves in differences of risk and prognostic factors, the nature and severity of symptoms, the trajectory of the disease and the response to treatment
- ▶ The identification of endo- and phenotypes of osteoarthritis allows to develop the targeted treatment for subgroups of patients with non-steroidal anti-inflammatory drugs, chondroprotectors, biotarget and immunobiological drugs

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The analysis allows to obtain disease epidemiology data for each osteoarthritis phenotype
- ▶ It is possible to implement the osteoarthritis endo- and phenotypes identification system based on data of proteomics, biochemical markers and imaging parameters
- ▶ In clinical practice, the possibility appears to identify individuals with risk of osteoarthritis progression and endotypes for the development of personalized treatment

нических испытаний лекарственных средств, предназначенных для модификации структурных изменений при ОА, является то, что сегодня не разработаны принципы персонализированной терапии с учетом знаний о фенотипах и молекулярных эндотипах ОА.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТЕОАРТРИТА РАЗНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ / EPIDEMIOLOGY OF OSTEOARTHRITIS OF DIFFERENT LOCALIZATIONS

Сегодня ОА поражено около 240 млн человек в мире, что составляет 10–12% населения Земли [15]. В среднем люди начинают испытывать симптомы ОА в возрасте 55 лет и живут с ними в течение 26 лет [16]. Старение населения в сочетании с малоподвижным образом жизни, снижением физической активности, пандемией ожирения способствуют увеличению заболеваемости хроническим ОА, который к 2050 г. претендует на роль наиболее распространенной формы поражения опорно-двигательного аппарата человека. Авторы исследования Global Burden of Disease (2010 г.) показали, что среди хронических заболеваний ОА тазобедренного и коленного суставов занимает 11-е место в мире по числу людей с инвалидностью и 38-е место по наибольшему влиянию на количество лет жизни с поправкой на инвалидность (англ. disability-adjusted life-year, DALY) [17, 18].

В медицинской литературе представлено три эпидемиологических исследования, посвященных распространенности ОА в Азии. X. Tang et al. (2016 г.) выполнили долгосрочное исследование состояния здоровья населения и времени выхода на пенсию в Китае (The China Health and Retirement Longitudinal Study, CHARLS). Средний возраст включенных в исследование составил 60 лет. Распространенность симптоматического ОА коленного сустава отмечена на уровне 8%. Этот показатель был выше у женщин, чем у мужчин, увеличивался с возрастом, формируя плато в возрасте 70 лет, и был обратно пропорционален уровню образования и другим параметрам социально-экономического статуса с учетом региональных различий [19].

В Японии авторы популяционного когортного исследования (Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability, ROAD) выявили очень высокую распространенность (более 90%) ОА кисти с поражением любого сустава кисти на уровне II ст. и выше по Келлгрэну–Лоуренсу и распространенностью эрозивного ОА кисти менее 5%. Более высокая распространенность патологии наблюдалась у лиц пожилого возраста (средний возраст пациентов – 66 лет) и с высоким индексом массы тела (ИМТ). Боль в суставах кисти чаще выявлялась при более высокой стадии рентгенологического повреждения сустава, особенно при эрозивном ОА кисти [20].

Авторы национального исследования в Южной Корее (The Korea National Health and Nutrition Examination Survey, KNHANES) 2010–

2012 г., посвященного вопросам здоровья и питания населения, обнаружили различия в частоте локализации симптоматического ОА у пациентов разного пола: распространенность ОА тазобедренного, коленного суставов и позвоночника составила 0,1%, 4,5% и 5,6% у мужчин и 0,2%, 19% и 16% у женщин соответственно. При этом 9% мужчин и почти 30% женщин отметили поражение ОА по крайней мере одного сустава, у 11% мужчин и 23% женщин выявили поражение как минимум двух суставов. Исследование показало, что возраст, низкий уровень социально-экономического статуса и проживание в сельской местности наиболее часто связаны с развитием и высокой распространенностью ОА [21].

В США в 2007–2008 гг. провели исследование в рамках общенационального опроса о состоянии здоровья населения [22], по результатам которого выявили, что около 7% взрослых лиц старше 25 лет (14 млн человек) имели симптоматический ОА коленного сустава, примерно у половины из них болезнь оказалась тяжелой степени выраженности. Наибольшая распространенность ОА отмечена у европеоидных женщин неиспаноязычного происхождения [23]. Авторы исследования, используя данные проекта по изучению ОА в округе Джонстон (штат Оклахома, США), сообщили стандартизированные по возрасту и полу показатели заболеваемости симптоматическим ОА тазобедренного сустава, ОА с рентгенологическим подтверждением, симптоматическим ОА I–II ст. и тяжелым симптоматическим ОА III–IV ст. по Келлгрену–Лоуренсу, которые составили 38, 24, 17 и 3,2 на 1000 человеко-лет соответственно. Уровень заболеваемости был ниже у афроамериканцев и повышался у европеоидных женщин с увеличением возраста. Частота появления симптомов была выше с увеличением ИМТ при отсутствии четких корреляций с рентгенологической стадией симптоматического ОА [24].

Целью многочисленных эпидемиологических исследований являлись модифицируемые факторы риска ОА, включая ИМТ, курение и уровень мочевой кислоты.

В двух исследованиях использовали данные большого реестра Каталонии (Испания) для изучения взаимосвязи ОА и ожирения. Авторы отметили, что у 2 млн лиц, наблюдавшихся более 4 лет, частота симптоматического ОА, особенно коленного сустава, увеличивается при повышении массы тела: частота возникновения ОА коленного, тазобедренного суставов и кисти у людей с нормальным весом составила 3,7, 1,7 и 2,6 на 1000 человеко-лет, но при ожирении II ст. достигала 19,5, 3,8 и 4,0 на 1000 человеко-лет соответственно [25].

В другом исследовании в период с 2006 по 2011 г. авторы выявили среди 5 млн человек 100 тыс. случаев ОА коленного сустава, из них 7% пациентов выполнено тотальное эндопротезирование коленного сустава. Риск данного вмешательства был пропорционален степени ожирения: по сравнению с нормальным весом люди с избыточной массой тела, а также пациенты с I, II и III ст. ожирения имели риски проведения тотального эндопротезирования коленного сустава 41%, 97%, 139% и 167% соответственно. Риск такового снижается на 31%, если пациенты переходят из категории лиц, страдающих ожирением, в категорию лиц с нормальной или избыточной массой тела [26].

D. Suh et al. (2016 г.) использовали данные исследования KHNANES для определения связи между качественным составом тела пациентов и появлением ОА коленного сустава. В исследуемой когорте распространенность ОА коленного сустава составила 41%, при этом у больных ОА была более высокая масса жировой компоненты в составе тела и более низкая мышечная масса, а также линейное увеличение ИМТ при повышении степени выраженности ОА по Келлгрену–Лоуренсу. Авторы выявили, что только

у женщин существовала связь между ОА коленного сустава и низкой мышечной массой [27].

В многоцентровом обсервационном исследовании The Osteoarthritis Initiative (OAI) с участием 2000 пациентов авторы в течение 10 лет изучали связь между курением и ОА, не выявив взаимосвязи между количеством пачек сигарет, выкуренных за определенный промежуток времени, и ОА с оценкой по индексу остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC) или рентгенологической ширине суставной щели [28].

В двух перекрестных исследованиях рассмотрели взаимосвязь между ОА и гиперурикемией/подагрой. M. Bevis et al. (2016 г.) не обнаружили статистически значимой связи между подагрой и ОА кисти, коленных суставов или стопы, подтвержденным рентгенологическим методом, в трех когортах пациентов (53 участника с подагрой и 211 без подагры) [29]. Авторы исследования в Китае (почти 5000 участников) отметили положительную связь между выявленными остеофитами и гиперурикемией у женщин [30].

В трех исследованиях изучали взаимосвязь между ОА и сердечно-сосудистыми заболеваниями. N. Veronese et al. (2016 г.) использовали данные исследования Progetto Veneta Anziano (Pro.V.A.), в которое были включены около 2000 итальянцев старше 65 лет. Две трети исследуемой когорты составили женщины и две трети имели ОА кисти (37%), тазобедренного сустава (28%), коленного сустава (44%), ОА двух и более суставов (34%). Частота сердечно-сосудистых заболеваний была выше среди больных ОА по сравнению с когортой лиц без ОА: 48% против 41%, скорректированное отношение рисков 1,22, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–1,49. Выявленная взаимосвязь подтверждена для ОА тазобедренного или коленного сустава, но не для ОА кисти и была сильнее при полиартикулярном ОА у женщин [31]. W. Chung et al. (2016 г.) сравнили пациентов с ОА, совпадающих по возрасту, полу, году поступления, с контрольными группами лиц без ОА (по 46 000 в каждой группе) и обнаружили, что за 8 лет зарегистрировано 5,4 случая острых коронарных событий на 1000 человек в год в группе пациентов с ОА по сравнению с 4,3 в группе пациентов без ОА (скорректированное отношение рисков составило 1,15, 95% ДИ 1,08–1,23) [32]. S. Kluzek et al. (2016 г.) изучили данные когортных исследований у пациенток, разделенных на четыре группы: 1) без рентгенологического подтверждения ОА и без боли, 2) ОА только с болью, 3) ОА с рентгенологическим подтверждением, 4) ОА с болью и рентгенологическим подтверждением, отдельно для суставов обеих кистей (n=808) и коленных суставов (n=821). У пациенток с ОА с болью и признаками ОА в коленном суставе отметили увеличение риска в 2 раза по всем причинам смертности и в 4 раза по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Боль в коленных суставах сопровождалась более высокими показателями смертности (скорректированное отношение рисков составило 1,5 по всем причинам и 3 для сердечно-сосудистых заболеваний) [33].

Таким образом, анализ данных эпидемиологических исследований в области ОА показал, что очень важно четко сформулировать суть изменений, способствующих развитию различных фенотипов ОА [34].

СОВРЕМЕННЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИИ ЭНДОТИПОВ И ФЕНОТИПОВ ОСТЕОАРТРИТА / MODERN DEFINITIONS AND CLASSIFICATIONS OF ENDOTYPES AND PHENOTYPES OF OSTEOARTHRITIS

В медицине фенотип может быть любой наблюдаемой характеристикой или признаком заболевания (морфология, развитие,

биохимия, физиологические свойства, поведение), не включающим молекулярный механизм развития. Фенотип – это совокупность наблюдаемых характеристик человека, которые являются результатом взаимодействия генетических факторов с факторами окружающей среды. Подгруппы пациентов со схожими клиническими характеристиками считаются представителями одного фенотипа. Разделение больных на отдельные подгруппы или подтипы иногда называют стратификацией. Фенотипы ОА можно определить как подтипы ОА, в основе которых лежат патобиологические механизмы и механизмы боли, и связанные с ними структурные и функциональные изменения в суставе. Пациенты могут быть классифицированы по одному или нескольким фенотипам ОА, что имеет прогностическое значение в отношении будущих структурных изменений и/или клинического течения болезни, а также определяет потенциально эффективные терапевтические цели у больных с высоким риском прогрессирования заболевания [35].

ОА может появиться вследствие широкого круга факторов (посттравматических, генетических, метаболических, биомеханических), и несколько механизмов участвуют в формировании восприятия боли [36].

В различных исследованиях авторы использовали разные наборы характеристик для определения фенотипов (результаты инструментальных методов исследования с визуализацией процесса, биохимический профиль, клинические характеристики) либо применяли определения, основанные на клинических исходах (например, клинические исходы или структурное прогрессирование ОА), или на базовых характеристиках с последующей ассоциацией фенотипов с исходами [37]. Кроме того, для идентификации фенотипов ОА использовали разные аналитические методы [12, 34, 36–38].

При ОА повторяющиеся и чрезмерные механические нагрузки на сустав и постоянное воздействие системного воспаления слабой интенсивности сосуществуют в течение жизни пациента и способствуют прогрессированию заболевания [39]. Постепенное разрушение суставного хряща, изменение костной ткани, воспаление слабой степени интенсивности и синовит лежат в основе боли, анатомических изменений и отека, нарушения подвижности суставов и, как следствие, снижения качества жизни пациента [40].

ОА кисти, в частности его эрозивная форма, относится к воспалительным фенотипам ОА [41–43]. Синовит является признаком ОА коленного сустава у значительного числа больных и в некоторых случаях даже предшествует ОА коленного сустава [44, 45]. Также выделен фенотип пациентов с ОА коленного сустава с особым поражением субхондральной кости и влиянием этого поражения на выраженность боли.

A. Dell'Isola et al. (2018 г.) использовали данные исследования OAI для классификации выборки пациентов с ОА коленного сустава (n=599) в группы с переменными, которые могут быть связаны с различными механизмами болезни, с последующим сравнением фенотипов для получения демографических и медицинских результатов. Больных, отнесенных к более чем одному фенотипу, выделили в группу со сложным ОА коленного сустава. Авторы смогли выделить фенотипы для 84% случаев ОА. Длительность заболевания оказалась короче при минимальной выраженности ОА. Фенотип хронической боли включал больше женщин (81%) [46].

Экспертная рабочая группа, созданная Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита, и мышечно-скелетным заболеваниям (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) и Европейским обществом гериатрической медицины (European Geriatric Medicine Society, EuGMS), предложила современные возможности профилирова-

ния пациентов при ОА. G. Herreo-Beaumont et al. (2017 г.) обсудили существование четырех различных фенотипов, включая биомеханический, остеопоротический, метаболический и воспалительный, характеристика которых способствует стратификации пациентов с ОА в клинических исследованиях [47].

Прогностическое фенотипирование – это идентификация подгрупп пациентов, которые с большей вероятностью в течение определенного периода времени достигнут определенного интересующего результата (например, прогрессирования заболевания, определяемого ухудшением структурных особенностей суставов и усилением боли). Прескриптивное фенотипирование направлено на определение подгрупп больных, которые с большей вероятностью ответят на конкретное вмешательство интересующим результатом (например, уменьшением боли или улучшением функции) [48].

Для выявления пациентов с быстрым прогрессированием ОА применяют стратегию стратификации на основе выявления клинико-патобиологических кластеров, описывающих молекулярные эндотипы, с помощью которых выполняют разработку биотаргетных лекарственных средств.

Молекулярные эндотипы ОА – это подтипы заболеваний, которые определяются различными молекулярными механизмами и сигнальными путями развития. Разные клинические фенотипы ОА могут состоять из перекрывающихся молекулярных эндотипов, которые можно идентифицировать по наличию специфических клеток или молекул биомаркеров в крови либо синовиальной жидкости.

Структурные изменения, наблюдающиеся в суставном хряще, синовиальной оболочке, субхондральной кости и других околосуставных тканях, регистрируются с помощью таких методов контроля, как рентгенография, магнитно-резонансная томография (МРТ) [49], ультразвуковое исследование (УЗИ) [50] и компьютерная томография, а также сопровождаются молекулярными и клеточными изменениями, происходящими в течение многих лет [51]. Молекулярная фаза болезни остается латентной десятилетиями [52].

Самое последнее определение ОА, опубликованное Международным обществом по исследованию остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI), – «болезнь, которая сначала проявляется как молекулярное расстройство (нарушение метаболизма суставных тканей) с последующими анатомическими и/или физиологическими нарушениями, характеризующимися деградацией хряща, ремоделированием костей, образованием остеофитов, воспалением суставов и потерей нормальной функции сустава» [53]. Происходит ряд ранних молекулярных изменений в хондроцитах и окружающей их микросреде, которые составляют молекулярный эндотип ОА. В обновленном определении также упоминается роль провоспалительных путей в патогенезе ОА, контролируемых врожденным иммунитетом [54].

Молекулярные изменения в тканях при раннем ОА могут быть изучены с помощью технологических платформ для эпигеномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики и липидомики [55], а также при контроле изменений в секретоме хондроцитов [56].

Разделение пациентов с ОА на фенотипы может быть затруднено с возрастом в связи с присутствием множественных сопутствующих заболеваний. Структурный эндотип, связанный со старением или клеточным старением, был предложен в нескольких исследованиях [57, 58]. Недавние работы позволили выделить секреторный фенотип (англ. senescence associated secretory phenotype, SASP) в хондроцитах из хряща при ОА, который предполагает фенотипические изменения на клеточном уровне, в том

числе старение хрящевой ткани, метаболические изменения в митохондриях, молекулярные изменения в секрете и микроокружении хрящевой ткани при ОА [59, 60].

Воспаление является важным молекулярным эндотипом при ОА. Синовиальное воспаление (синовит) вносит основной вклад в патофизиологию и симптомы ОА за счет увеличения локального синтеза провоспалительных цитокинов, хемокинов и медиаторов воспаления суставных тканей [61]. Воспаление синовиальной оболочки может возникать как на ранней, так и на поздней фазе ОА и связано с ее инфильтрацией мононуклеарными клетками, а также мембраны и прилегающей хрящевой ткани [62, 63]. С клинической точки зрения синовит в коленном суставе и образование остеофитов связаны с наличием боли в колене [64]. МРТ и доплерография применяются для диагностики синовита и выявляют его наиболее агрессивные формы в коленном суставе [65]. Следовательно, у нас есть возможность сочетать маркеры методов визуализации с биохимическими маркерами и разрабатывать комбинированные биомаркеры для каждого молекулярного эндотипа ОА.

M. Attur et al. (2011 г.) подтвердили существование эндотипа с повышенными воспалительными характеристиками в двух подгруппах пациентов с ОА коленного сустава с различными профилями экспрессии генов в лейкоцитах периферической крови. Клинические и структурные характеристики ОА были хуже в подгруппе больных с более высоким уровнем продукции интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) [66]. Другие потенциальные эндотипы включают эндотипы, связанные с метаболическими факторами [67, 68] и гормональной дисрегуляцией [69, 70].

Выполнены исследования по эндотипам боли. Лица с ОА коленного сустава или риском развития ОА, которые демонстрировали более выраженные признаки чувствительности к давлению и ее временное суммирование, характеризовались худшими клиническими показателями в перекрестных исследованиях [71, 72]. Кроме того, у этих больных с большей вероятностью развивались эпизоды стойкой боли через 2 года [73, 74]. Авторы показали, что тяжелое восприятие боли пациентом отрицательно влияет на исход боли [75].

Таким образом, фенотипы ОА могут проявляться в различиях факторов риска, прогностических факторов, характера и степени выраженности симптомов и признаков, траектории заболевания и/или реакции на конкретные методы лечения или лечение в целом. Система классификации фенотипов ОА, видимо, будет состоять из входных переменных, которые вместе отражают с определенной вероятностью наличие одного или нескольких патофизиологических механизмов и механизмов боли. Системы классификации могут использовать один или несколько показателей одного или более методов исследования (например, маркеры визуализации, биохимические маркеры и боль) для идентификации клинически значимого фенотипа или фенотипов ОА. Потенциально идентифицированный фенотип должен отличаться от других с точки зрения клинических проявлений соответствующих факторов, вызывающих заболевание, и/или его клинических исходов.

ФЕНОТИПИРОВАНИЕ ОСТЕОАРТРИТА: ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ / PHENOTYPING OF OSTEOARTHRITIS: PATHOBIOCHEMICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL PARALLELS

ОА долгое время считали заболеванием, связанным с потерей хрящевой ткани по причине ее изнашивания, в качестве триггеров которого рассматривали усиление давления на один определен-

ный сустав (например, перегрузка несущих суставов, нарушение конгруэнтности поверхностей в анатомическом суставе) или хрупкость хрящевого матрикса (изменения компонентов хрящевого матрикса, связанные с генетическими поломками).

Исследования последних двух десятилетий показали, что такие растворимые медиаторы, как цитокины или простагландины, могут увеличивать производство матриксных металлопротеиназ (ММП) хондроцитами. Авторы недавних экспериментальных работ выявили роль субхондральной кости в развитии ОА как механического демпфера и источника воспалительных медиаторов, участвующих в появлении боли и дегенерации глубокого слоя хрящевой ткани [76]. Источник и тип медиаторов воспаления могут отличаться и формировать различные фенотипы ОА [77].

Одним из клинических признаков ОА, отражающих наличие синовита вследствие утолщения синовиальной оболочки или присутствия выпота, является отек суставов. У пациентов появляется ночная боль, утренняя скованность в суставах, выпот в параллельных суставах [78]. Авторы исследования показали, что наличие синовита, наблюдаемого при артроскопии, МРТ или УЗИ, может быть суррогатным маркером тяжести ОА и ассоциироваться с увеличением риска рентгенологического подтверждения прогрессирования заболевания [79–82].

В различных исследованиях выявлено, что уровни С-реактивного белка (СРБ) отражают синовиальное воспаление и выраженность боли у пациентов с ОА [83, 84]. Известно, что после разрушения фрагменты хряща попадают в сустав и контактируют с синовиальной оболочкой. Синовиальные клетки реагируют на этот процесс как на воздействие инородного тела и начинают продуцировать медиаторы воспаления в синовиальную жидкость, активируют хондроциты, что приводит к синтезу ММП и усиливает дегенерацию хряща. Медиаторы воспаления также стимулируют синовиальный ангиогенез и увеличивают синтез провоспалительных цитокинов и ММП синовиальными клетками, замыкая порочный круг.

Авторы другой теории рассматривают синовиальную ткань в качестве основного триггера ОА [85], где важную роль в дегенерации хряща играют синовиальные макрофаги, ММП и остеофиты. Синовит стимулирует синовиальный ангиогенез, определяющий развитие боли при ОА через активацию макрофагов [86–89]. Молекулярные маркеры дендритных клеток обнаружены в синовиальной оболочке сустава на посттравматической биомодели ОА на ранних его стадиях [90]. J. Suurmond et al. (2011 г.) показали повышенную экспрессию ИЛ-17 в синовиальных тучных клетках при ОА [91].

Патобиохимические и патоморфологические процессы при ОА регистрируются на локальном и системном уровнях.

Сегодня врожденный иммунитет рассматривается многими авторами как триггер локального воспаления при ОА, который срабатывает после связывания специальных молекулярных структур с патогенами (англ. pathogen-associated molecular patterns, PAMP) с формированием молекулярных паттернов, связанных с повреждением (англ. damage-associated molecular patterns DAMP), на рецепторах распознавания паттернов (англ. pattern recognition receptors, PRR), сигнализирующих об опасности [92]. PRR делятся на связанные с мембраной (толл-подобные рецепторы (англ. toll-like receptor, TLR) – основные сигнальные рецепторы врожденной иммунной системы), цитоплазматические (семейство NLR, включающее NOD-подобные рецепторы, нуклеотид-связывающие домены NACHT, домены, включающие протеазы, фермент, превращающий ИЛ-1 β , геликазы РНК) и секретируемые (рецепторы к комплементу, коллектины). PAMP связывают бактериальные, вирусные лиганды и молекулы внеклеточного матрикса и рас-

познаются TLR и другими PRR. Плотность TLR увеличивается при поражении хряща при ОА [93]. Низкомолекулярные лиганды TLR-2 и TLR-4 – гиалуроновая кислота, фибронектин, тенасцин С и алармины (белки S100, белок B1 группы высокой подвижности [HMGB1]) были обнаружены в синовиальной жидкости при ОА [94–96]. Лиганды TLR-2 и TLR-4 стимулируют катаболические реакции в хондроцитах и/или воспалительные реакции в синовиоцитах [97]. Белки синовиальной жидкости при ОА индуцируют выработку макрофагами провоспалительных цитокинов посредством передачи сигналов через TLR-4 на ранней стадии заболевания [98]. Повышенный уровень ИЛ-15 обнаруживается в синовиальной жидкости на более ранних стадиях ОА коленного сустава по сравнению с его поздней стадией, и количество клеток CD8 в синовиальной мембране коррелирует с уровнем ММП-1 [99]. Q. Wang et al. (2011 г.) в рамках протеомного и транскриптомного анализа синовиальной жидкости и синовиальных оболочек пациентов с ОА обнаружили аномально высокую активацию комплемента [100].

Активация врожденных иммунных реакций может быть вызвана кристаллическими соединениями в суставной жидкости и ткани при ОА: дигидратом пирофосфата кальция и основным фосфатом кальция [101], которые вместе с мочевой кислотой взаимодействуют с инфламмасомой NALP-3 – внутриклеточным белковым комплексом, участвующим в активации ИЛ-1 β и ИЛ-18 путем расщепления прокаспазы-1 до каспазы-1 [102–105].

Воспалительные процессы, происходящие в тканях суставов, вне сустава отражаются в плазме крови, уровне лейкоцитов и провоспалительных медиаторов в крови больных ОА [106]. В пилотном исследовании обнаружили подгруппу пациентов с ОА с активированными лейкоцитами периферической крови [107]. В ходе кластерного анализа выявили две подгруппы больных ОА: пациенты одной подгруппы имели повышенный уровень ИЛ-1 β в лейкоцитах, другой – характеризовались нормальной экспрессией ИЛ-1 β в лейкоцитах. Больные подгруппы с повышенным уровнем ИЛ-1 β имели более выраженные показатели боли и снижения функции суставов, как и более высокий риск развития рентгенологического прогрессирования ОА [108].

Риск развития ОА суставов кисти увеличивается вдвое у пациентов с ожирением, что можно объяснить системным воспалением с участием адипокинов в абдоминальной жировой ткани с последующей активацией клеток в тканях сустава [109]. Среди адипокинов выделяют лептин, адипонектин, резистин и висфатин, которые обладают провоспалительным и/или противовоспалительным действием, способствуя нарушению функции суставов при ОА [110–113]. Авторы эпидемиологических и клинических исследований подчеркивают, что именно метаболический синдром, а не ожирение оказывает наибольшее влияние на появление и развитие ОА [114].

В одном из клинических исследований выявлена независимая связь между средней толщиной интимы сонной артерии и появлением ОА коленного сустава (отношение шансов (ОШ) 1,7; 95% ДИ 1,1–2,7), а также наличием каротидной атеросклеротической бляшки и прогрессированием ОА дистальных межфаланговых суставов (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,2–1,7) [115]. Причиной взаимосвязи патоморфологических изменений при атеросклерозе и ОА согласно одной из гипотез является воспалительная теория развития атеросклероза, когда окисленные липиды представляют собой наиболее вероятные пусковые факторы синтеза цитокинов [116]. E. Yusuf et al. (2009 г.) показали взаимосвязь между концентрацией адипокина в сыворотке крови и тяжестью ОА [110]. Авторы других исследований обнаружили, что системные адипокины могут определять развитие синовита [117, 118]. В качестве потен-

циального источника адипокинов рассматривается жировая ткань в коленном суставе [119–121].

S. Kyriakides et al. на биомодели индуцированного ОА у мышей, генетически подверженных риску развития болезни Альцгеймера, продемонстрировали обострение ОА и ускорение развития нейровоспаления (активация глиальных клеток, увеличение количества и размера амилоидных бляшек, высокая активность воспаления по уровню мРНК и антител) [122].

Окисленные белки повышают концентрацию активных форм кислорода в клетках, что усиливает окислительный стресс, вызывающий воспаление [123]. Окислительный стресс способствует старению клеток, в т.ч. хондроцитов [124].

Хондроциты характеризуются снижением способности к делению при высокой способности синтезировать растворимые медиаторы, которая с возрастом увеличивается и приводит к SASP, предполагающему участие нескольких воспалительных медиаторов и медиаторов, активирующихся при окислительном стрессе [125]. SASP – это отсроченный ответ на эпигеномное повреждение [126]. Продукция хондроцитами ММП-13, стимулированная ИЛ-1 β , увеличивается с возрастом, и стареющие хондроциты приобретают фенотип SASP [127].

Другая теория, связывающая воспаление, старение и ОА, основана на том, что конечные продукты гликирования (англ. advanced glycation end products, AGE), вырабатываемые неферментативным процессом в стареющих тканях, изменяют механические свойства хрящевой ткани. Они стимулируют хондроциты путем связывания со специфическими рецепторами на поверхности хондроцитов (англ. receptor for advanced glycation end products, RAGE). Этот процесс может привести к сверхсильному ответу в виде синтеза провоспалительных цитокинов и ММП [128, 129].

Известным является факт увеличения заболеваемости ОА у женщин после менопаузы, который связывают с изменением уровня эстрогена в крови и его взаимодействием с рецепторами в хондроцитах, субхондральных остеобластах и синовиоцитах [130]. Результирующим эффектом эстрогенов в отношении рецепторов является ингибирование экспрессии и секреции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 [131]. J. Pfeilschifter et al. показали, что снижение функции яичников сопровождается спонтанным повышением уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови, которые могут участвовать в развитии системного воспаления низкой интенсивности [132].

В настоящее время авторы многочисленных исследований доказали, что любая аномальная механическая нагрузка на сустав (растяжение, сжатие, напряжение сдвига, гидростатическое давление) трансформируется в активированные внутриклеточные сигналы посредством механорецепторов, находящихся на поверхности суставных клеток (ионные каналы, интегрины) [133]. Внутриклеточные сигналы от механорецепторов могут приводить к гиперэкспрессии растворимых медиаторов воспаления, таких как простагландины, хемокины и цитокины, при достижении определенных пороговых величин в хондроцитах и клетках субхондральной кости [134–136]. Преобразование механического сигнала в синтез медиаторов воспаления связано с активацией сигнальных путей NF- κ B и митоген-активированной протеинкиназы (англ. mitogen-activated protein kinase, MAPK) [137].

Таким образом, появление и прогрессирование ОА связано с наличием в организме человека системного воспаления низкой интенсивности. ОА может быть самостоятельной причиной заболеваний, связанных с возрастом, посредством межмолекулярных взаимодействий медиаторов воспаления, высвобождаемых в кровотоке.

ФЕНОТИПИРОВАНИЕ ОСТЕОАРТРИТА: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ОСНОВЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ / PHENOTYPING OF OSTEOARTHRITIS: RESEARCH RESULTS BASED ON MODERN METHODOLOGICAL APPROACHES

Для выявления фенотипов ОА коленного сустава используется несколько подходов с учетом этиологических факторов, факторов риска развития заболевания (метаболический, травматический, воспалительный и обмен в субхондральной кости) [138–140], генетических факторов [141] или клинических характеристик [34].

В исследовании van der Esch et al. (2015 г.) на основе кластерного анализа подтвердили ранее установленные фенотипы ОА коленного сустава с помощью сходства клинических характеристик пациентов ($n=551$): силы мышц бедра, ИМТ, степени тяжести ОА по Келлгрону–Лоуренсу и степени выраженности депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Авторы выявили пять фенотипов пациентов с ОА коленного сустава: «фенотип с минимальным поражением суставов», «фенотип с высокой мышечной силой», «фенотип тяжелого ОА по Келлгрону–Лоуренсу», «фенотип ожирения» и «фенотип с депрессивным настроением» [142].

Воспалительный фенотип особенно ярко выражен в подгруппе больных с ОА коленного сустава и пациентов с выраженным воспалительным профилем, у которых с наибольшей вероятностью ожидается эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [143]. Детальное исследование фибробластоподобных синовиоцитов при ОА и ревматоидном артрите показало, что передача сигналов от NF- κ B и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) также важна при синовите в случае ОА [144].

C. Haraden et al. (2019 г.) выполнили определение профиля биомаркеров синовиальной жидкости, характерного для пациентов с воспалительным фенотипом ОА, с применением высокочувствительного мультиплексного иммуноферментного анализа, который включал 47 различных цитокинов, хемокинов и факторов роста в синовиальной жидкости, специфически связанных с синовитом при ОА. Авторы обнаружили, что биомаркеры синовита при ОА связаны с показателями активированных макрофагов и нейтрофилов [145].

Современные методы, которые применяют для более точного определения воспалительного фенотипа, включают визуализацию (например, УЗИ или МРТ) для выявления синовита [34, 146], уровни в крови высокочувствительного СРБ и ИЛ-6 [147], маркеры растворимых макрофагов (CD14, CD163 в синовиальной жидкости и сыворотке) [148] и данные транскриптома лейкоцитов периферической крови [66]. Определение костного фенотипа будет включать визуализацию остеофитов и субхондрального склероза с использованием рентгенограмм и поражения костного мозга (ПКМ), обнаруженного с помощью МРТ. Биомаркеры метаболизма костной ткани (С-терминальный (СТХ-1) и N-терминальный (NTX-1) телопептиды коллагена I типа в моче, N-терминальный пептид проколлагена I (PINP) и остеокальцин в сыворотке крови) применяются для получения дополнительных данных об обменных процессах костной ткани [149, 150].

Прогностическое фенотипирование остеоартрита / Prognostic phenotyping of osteoarthritis

Неоднородность долгосрочных исходов ОА доказана в ряде недавних исследований с использованием анализа данных для выявления групп людей, следующих разными траекториями до достижения определенного результата. Используя анализ траек-

тории, авторы показали, что у меньшей части людей с ОА коленного сустава (примерно 1 из 10) выявлена потеря хряща, оцененная на МРТ в течение 2 лет [151], что согласуется с другими исследованиями, в которых для оценки результатов использовали рентгенограммы [9, 152]. В этой подгруппе у пациентов чаще отмечали прогрессирование боли, они являлись претендентами для полной замены коленного сустава. Эту подгруппу идентифицировали с довольно высокой точностью по набору исходных клинических характеристик и характеристик заболевания. В других работах определили модели прогнозирования прогрессирующего ОА коленного сустава [153–155] и случайного ОА коленного сустава с быстрым прогрессированием [156]. Однако в этих исследованиях использовали разные критерии прогрессирования: повышение степени выраженности ОА по шкале Келлгрена–Лоуренса [155] и уменьшение медиальной суставной щели на рентгенограммах [153].

Другие подгруппы пациентов были определены в соответствии с траекториями клинического прогрессирования ОА: у большинства наблюдается стабильное течение ОА на протяжении нескольких лет с легкими или умеренными симптомами, в то время как у других больных отмечено более тяжелое течение болезни с постоянной сильной болью и инвалидизацией или значительным снижением функции в течение нескольких лет. К исходным характеристикам, которые чаще предсказывали худшие исходы траектории клинического течения ОА, относятся высокий ИМТ, низкий уровень образования, более серьезные исходные симптомы и рентгенологические характеристики заболевания, психологические факторы и наличие других сопутствующих заболеваний [157].

Анализ скрытого класса переменных МРТ, полученных от лиц без рентгенологических признаков ОА в многоцентровом исследовании и включавших повреждение хряща, ПКМ, разрывы и экструзию мениска, синовит и выпот, был использован для определения шансов развития случайного рентгенологического ОА в четырех подгруппах [158]. Больные из подгрупп с более тяжелыми поражениями имели более высокий риск быстрого прогрессирования ОА, чем пациенты с легкими поражениями. Рентгенологические критерии прогрессирующего и не прогрессирующего ОА путем измерения динамики ширины суставной щели включили в критерии OARSI Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative and the Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT-OARSI) [159]. Эти критерии применяли для выбора пациентов с прогрессирующим и не прогрессирующим течением ОА при исследовании метаболизма мочи The Intensive Diet and Exercise for Arthritis с использованием метода анализа многомерных мультиколлинеарных данных. В ходе анализа выявили профиль метаболитов в моче больных с рентгенографическими признаками прогрессирующего ОА, в отличие от профиля пациентов с рентгенографическими признаками не прогрессирующего ОА [160].

Ученые из Фонда Национальных институтов здоровья (Foundation for the National Institutes of Health, FNIH) изучили 18 биомаркеров, измеренных у 194 пациентов при включении в исследование, через 12 и 24 мес [161]. Восемь кatabолических биомаркеров оказались лучшими предикторами боли и рентгенологического прогрессирования ОА в течение 48 мес: в моче – С-концевой телопептид коллагена II типа (uCTXII), С-концевой телопептид коллагена, сшитый коллагеном I типа (uNTXI), С-концевой телопептид коллагена I α и β (uCTX1 α и uCTX1 β), сывороточные уровни гиалуроновой кислоты и С-концевой телопептид коллагена II типа (sCTXI), а также анаболический маркер, N-концевой пропептид коллагена IIA (sPIIANP).

Прескриптивное фенотипирование остеоартрита / Prescriptive phenotyping of osteoarthritis

Результаты клинических исследований лекарственных средств применяют для изучения вариативности степени улучшения или отсутствия улучшения состояния пациентов с ОА при данном лечении. Показано, что подбор оптимальной обуви облегчает боль в коленях в значительно большей степени у больных с более тяжелыми структурными изменениями при ОА III–IV ст. по Келлгрону–Лоуренсу, чем у пациентов с более легким течением ОА (II ст. по Келлгрону–Лоуренсу) [162]. Степень тяжести ОА, представленная более высокими исходными показателями по шкале боли в коленных суставах (не менее 70 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)), была статистически значимо связана с большей реакцией на внутрисуставную инъекцию глюкокортикоидов через 4 нед по сравнению с инъекцией плацебо [163].

Большой интерес представляет костный фенотип ОА, при котором эффективными являются антирезорбтивные бисфосфонаты. У пациентов с ОА и ПКМ применение в клинических исследованиях бисфосфоната золедроновой кислоты привело к уменьшению боли и размера ПКМ в группе лечения по сравнению с группой, принимавшей плацебо в течение 6 мес, но не более 3 или 12 мес [164].

Прескриптивное фенотипирование используется для выявления пациентов, у которых с большей вероятностью регистрируются побочные эффекты от вмешательств. В подгруппе больных, получающих антитела к фактору роста нервов (англ. nerve growth factor, NGF), наблюдается более быстрое прогрессирование структурных изменений в суставах, что может ограничить использование препарата, если только пациенты с более высоким риском этого побочного эффекта не будут идентифицированы до начала лечения [165].

Метод анализа больших данных для фенотипирования остеоартрита / Big data analysis method for osteoarthritis phenotyping

Разнообразные методологии анализа больших объемов данных все чаще применяются для работы с комбинацией различных сведений, включающих результаты методов визуализации, биохимические биомаркеры и генетическую/геномную информацию, с целью выявления ключевых подгрупп пациентов с ОА и дальнейшего фенотипирования и эндотипирования [166–169].

Альтернативные методы обнаружения новых фенотипов остеоартрита / Alternative methods for detecting new phenotypes of osteoarthritis

Существует множество альтернативных подходов к проверке и обнаружению новых фенотипов ОА (например, методы скрытых классов, байесовские подходы, факторный анализ). Доступны различные инструменты для исследования кластерных данных [170, 171].

Контролируемые методы компьютерного анализа многомерных данных основаны на гипотезах. Одним из таких методологических подходов является объектно-ориентированный анализ [172], в котором рассматривается структура данных, определяются объекты данных и выбирается соответствующий вид анализа. Некоторые из методов объектно-ориентированного анализа включают дистанционно-взвешенную дискриминацию (англ. distance weighted discrimination, DWD) и тест «направление–проекция–перестановка» (англ. direction-projection-permutation, DiProPerm), которые можно использовать при проверке ранее предполагаемых фенотипов или для сравнения прогрессирующих и не прогрессирующих фенотипов ОА [169, 173–175].

A.E. Nelson et al. применили методы DWD и DiProPerm к общедоступному набору данных по ОА в рамках Initiative FNIH Biomarkers Consortium для оценки различий между пациентами с непрогрессирующими и прогрессирующими формами заболевания как по рентгенологическим критериям, так и по критерию боли [169]. Исследователи обнаружили, что среди 597 наблюдений и 73 переменных только сгруппированные исходные переменные, полученные методом MPT, внесли существенный вклад (диапазон баллов Z 10,28–11,62) в получение различий между прогрессирующими и непрогрессирующими формами ОА, в отличие от демографических и клинических переменных (Z 1,47) или биохимических маркеров (Z 2,43). Кроме того, специфические исходные переменные (индекс WOMAC, сывороточный N-пропептид коллагена IIa типа (sPIIANP) и латеральная экструзия мениска) были выше среди лиц с непрогрессирующей формой ОА, тогда как uCTX-II, ПМК и количество остеоцитов оказались выше у пациентов с прогрессирующей формой ОА. Авторы показали, что уровень sPIIANP был выше у больных с непрогрессирующей формой ОА, а uCTX-II был самым сильным биомаркером для прогноза прогрессирования ОА.

ФЕНОТИПИРОВАНИЕ ОСТЕОАРТРИТА И МЕТОДЫ ТЕРАПИИ / PHENOTYPING OF OSTEOARTHRITIS AND METHODS OF THERAPY

ОА является неоднородным заболеванием с проблемой разработки универсальной терапии для разнородных популяций пациентов в зависимости от фенотипа [139, 147, 176].

Отнесение больных к одному из пяти фенотипов по четырем клиническим характеристикам помогает в поиске оптимального персонализированного лечения ОА коленного сустава. Ведение пациентов с ОА коленного сустава, отнесенных к фенотипу «с минимальным поражением суставов», включает образование, обучение навыкам преодоления боли и самоуправления [177, 178]. Больным с ОА коленного сустава, отнесенным к фенотипу «с сильными мышцами», можно рекомендовать обучение навыкам преодоления боли и самоуправления, применение обезболивающих средств [179–181], а физические упражнения с укреплением скелетных мышц в данном случае не рекомендуются. Отнесение пациентов с ОА коленного сустава к фенотипу «тяжелого ОА по Келлгрону–Лоуренсу» является основой для принятия решения о хирургическом лечении [182]. Больным с фенотипом «ожирение» требуется диетическое питание наряду с лечебной физкультурой [183]. Пациенты с фенотипом ОА «с депрессивным настроением» нуждаются в специфическом лечении ОА [184, 185].

Авторы медицинских исследований убедительно показали роль снижения веса и физической активности для уменьшения симптомов и улучшения функционального статуса у больных ОА. В исследовательской программе Австралии продолжительностью 18 нед (n=1383, средний возраст 64 года, ИМТ 34 кг/м², ожирение 82%) отмечено, что потеря не менее 7,7% от исходного веса была необходима для достижения минимальной клинически значимой разницы по индексу WOMAC [186]. Авторы исследования, выполненного в США и включавшего 2200 человек (средний ИМТ до операции в этой группе составлял 46 кг/м²) после хирургического лечения ожирения, сообщили об улучшении в клиническом течении ОА. У 70% пациентов через 3 года наблюдения средняя потеря массы тела составила 30% от исходного уровня, отмечено значительное улучшение состояния коленного сустава с уменьшением боли и улучшением функции тазобедренного сустава по индексу WOMAC [187]. В обзор Кохрановской библиотеки включили 10 исследований по эффективности водных физических упражнений

при ОА коленного и тазобедренного суставов ($n=1000$), в которых наблюдалось умеренное облегчение боли, снижение инвалидизации и улучшение качества жизни сразу после завершения безопасного немедикаментозного лечения в течение 12 нед [188].

Положительный эффект лекарственного средства в отношении рентгенологического сужения суставной щели, модифицирующего течение болезни, в качестве «золотого стандарта» может не соответствовать всем фенотипам ОА. Антицитокиновая терапия до сих пор не имеет достаточной доказательной базы в отношении уменьшения симптомов ОА и ремоделирования структуры суставных тканей. Пилотные и рандомизированные клинические исследования (РКИ) не представили доказательных данных об эффективности и безопасности терапии ОА препаратами антител к ИЛ-1 и к ФНО- α [176, 189]. Данные РКИ этанерцепта при ОА коленного сустава являются обнадеживающими [190]. E. Vaysbrot et al. (2018 г.) в метаанализе различных исследований показали, что бисфосфонаты неэффективны для уменьшения болевого синдрома и структурного прогрессирования в коленном суставе при ОА [191].

L. Laslett et al. (2012 г.) продемонстрировали, что однократное введение 5 мг золедроновой кислоты в течение 6 мес 59 пациентам с ОА коленного сустава и ПКМ снижает выраженность боли по ВАШ и площадь ПКМ по сравнению с инфузией плацебо [164]. В дальнейшем выполнили многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ эффективности двух ежегодных инфузий золедроновой кислоты в отношении боли и выявили увеличение объема хрящевой ткани, измеренного через 24 мес у 223 пациентов с ОА коленного сустава и ПКМ [192]. Боль в колене и функция сустава, размер ПКМ через 24 мес у больных, принимавших две ежегодные инфузии золедроновой кислоты, статистически значимо не отличались от таковых у пациентов, которым вводили плацебо. Субанализ исследования SEKOIA (Strontium Ranelate in Knee Osteoarthritis Trial) показал, что лечение стронция ранелатом в острой фазе в суточной дозе 1–2 г уменьшает потерю объема хрящевой ткани у больных с ОА коленного сустава и ПКМ по сравнению с плацебо [193].

В двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом РКИ у 90 пациентов с симптоматическим, эрозивно-воспалительным ОА кисти и отсутствием эффективности стабильной дозы НПВП синовит оценивали по клиническим признакам с помощью УЗИ и в одной подгруппе с помощью МРТ на фоне введения Этанерцепта® из расчета 50 мг в неделю в течение 24 нед и по 25 мг в неделю до конца года. Авторы не обнаружили статистически значимых различий по ВАШ и другим клиническим исходам между Этанерцептом® и плацебо, но «реконструкция» сустава с отеком мягких тканей оказалась выше у пациентов, принимавших препарат [194].

Лутикизумаб® (иммуноглобулин с двойным вариабельным доменом против ИЛ-1 α/β) протестировали в ходе исследования II фазы в течение 1 года у пациентов с ОА коленного сустава и признаками синовита на УЗИ или МРТ [195]. Препарат вводили подкожно каждые 2 нед в дозах 25, 100 или 200 мг. Первичной конечной точки исследования (уменьшения боли по индексу WOMAC при приеме Лутикизумаба®) достигли через 16 нед при назначении препарата в дозе 100 мг, но не в дозах 25 или 200 мг и не в другие моменты времени в исследовании по сравнению с плацебо. Толщина хряща, наличие синовита и другие структурные конечные точки на МРТ и рентгенограммах не отличались в группах пациентов, принимавших Лутикизумаб® и плацебо.

Эффективность различных НПВП оценивали с помощью системного метаанализа в РКИ любых НПВП за период 1980–

2015 гг., в т.ч., коксибов, парацетамола и плацебо (каждая исследуемая группа состояла из более чем 100 участников). В метаанализ включили 74 исследования (более 58 000 участников) и обнаружили, что: 1) все препараты НПВП, независимо от дозы, уменьшают боль в суставе в сравнении с плацебо; 2) отсутствует эффективность парацетамола в отношении болевого синдрома в случае его дополнительного применения с НПВП; 3) наибольшей величиной эффекта обладают диклофенак и эторикоксиб (около 0,6), 4) диклофенак в дозе 150 мг/сут является наиболее эффективным доступным НПВП для лечения боли и нарушения функции при ОА [196–198]. В рандомизированном исследовании в 31 центре США сравнивали целекоксиб, напроксен и плацебо в группе пациентов из Азии с ОА коленного сустава ($n=367$) и не обнаружили различий по ВАШ по параметру боли между группами. Выявили небольшое улучшение общей оценки лечения по сравнению с плацебо и большую частоту нежелательных явлений в группе пациентов, принимавших напроксен [199]. Вопросы безопасности применения НПВП при ОА рассматривали ученые объединенной группы из Бельгии и Люксембурга в перекрестном исследовании ($n=800$) и обнаружили, что, несмотря на высокий риск поражения желудочно-кишечного тракта при назначении НПВП у большинства больных, только 37% из них принимали гастропротективные препараты [200]. Учитывая соотношение риска и пользы от применения НПВП при ОА, следует использовать пероральные НПВП в минимальной эффективной дозе и короткими курсами.

В Кохрановском обзоре представлены двойные слепые плацебо-контролируемые РКИ ($n=39$) у взрослых с поражением опорно-двигательного аппарата (ОА средней и тяжелой степени выраженности) и наличием боли от умеренной до тяжелой степени с применением современных НПВП по показанию «скелетно-мышечная боль» (более 10 000 участников). Исследования продолжительностью 6–12 нед показали, что диклофенак и кетопрофен для местного применения были более эффективны, чем плацебо [201]. В Японии авторы выполнили сравнительное исследование перорального и в форме лекарственного пластыря флурбипрофена у пациентов с ОА коленного сустава ($n=633$) и продемонстрировали отсутствие преимущества местной лекарственной формы по эффективности, но значительное преимущество этой формы по безопасности [202].

Авторы РКИ эффективности витамина D при симптоматическом ОА коленного сустава ($n=474$) продолжительностью 3 года не обнаружили различий в ширине суставной щели по данным рентгенографии при сравнении групп с применением витамина D и плацебо [203].

В двух обзорах литературы, посвященных исследованию эффективности внутрисуставного введения кортикостероидов, выявлена значительная и краткосрочная эффективность. Р. McCabe et al. (2016 г.) включили в обзор РКИ все глюкокортикостероиды для внутрисуставного введения пациентам с выраженной болью при ОА тазобедренного сустава (5 исследований, 346 участников, из них 134 пациента получили внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов). У большинства больных регистрировали тяжелое течение ОА. Все пациенты сообщили о снижении боли через 3–4 нед после внутрисуставного введения препаратов. В двух исследованиях авторы выявили клинически значимое уменьшение боли через 8 нед наблюдения [204]. В ходе исследования ОА Trial Bank провели метаанализ индивидуальных данных пациентов в опубликованных 30 РКИ по эффективности внутрисуставного введения глюкокортикостероидов при ОА тазобедренного и коленного суставов: семь РКИ ($n=620$) включили в метаанализ, в т.ч. в двух из них рассматривали эффективность при ОА тазобед-

ренного сустава, в пяти – при ОА коленного сустава. Авторы обнаружили значительные короткие (менее 4 нед) и среднесрочные (1–3 мес) преимущества внутрисуставного введения глюкокортикоидов, но данный вид терапии не влиял на долгосрочные (до 12 мес) исходы ОА [163].

Q. Zhang et al. (2016 г.) оценили выраженность боли и дисфункции коленного сустава при ОА до внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты, а также после рандомизации пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава ($n=92$) с максимальной аспирацией синовиальной жидкости и больных с ОА коленного сустава ($n=88$) при отсутствии аспирации синовиальной жидкости перед еженедельным внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты в течение 5 нед с последующим наблюдением в течение 25 нед. Авторы отметили, что боль по ВАШ при ходьбе уменьшалась и функция сустава по индексу WOMAC улучшалась в большей степени при внутрисуставном введении гиалуроновой кислоты, но не обнаружили статистически значимых различий в «общей оценке эффективности терапии» пациентом или врачом [205]. R. Altman et al. (2016 г.) рассмотрели влияние внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты в период до проведения эндопротезирования сустава у пациентов, получавших и не получавших (около 8000 и 14 000 соответственно) внутрисуставные инъекции. Авторы выявили, что среднее время до наступления операции эндопротезирования коленного сустава для тех больных, которые не получали внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты, составило 326 сут, а для тех, кто их получил, – 908 сут [206].

N. Tammachote et al. в двойном слепом РКИ сравнили эффективность внутрисуставного введения разовой дозы гиалуроновой кислоты и внутрисуставного введения триамцинолона с 1% лидокаином в разовой дозе 40 мг у пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава ($n=99$). Уменьшение боли, улучшение функции и объема движения в коленном суставе наблюдали в обеих группах через 6 мес, но при внутрисуставном введении триамцинолона у больных с ОА коленного сустава отметили лучшие краткосрочные результаты (1–2 нед) по показателю боли по ВАШ и функции сустава по индексу WOMAC [207]. В одноцентровом простом слепом проспективном РКИ Bisicchia et al. сравнили эффективность внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты по 2 инъекции в неделю ($n=75$) с эффективностью внутрисуставного введения метилпреднизолона ($n=75$) у пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава. В обеих группах авторы выявили эффективность терапии в отношении общего балла по индексу WOMAC с максимальным терапевтическим эффектом через 6 нед. Также отметили, что эффективность внутрисуставного введения метилпреднизолона была выше через 26 нед при отсутствии статистически значимых различий через 52 нед. Аналогичные изменения авторы зарегистрировали по эффективности обоих видов терапии в отношении показателя боли по ВАШ в обеих группах пациентов [208].

Предварительные клинические исследования не выявили нежелательных явлений для таких новых методов лечения ОА, как внутрисуставное введение рекомбинантного фактора роста фибробластов 18 сприфермина [209] и мезенхимальных стволовых клеток [210].

В трех небольших исследованиях были представлены результаты оценки эффективности внутрисуставного введения плазмы, богатой тромбоцитами (англ. platelet rich plasma, PRP), для терапии ОА коленного сустава: применяли PRP с низким содержанием лейкоцитов и сравнивали эффективность с эффективностью перорального ацетаминофена, физиологического раствора или внутрисуставного введения кортикостероида. У больных

с симптоматическим ОА коленного сустава отметили умеренное уменьшение боли и улучшение функции коленного сустава на 12-й неделе после введения PRP [211–213]. Авторы исследования в Италии рандомизировали 111 пациентов с симптоматическим ОА тазобедренного сустава в одну из трех групп: внутрисуставное введение только PRP (5 мл), внутрисуставное введение только гиалуроновой кислоты (2 мл) или внутрисуставное введение комбинации PRP и гиалуроновой кислоты (7 мл) под контролем УЗИ с интервалом 1 нед и оценкой эффективности через 2, 6 и 12 мес после инъекции. Группа пациентов, получавшая только PRP, имела большую эффективность, чем группа принимавших только гиалуроновую кислоту или группа принимавших комбинированную терапию, особенно через 2 и 6 мес, с развитием «преходящей болевой реакции» [214].

В настоящее время разработаны новые методы лечения, такие как целенаправленное воздействие на боль, включая ингибиторы фактора роста нервов: моноклональные антитела против NGF (танезумаб) [215, 216].

Симптоматические препараты замедленного действия (англ. symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA) нашли широкое применение в ревматологической практике за счет положительного влияния на метаболические процессы в хрящевой ткани и регенеративные возможности хондроцитов, снижения потребности в приеме НПВП, хорошей переносимости и высокой безопасности. Наиболее изученными среди них являются хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС) [217–219].

Эндогенные ХС поддерживают структурную целостность и эластичность хрящевой ткани, обеспечивают накопление воды и нутриентов в хряще. Экзогенные ХС, поступающие в виде фармакологических препаратов для терапии ОА, оказывают анальгетическое, противовоспалительное действие [220, 221] и способствуют активной регенерации хрящевой ткани.

Авторы биоинформационного анализа генома и протеома человека выявили таргетные белки – точки приложения фармакологического действия ХС (рецепторы CD44, CD97, гиалуронидазы HYAL1, HYAL2, металлопротеиназы). ХС способствует снижению воспалительных процессов за счет торможения активации провоспалительного транскрипционного фактора NF- κ B, активность которого тесно связана с такими общеизвестными маркерами воспаления, как ИЛ-1, ИЛ-6 и СРБ, и улучшает функцию суставов [222].

Сегодня в России существует широкий выбор инъекционных препаратов ХС для лечения ОА. Относительная дешевизна исходного сырья и применение устаревших технологий производства приводят к тому, что в лекарственные препараты включают субстанции ХС с различными степенями фармацевтической стандартизации. Недостаточно высокое качество стандартизации субстанции ХС в препаратах приводит к снижению эффективности и безопасности терапии ОА.

В России представлены результаты первого в мире метаанализа клинической эффективности стандартизированного препарата ХС Хондрогард® (ХГ) (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) при внутримышечном введении пациентам с ОА: 8 РКИ, 771 участник, средний возраст $53,6 \pm 6,2$ года, 26% мужчин, в т.ч. 508 пациентов с комплексной терапией (препарат ХГ + стандартная терапия) и 263 в группе контроля (только стандартная терапия). Важными характеристиками настоящего метаанализа являются следующие: 1) внутримышечное введение препарата ХС в составе комплексной терапии ОА (контроль – только стандартная терапия); 2) применение препарата ХС с высокой степенью фармацевтической стандартизации; 3) исследование эффектов только одного пре-

парата при одинаковом режиме дозирования (100 мг/мл, внутримышечно через день, первые 3 инъекции по 1 мл, начиная с 4-й инъекции по 2 мл). Авторы метаанализа подтвердили существенные взаимосвязи между применением ХГ и снижением балла ВАШ при ОА (8 исследований, $n=771$, ХГ: снижение $-28,3$ балла, контроль: $-11,6$ балла; $p=0,042$), статистическую значимость клинических эффектов использования препарата по индексу Лекена (4 исследования, $n=329$, ХГ: $-4,3$, контроль: $-1,4$; $p=0,0349$) и по индексу WOMAC (5 исследований, $n=560$, ХГ: $-338,4$, контроль: $-219,8$; $p=0,004$). Анализ динамики состояния пациентов по шкале ВАШ, индексам Лекена и WOMAC позволил сделать вывод, что терапия ХГ приводила к улучшению клинического течения заболевания от тяжелого до среднетяжелого, а также способствовала существенному повышению качества жизни пациентов при высоком уровне безопасности, особенно у больных ОА с коморбидными патологиями (ожирение, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2-го типа, доброкачественная гиперплазия предстательной железы) [221].

Исследования молекулярных эндотипов ОА позволили описать комплексные механизмы патогенетического действия ХС и ГС при терапии этого заболевания. Сегодня представлен систематический анализ 37 исследований в области молекулярной биологии и медицины ОА (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика) и выделены 483 гена и соответствующих белка, полиморфизмы и активность которых определяют патогенез заболевания. Белки – участники патофизиологического процесса условно разделили на три группы: 1) структурные белки соединительной ткани

(СТ); 2) белки, поддерживающие активность ростовых факторов СТ; 3) белки, способствующие ремоделированию и деградации СТ, а также белки, связанные с регуляцией воспаления (клеточный ответ на ФНО- α , ИЛ-1, бактериальные липополисахариды, активация NF- κ B и т.д.). Авторы установили, что ХС и ГС помимо уменьшения воспаления через ингибирование NF- κ B и рецепторов липополисахаридов (толл-рецепторов) также способствуют повышению экспрессии генов структурных белков СТ, ростовых факторов СТ и модулируют активность белков ремоделирования и деградации СТ при ОА [222]. На рисунке 1 представлены ключевые звенья молекулярного механизма действия ХС.

Таким образом, с терапевтической точки зрения выявление фенотипов и эндотипов ОА позволило бы разработать целенаправленное лечение для определенных подгрупп пациентов и в конечном итоге выделить наиболее эффективное и безопасное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Различные международные, американские и европейские научные консорциумы предложили применять клинические, визуализационные и биохимические данные для исследования прогрессирования заболевания в когортах пациентов с ОА, но крайне мало исследований посвящено изучению фенотипов ОА. Сегодня необходимы качественные и стандартизированные данные о протеомных паттернах и биохимических маркерах ОА и формирование взаимосвязи этих данных с чувствительными параметрами методов визуализации ОА для разработки комбинированных биомаркеров с целью фенотипирования ОА. Результатом этой работы ста-

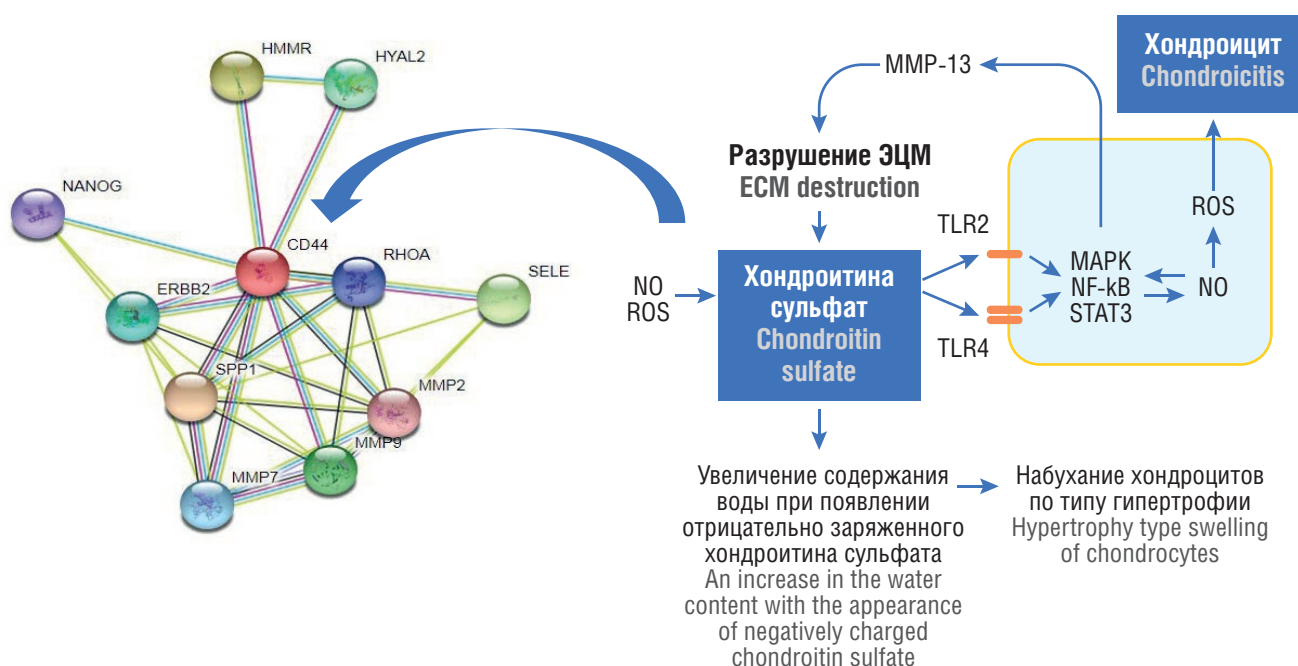


Рисунок 1. Ключевые звенья молекулярного механизма действия хондроитина сульфата.

CD44 – антиген CD44, рецептор для гиалуроновой кислоты; SPP1 – остеоподин; HMMR – рецептор гиалуроновой кислоты; SELE – E-селектин; MMP9 – матриксная металлопротеиназа-9; MMP13 – матриксная металлопротеиназа-13; HYAL2 – гиалуронидаза-2; ERBB2 – erbB-2 tyrosine kinase receptor; RHOA – RhoA transforming factor; NANOG – NANOG protein; MMP2 – type IV collagenase; TLR 2,4 – toll-подобные рецепторы 2-го и 4-го типов; NO – оксид азота; ROS – свободно-радикальное окисление; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; NF- κ B – ядерный фактор каппа B; STAT3 – сигнальный белок и активатор транскрипции 3; ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс

Figure 1. Key links of the molecular mechanism of action of chondroitin sulfate.

CD44 – CD44 antigen, receptor for hyaluronic acid; SPP1 – osteopontin; HMMR – receptor for hyaluronic acid; SELE – E-selectin; MMP9 – matrix metalloproteinase-9; MMP13 – matrix metalloproteinase-13; HYAL2 – hyaluronidase-2; ERBB2 – erbB-2 tyrosine kinase receptor; RHOA – RhoA transforming factor; NANOG – NANOG protein; MMP2 – type IV collagenase; TLR 2,4 – toll-like receptors of types 2, 4; NO – nitric oxide; ROS – free radical oxidation; MAPK – mitogen-activated protein kinase; NF- κ B – kappa B nuclear factor; STAT3 – signal protein and transcription activator 3; ECM – extracellular matrix

нет точная идентификация фенотипов ОА, что может значительно облегчить разработку лекарственных средств от раннего открытия молекулы до поздних этапов клинических исследований [223].

Исследования фенотипов ОА должны быть сосредоточены на достижении одной или нескольких из трех основных целей: выявление лиц с повышенным риском прогрессирования ОА; определение тех пациентов, кто с большей вероятностью получит пользу от конкретного существующего лечения; идентификация конкретных патологических процессов (эндотипов) для разработки целенаправленной персонализированной терапии.

Изучение фенотипов ОА других суставов, таких как тазобедренный сустав, кисти, стопы и позвоночник, значительно отстает от исследований фенотипов при ОА коленного сустава и также

должно стать предметом будущих работ. Различные фенотипы ОА могут сосуществовать в суставах с разными патофизиологическими особенностями (коленный сустав / сустав большого пальца стопы / тазобедренный сустав), хотя факторы риска, общие для более чем одного сустава, могут быть вовлечены в фенотип полиартрита [224].

Наличие высококачественных данных долгосрочных исследований, полученных в разных популяциях пациентов, является ключевым моментом для фенотипирования ОА. Усилия по объединению массива данных из существующих когортных исследований ОА и предыдущих клинических исследований необходимы, т.к. предоставят более крупные массивы данных для идентификации и проверки фенотипов ОА.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Тенденции распространенности ревматических заболеваний по МКБ-10 среди взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. *Наука и практика ревматологии*. 2012; 50 (3): 10–2. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2012-702>.
2. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G., et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 (1): 26–35. <https://doi.org/10.1002/art.23176>.
3. Murphy L., Schwartz T.A., Helmick C.G., et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59 (9): 1207–13. <https://doi.org/10.1002/art.24021>.
4. Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Инвалидность взрослого населения России, обусловленная ревматическими заболеваниями. *Русский медицинский журнал*. 2007; 15 (26): 1946–50.
5. Litwic A., Edwards M.H., Dennison E.M., Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*. 2013; 105 (1): 185–99. <https://doi.org/10.1093/bmb/lds038>.
6. Neogi T., Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2013; 39 (1): 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2012.10.004>.
7. Ishijima M., Watari T., Naito K., et al. Relationships between biomarkers of cartilage, bone, synovial metabolism and knee pain provide insights into the origins of pain in early knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13 (1): R22. <https://doi.org/10.1186/ar3246>.
8. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И., Насонов Е.Л. Патогенез остеоартрита и обоснование использования стронтия ренелата. *Наука и практика ревматологии*. 2013; 51 (6): 696–702. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-696-702>.
9. Bartlett S.J., Ling S.M., Mayo N.E., et al. Identifying common trajectories of joint space narrowing over two years in knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63 (12): 1722–8. <https://doi.org/10.1002/acr.20614>.
10. Collins J.E., Katz J.N., Dervan E.E., Losina E. Trajectories and risk profiles of pain in persons with radiographic, symptomatic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22 (5): 622–30. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.03.009>.
11. Karsdal M.A., Bihlet A., Byrjalsen I., et al. OA phenotypes, rather than disease stage, drive structural progression – identification of structural progressors from 2 phase III randomized clinical studies with symptomatic knee OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23 (4): 550–8. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.12.024>.
12. Bruyere O., Cooper C., Arden N., et al. Can we identify patients with high risk of osteoarthritis progression who will respond to treatment? A focus on epidemiology and phenotype of osteoarthritis. *Drugs Aging*. 2015; 32 (3): 179–87. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0243-3>.
13. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27 (11): 1578–89. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>.
14. Weinstein A.M., Rome B.N., Reichmann W.M., et al. Estimating the burden of total knee replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95 (5): 385–92. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.00206>.
15. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 389 (10053): 1545–602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6).
16. Losina E., Weinstein A., Reichmann W., et al. Lifetime risk and age at diagnosis of symptomatic knee osteoarthritis in the US. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65 (5): 703–11. <https://doi.org/10.1002/acr.21898>.
17. Cross M., Smith E., Hoy D., et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (7): 1323–30. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204763>.
18. WHO. Priority diseases and reasons for inclusion. Osteoarthritis. URL: https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_12Osteo.pdf (дата обращения 16.08.2021).
19. Tang X., Wang S., Zhan S., et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in China: results from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (3): 648–53. <https://doi.org/10.1002/art.39465>.
20. Kodama R., Muraki S., Oka H., et al. Prevalence of hand osteoarthritis and its relationship to hand pain and grip strength in Japan: the third survey of the ROAD study. *Mod Rheumatol*. 2016; 26 (5): 767–73. <https://doi.org/10.3109/14397595.2015.1130673>.
21. Park J.H., Hong J.Y., Han K., et al. Prevalence of symptomatic hip, knee, and spine osteoarthritis nationwide health survey analysis of an elderly Korean population. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (12): e6372. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006372>.
22. Holt H.L., Katz J.N., Reichmann W.M., et al. Forecasting the burden of advanced knee osteoarthritis over a 10-year period in a cohort of 60–64 year-old US adults. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19 (1): 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.10.009>.
23. Deshpande B.R., Katz J.N., Solomon D.H., et al. Number of persons with symptomatic knee osteoarthritis in the US: impact of race and ethnicity, age, sex, and obesity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68 (12): 1743–50. <https://doi.org/10.1002/acr.22897>.
24. Moss A.S., Murphy L.B., Helmick C.G., et al. Annual incidence rates of hip symptoms and three hip OA outcomes from a U.S. population-based cohort study: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24 (9): 1518–27. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.04.012>.
25. Reyes C., Leyland K.M., Peat G., et al. Association between overweight

- and obesity and risk of clinically diagnosed knee, hip, and hand osteoarthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (8): 1869–75. <https://doi.org/10.1002/art.39707>.
26. Leyland K.M., Judge A., Javaid M.K., et al. Obesity and the relative risk of knee replacement surgery in patients with knee osteoarthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (4): 817–25. <https://doi.org/10.1002/art.39486>.
27. Suh D.H., Han K.D., Hong J.Y., et al. Body composition is more closely related to the development of knee osteoarthritis in women than men: a cross-sectional study using the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1, 2). *Osteoarthritis Cartilage.* 2016; 24 (4): 605–11. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.10.011>.
28. Dubé C.E., Liu S.H., Driban J.B., et al. The relationship between smoking and knee osteoarthritis in the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016; 24 (3): 465–72. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.09.015>.
29. Bevis M., Marshall M., Rathod T., Roddy E. The association between gout and radiographic hand, knee and foot osteoarthritis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016; 17: 169. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1032-9>.
30. Ding X., Zeng C., Wei J., et al. The associations of serum uric acid level and hyperuricemia with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2016; 36 (4): 567–73. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3418-7>.
31. Veronese N., Trevisan C., De Rui M., et al. Association of osteoarthritis with increased risk of cardiovascular diseases in the elderly: findings from the Progetto Veneto Anziano study cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (5): 1136–44. <https://doi.org/10.1002/art.39564>.
32. Chung W.S., Lin H.H., Ho F.M., et al. Risks of acute coronary syndrome in patients with osteoarthritis: a nationwide population-based cohort study. *Clin Rheumatol.* 2016; 35 (11): 2807–13. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3391-x>.
33. Kluzek S., Sanchez-Santos M.T., Leyland K.M., et al. Painful knee but not hand osteoarthritis is an independent predictor of mortality over 23 years follow-up of a population-based cohort of middle-aged women. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (10): 1749–56. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208056>.
34. Felson D.T. Identifying different osteoarthritis phenotypes through epidemiology. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18 (5): 601–4. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.01.007>.
35. Van Spil W.E., Kubassovab O., Boesenb M., et al. Osteoarthritis phenotypes and novel therapeutic targets. *Biochem Pharmacol.* 2019; 165: 41–8. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.02.037>.
36. Castañeda S., Roman-Blas J.A., Largo R., Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53 (1): 1–3. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket247>.
37. Waarsing J.H., Bierma-Zeinstra S.M., Weinans H. Distinct subtypes of knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54 (9): 1650–8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev100>.
38. Karsdal M.A., Christiansen C., Ladel C., et al. Osteoarthritis – a case for personalized health care? *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22 (1): 7–16. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.10.018>.
39. Lieberthal J., Sambamurthy N., Scanzello C.R. Inflammation in joint injury and post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23 (11): 1825–34. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.08.015>.
40. Li G., Yin J., Gao J., et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15 (6): 223. <https://doi.org/10.1186/ar4405>.
41. Vlychou M., Koutroumpas A., Malizos K., Sakkas L.I. Ultrasonographic evidence of inflammation is frequent in hands of patients with erosive osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009; 17 (10): 1283–7. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.04.020>.
42. Mancarella L., Addimanda O., Pelotti P., et al. Ultrasound detected inflammation is associated with the development of new bone erosions in hand osteoarthritis: a longitudinal study over 3.9 years. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23 (11): 1925–32. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.06.004>.
43. Kortekaas M.C., Kwok W.Y., Reijnen M., Kloppenburg M. Inflammatory ultrasound features show independent associations with progression of structural damage after over 2 years of follow-up in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74 (9): 1720–4. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205003>.
44. Baker K., Grainger A., Niu J., et al. Relation of synovitis to knee pain using contrast-enhanced MRIs. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (10): 1779–83. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.121426>.
45. Felson D., Niu J., Neogi T., et al. Synovitis and the risk of knee osteoarthritis: the MOST Study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016; 24 (3): 458–64. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.09.013>.
46. Dell'Isola A., Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: data from the osteoarthritis initiative. *PLoS One.* 2018; 13 (1): e0191045. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191045>.
47. Herrero-Beaumont G., Roman-Blas J., Bruyère O., et al. Clinical settings in knee osteoarthritis: pathophysiology guides treatment. *Maturitas.* 2017; 96: 54–7. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.013>.
48. Jameson J.L., Longo D.L. Precision medicine – personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med.* 2015; 372 (23): 2229–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1503104>.
49. Hunter D.J., Altman R.D., Cicuttini F., et al. OARSI Clinical Trials Recommendations: knee imaging in clinical trials in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23 (5): 698–715. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.012>.
50. Okano T., Filippucci E., Di Carlo M., et al. Ultrasonographic evaluation of joint damage in knee osteoarthritis: feature-specific comparisons with conventional radiography. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55 (11): 2040–9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew304>.
51. Mobasheri A., Henrotin Y. Biomarkers of (osteo)arthritis. *Biomarkers.* 2015; 20 (8): 513–8. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2016.1140930>.
52. Kraus V.B., Burnett B., Coindreau J., et al. Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011; 19 (5): 515–42. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.08.019>.
53. Kraus V.B., Blanco F.J., Englund M., et al. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23 (8): 1233–41. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.036>.
54. Orlowsky E.W., Kraus V.B. The role of innate immunity in osteoarthritis: when our first line of defense goes on the offensive. *J Rheumatol.* 2015; 42 (3): 363–71. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140382>.
55. Steinberg J., Ritchie G.R., Roumeliotis T.I., et al. Integrative epigenomics, transcriptomics and proteomics of patient chondrocytes reveal genes and pathways involved in osteoarthritis. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 8935. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09335-6>.
56. Sanchez C., Bay-Jensen A.C., Pap T., et al. Chondrocyte secretome: a source of novel insights and exploratory biomarkers of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017; 25 (8): 1199–209. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.02.797>.
57. Collins J.A., Diekmann B.O., Loeser R.F. Targeting aging for disease modification in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018; 30 (1): 101–7. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000456>.
58. Jeon O.H., Kim C., Laberge R.M., et al. Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment. *Nat Med.* 2017; 23 (6): 775–81. <https://doi.org/10.1038/nm.4324>.
59. Mobasheri A., Matta C., Zákány R., Musumeci G. Chondrosenescence: definition, hallmarks and potential role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Maturitas.* 2015; 80 (3): 237–44. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.12.003>.

60. van der Kraan P., Matta C., Mobasheri A. Age-related alterations in signaling pathways in articular chondrocytes: implications for the pathogenesis and progression of osteoarthritis – a mini-review. *Gerontology*. 2017; 63 (1): 29–35. <https://doi.org/10.1159/000448711>.
61. Rahmati M., Mobasheri A., Mozafari M. Inflammatory mediators in osteoarthritis: a critical review of the state-of-the-art, current prospects, and future challenges. *Bone*. 2016; 85: 81–90. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.01.019>.
62. Sakkas L.I., Platsoucas C.D. The role of T cells in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56 (2): 409–24. <https://doi.org/10.1002/art.22369>.
63. Sellam J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6 (11): 625–35. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.159>.
64. Kaukinen P., Podlipská J., Guermazi A., et al. Associations between MRI-defined structural pathology and generalized and localized knee pain – the Oulu Knee Osteoarthritis study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24 (9): 1565–76. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.05.001>.
65. Koski J.M., Saarakkala S., Helle M., et al. Power Doppler ultrasonography and synovitis: correlating ultrasound imaging with histopathological findings and evaluating the performance of ultrasound equipments. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65 (12): 1590–5. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.051235>.
66. Attur M., Belitskaya-Lévy I., Oh C., et al. Increased interleukin-1 β gene expression in peripheral blood leukocytes is associated with increased pain and predicts risk for progression of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2011; 63 (7): 1908–17. <https://doi.org/10.1002/art.30360>.
67. Mobasheri A., Rayman M., Gualillo O., et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13 (5): 302–11. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.50>.
68. Roze R.H., Bierma-Zeinstra S.M., Agricola R., et al. Differences in MRI features between two different osteoarthritis subpopulations: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24 (5): 822–6. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.12.006>.
69. Snickers Y.H., Weinans H., Bierma-Zeinstra S.M., et al. Animal models for osteoarthritis: the effect of ovariectomy and estrogen treatment – a systematic approach. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16 (5): 533–41. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.01.002>.
70. Tanamas S.K., Wijethilake P., Wluka A.E., et al. Sex hormones and structural changes in osteoarthritis: a systematic review. *Maturitas*. 2011; 69 (2): 141–56. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.03.019>.
71. Cardoso J.S., Riley J.L. 3rd, Glover T., et al. Experimental pain phenotyping in community-dwelling individuals with knee osteoarthritis. *Pain*. 2016; 157 (9): 2104–14. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000625>.
72. Frey-Law L.A., Bohr N.L., Sluka K.A., et al. Pain sensitivity profiles in patients with advanced knee osteoarthritis. *Pain*. 2016; 157 (9): 1988–99. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000603>.
73. Osgood E., Trudeau J.J., Eaton T.A., et al. Development of a bedside pain assessment kit for the classification of patients with osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2015; 35 (6): 1005–13. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3191-z>.
74. Carlesso L.C., Neogi T. Identifying pain susceptibility phenotypes in knee osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 37 Suppl. 120 (5): 96–9.
75. Carlesso L.C., Segal N.A., Frey-Law L., et al. Pain susceptibility phenotypes in those free of knee pain with or at risk of knee osteoarthritis: the multicenter osteoarthritis study. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (4): 542–9. <https://doi.org/10.1002/art.40752>.
76. Egsgaard L.L., Eskehave T.N., Bay-Jensen A.C., et al. Identifying specific profiles in patients with different degrees of painful knee osteoarthritis based on serological biochemical and mechanistic pain biomarkers: a diagnostic approach based on cluster analysis. *Pain*. 2015; 156 (1): 96–107. <https://doi.org/10.1016/j.pain.0000000000000011>.
77. Goldring M., Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23 (5): 471–8. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328328349c2b1>.
78. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lefeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011; 377 (9783): 2115–26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60243-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60243-2).
79. Guermazi A., Roemer F.W., Hayashi D. Imaging of osteoarthritis: update from a radiological perspective. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23 (5): 484–91. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328328349c2d2>.
80. Sellam J., Berenbaum F. Clinical features of osteoarthritis. In: Firestein G.S., Budd R.C., Harris E.D. Jr., et al. (Eds.) *Kelley's textbook of rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2008: 1547–61.
81. Ayral X., Pickering E.H., Woodworth T.G., et al. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis – results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005; 13 (5): 361–7. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.01.005>.
82. Roemer F.W., Guermazi A., Felson D.T., et al. Presence of MRI-detected joint effusion and synovitis increases the risk of cartilage loss in knees without osteoarthritis at 30-month follow-up: the MOST study. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (10): 1804–9. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.150243>.
83. Pearle A.D., Scanzello C.R., George S., et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007; 15 (5): 516–23. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.10.010>.
84. Stürmer T., Brenner H., Koenig W., Günther K.P. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63 (2): 200–5. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.007674>.
85. Blom A.B., van Lent P.L., Holthuysen A.E., et al. Synovial lining macrophages mediate osteophyte formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004; 12 (8): 627–35. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2004.03.003>.
86. Blom A.B., van Lent P.L., Libregts S., et al. Crucial role of macrophages in matrix metalloproteinase-mediated cartilage destruction during experimental osteoarthritis: involvement of matrix metalloproteinase 3. *Arthritis Rheum*. 2007; 56 (1): 147–57. <https://doi.org/10.1002/art.22337>.
87. Hussein M.R., Fathi N.A., El-Din A.M., et al. Alterations of the CD4(+), CD8 (+) T cell subsets, interleukins-1 β , IL-10, IL-17, tumor necrosis factor α and soluble intercellular adhesion molecule-1 in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: preliminary observations. *Pathol Oncol Res*. 2008; 14 (3): 321–8. <https://doi.org/10.1007/s12253-008-9016-1>.
88. Haywood L., McWilliams D.F., Pearson C.I., et al. Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003; 48 (8): 2173–7. <https://doi.org/10.1002/art.11094>.
89. Mapp P.I., Walsh D.A. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8 (7): 390–8. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.80>.
90. E X., Cao Y., Meng H., et al. Dendritic cells of synovium in experimental model of osteoarthritis of rabbits. *Cell Physiol Biochem*. 2012; 30 (1): 23–32. <https://doi.org/10.1159/000339046>.
91. Suurmond J., Dorjé A., Boon M.R., et al. Mast cells are the main interleukin 17-positive cells in anticitrullinated protein antibody-positive and -negative rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13 (5): R150. <https://doi.org/10.1186/ar3466>.
92. Gordon S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell*. 2002; 111 (7): 927–30. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)01201-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)01201-1).
93. Kim H.A., Cho M.L., Choi H.Y., et al. The catabolic pathway mediated by Toll-like receptors in human osteoarthritic chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 2006; 54 (7): 2152–63. <https://doi.org/10.1002/art.21951>.
94. García-Aranda I., Guillén M.I., Gomar F., et al. High mobility group box 1 potentiates the pro-inflammatory effects of interleukin-1 β in

- osteoarthritic synoviocytes. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12 (4): R165. <https://doi.org/10.1186/ar3124>.
95. Scanzello C.R., Plaas A., Crow M.K. Innate immune system activation in osteoarthritis: is osteoarthritis a chronic wound? *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20 (5): 565–72. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32830aba34>.
96. van Lent P.L., Blom A.B., Schelbergen R.F., et al. Active involvement of alarmins S100A8 and S100A9 in the regulation of synovial activation and joint destruction during mouse and human osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64 (5): 1466–76. <https://doi.org/10.1002/art.34315>.
97. Sohn D.H., Sokolove J., Sharpe O., et al. Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14 (1): R7. <https://doi.org/10.1186/ar3555>.
98. Nair A., Kanda V., Bush-Joseph C., et al. Synovial fluid from patients with early osteoarthritis modulates fibroblast-like synoviocyte responses to toll-like receptor 4 and toll-like receptor 2 ligands via soluble CD14. *Arthritis Rheum*. 2012; 64 (7): 2268–77. <https://doi.org/10.1002/art.34495>.
99. Scanzello C.R., Umoh E., Pessler F., et al. Local cytokine profiles in knee osteoarthritis: elevated synovial fluid interleukin-15 differentiates early from end-stage disease. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009; 17 (8): 1040–8. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.02.011>.
100. Wang Q., Rozelle A.L., Lepus C.M., et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nat Med*. 2011; 17 (12): 1674–9. <https://doi.org/10.1038/nm.2543>.
101. MacMullan P., McMahon G., McCarthy G. Detection of basic calcium phosphate crystals in osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2011; 78 (4): 358–63. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.10.008>.
102. Rosenthal A.K. Crystals, inflammation, and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23 (2): 170–3. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283432d1f>.
103. Bougault C., Gosset M., Houard X., et al. Stress-induced cartilage degradation does not depend on NLRP3 inflammasome in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64 (12): 3972–81. <https://doi.org/10.1002/art.34678>.
104. Denoble A.E., Huffman K.M., Stabler T.V., et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (5): 2088–93. <https://doi.org/10.1073/pnas.1012743108>.
105. Martinon F., Pétrilli V., Mayor A., et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006; 440 (7081): 237–41. <https://doi.org/10.1038/nature04516>.
106. Attur M., Statnikov A., Aliferis C., et al. Inflammatory genomic and plasma biomarkers predict progression of symptomatic knee OA (SKOA). *Osteoarthritis Cartilage*. 2012; 20 (Suppl. 1): S34–5. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.02.562>.
107. Fernández-Puente P., Mateos J., Fernández-Costa C., et al. Identification of a panel of novel serum osteoarthritis biomarkers. *J Proteome Res*. 2011; 10 (11): 5095–101. <https://doi.org/10.1021/pr200695p>.
108. Bowes M.A., Vincent G.R., Wolstenholme C.B., Conaghan P.G. A novel method for bone area measurement provides new insights into osteoarthritis and its progression. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74 (3): 519–25. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204052>.
109. Pottie P., Presle N., Terlain B., et al. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! *Ann Rheum Dis*. 2006; 65 (11): 1403–5. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.061994>.
110. Yusuf E., Nelissen R.G., Ioan-Facsinay A., et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (4): 761–5. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.106930>.
111. Gabay O., Berenbaum F. Adipokines in arthritis: new kids on the block. *Curr Rheumatol Rev*. 2009; 5 (4): 226–32. <https://doi.org/10.2174/157339709790192440>.
112. Gómez R., Conde J., Scotece M., et al. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7 (9): 528–36. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.107>.
113. Gosset M., Berenbaum F., Salvat C., et al. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes: possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 (5): 1399–409. <https://doi.org/10.1002/art.23431>.
114. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. *Postgrad Med*. 2009; 121 (6): 9–20. <https://doi.org/10.3810/pgm.2009.11.2073>.
115. Sowers M., Karvonen-Gutierrez C.A., Palmieri-Smith R., et al. Knee osteoarthritis in obese women with cardiometabolic clustering. *Arthritis Rheum*. 2009; 61 (10): 1328–36. <https://doi.org/10.1002/art.24739>.
116. Hoeven T.A., Kavousi M., Clockaerts S., et al. Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2012; 72 (5): 646–51. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201178>.
117. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev*. 2006; 86 (2): 515–81. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2005>.
118. Filková M., Lisková M., Hulejová H., et al. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (2): 295–6. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.095737>.
119. de Boer T.N., van Spil W.E., Huisman A.M., et al. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012; 20 (8): 846–53. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.05.002>.
120. Clockaerts S., Bastiaansen-Jenniskens Y.M., Runhaar J., et al. The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18 (7): 876–82. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.03.014>.
121. Distel E., Cadoudal T., Durant S., et al. The infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: an important source of interleukin-6 and its soluble receptor. *Arthritis Rheum*. 2009; 60 (11): 3374–7. <https://doi.org/10.1002/art.24881>.
122. Kyriakides S., Tallents R.H., Miller J.N., et al. Osteoarthritis accelerates and exacerbates Alzheimer's disease pathology in mice. *J Neuroinflammation*. 2011; 8: 112. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-112>.
123. Licastro F., Candore G., Lio D., et al. Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immun Ageing*. 2005; 2 (1): 8. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-2-8>.
124. Loeser R.F. Aging and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23 (5): 492–6. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283494005>.
125. Coppé J.P., Desprez P.Y., Krtolica A., Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*. 2010; 5: 99–118. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-121808-102144>.
126. Campisi J., Andersen J.K., Kapahi P., Melov S. Cellular senescence: a link between cancer and age-related degenerative disease? *Semin Cancer Biol*. 2011; 21 (6): 354–9. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2011.09.001>.
127. Forsyth C.B., Cole A., Murphy G., et al. Increased matrix metalloproteinase-13 production with aging by human articular chondrocytes in response to catabolic stimuli. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005; 60 (9): 1118–24. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.9.1118>.
128. Lotz M., Loeser R.F. Effects of aging on articular cartilage homeostasis. *Bone*. 2012; 51 (2): 241–8. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.03.023>.
129. Rasheed Z., Akhtar N., Haqqi T.M. Advanced glycation end products induce the expression of interleukin-6 and interleukin-8 by receptor for

- advanced glycation end product-mediated activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor- κ B in human osteoarthritis chondrocytes. *Rheumatology*. 2011; 50 (5): 838–51. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq380>.
130. Tankó L., Søndergaard B.C., Oestergaard S., et al. An update review of cellular mechanisms conferring the indirect and direct effects of estrogen on articular cartilage. *Climacteric*. 2008; 11 (1): 4–16. <https://doi.org/10.1080/13697130701857639>.
131. Richette P., Dumontier M.F., Tahiri K., et al. Oestrogens inhibit interleukin 1 β -mediated nitric oxide synthase expression in articular chondrocytes through nuclear factor- κ B impairment. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66 (3): 345–50. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.059550>.
132. Pfeilschifter J., Köditz R., Pfohl M., Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev*. 2002; 23 (1): 90–119. <https://doi.org/10.1210/edrv.23.1.0456>.
133. Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011; 25 (6): 815–23. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.11.013>.
134. Chauffier K., Laiguillon M.C., Bougault C., et al. Induction of the chemokine IL-8/Kc by the articular cartilage: possible influence on osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2012; 79 (6): 604–9. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.12.013>.
135. Gosset M., Berenbaum F., Levy A., et al. Prostaglandin E2 synthesis in cartilage explants under compression: mPGES-1 is a mechanosensitive gene. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8 (4): R135. <https://doi.org/10.1186/ar2024>.
136. Issa R.I., Griffin T.M. Pathobiology of obesity and osteoarthritis: integrating biomechanics and inflammation. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*. 2012; 2 (2012). <https://doi.org/10.3402/pba.v2i0.17470>.
137. Sanchez C., Pesesse L., Gabay O., et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. *Arthritis Rheum*. 2012; 64 (4): 1193–203. <https://doi.org/10.1002/art.33445>.
138. Stevens A.L., Wishnok J.S., White F.M., et al. Mechanical injury and cytokines cause loss of cartilage integrity and upregulate proteins associated with catabolism, immunity, inflammation, and repair. *Mol Cell Proteomics*. 2009; 8 (7): 1475–89. <https://doi.org/10.1074/mcp.M800181-MCP200>.
139. Berenbaum F. Signaling transduction: target in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16 (5): 616–22. <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000133663.37352.4a>.
140. Bierma-Zeinstra S.M., Verhagen A.P. Osteoarthritis subpopulations and implications for clinical trial design. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13 (2): 213. <https://doi.org/10.1186/ar3299>.
141. van Meurs J.B., Uitterlinden A.G. Osteoarthritis year 2012 in review: genetics and genomics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012; 20 (12): 1470–6. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.08.007>.
142. van der Esch M., Knoop J., van der Leeden M., et al. Clinical phenotypes in patients with knee osteoarthritis: a study in the Amsterdam osteoarthritis cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23 (4): 544–9. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.01.006>.
143. Petersen K.K., Olesen A.E., Simonsen O., Arendt-Nielsen L. Mechanistic pain profiling as a tool to predict the efficacy of 3-week nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus paracetamol in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2019; 160 (2): 486–92. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001427>.
144. Cai P., Jiang T., Li B., et al. Comparison of rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) based on microarray profiles of human joint fibroblast-like synoviocytes. *Cell Biochem Funct*. 2019; 37 (1): 31–41. <https://doi.org/10.1002/cbf.3370>.
145. Haraden C.A., Huebner J.L., Hsueh M.F., Byers Kraus V. Synovial fluid biomarkers associated with osteoarthritis severity reflect macrophage and neutrophil related inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21 (1): 146. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1923-x>.
146. Conaghan P.G., Tennant A., Peterfy C.G., et al. Examining a whole-organ magnetic resonance imaging scoring system for osteoarthritis of the knee using Rasch analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006; 14 (Suppl. A): A116–21. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.03.011>.
147. Beavers K.M., Beavers D.P., Newman J.J., et al. Effects of total and regional fat loss on plasma CRP and IL-6 in overweight and obese, older adults with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23 (2): 249–56. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.11.005>.
148. Daghestani H.N., Pieper C.F., Kraus V.B. Soluble macrophage biomarkers indicate inflammatory phenotypes in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (4): 956–65. <https://doi.org/10.1002/art.39006>.
149. Huebner J.L., Bay-Jensen A.C., Huffman K.M., et al. Alpha C-telopeptide of type I collagen is associated with subchondral bone turnover and predicts progression of joint space narrowing and osteophytes in osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66 (9): 2440–9. <https://doi.org/10.1002/art.38739>.
150. Van Spil W.E., Nair S.C., Kinds M.B., et al. Systemic biochemical markers of joint metabolism and inflammation in relation to radiographic parameters and pain of the knee: data from CHECK, a cohort of early-osteoarthritis subjects. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23 (1): 48–56. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.09.003>.
151. Devesa L.A., Downie A., Tamez-Pena J.G., et al. Trajectories of femorotibial cartilage thickness among persons with or at risk of knee osteoarthritis: development of a prediction model to identify progressors. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27 (2): 257–65. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.09.015>.
152. Collins J.E., Katz J.N., Losina E. Identifying rapid structural disease progression in knee osteoarthritis. American College of Rheumatology. Meeting abstracts. URL: <http://acrabstracts.org/abstract/identifying-rapid-structural-disease-progression-in-knee-osteoarthritis/> (дата обращения 16.08.2021).
153. LaValley M.P., Lo G.H., Price L.L., et al. Development of a clinical prediction algorithm for knee osteoarthritis structural progression in a cohort study: value of adding measurement of subchondral bone density. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19 (1): 95. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1291-3>.
154. Liukkonen M.K., Mononen M.E., Klets O., et al. Simulation of subject-specific progression of knee osteoarthritis and comparison to experimental follow-up data: data from the Osteoarthritis Initiative. *Sci Rep*. 2017; 7: 9177. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09013-7>.
155. Zhang W., McWilliams D.F., Ingham S.L., et al. Nottingham knee osteoarthritis risk prediction models. *Ann Rheumatic Dis*. 2011; 70 (9): 1599–604. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.149807>.
156. Riddle D.L., Stratford P.W., Perera R.A. The incident tibiofemoral osteoarthritis with rapid progression phenotype: development and validation of a prognostic prediction rule. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24 (12): 2100–7. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.06.021>.
157. Devesa L.A., Melo L., Yamato T.P., et al. Knee osteoarthritis phenotypes and their relevance for outcomes: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017; 25 (12): 1926–41. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.08.009>.
158. Niu J., Felson D.T., Neogi T., et al. Patterns of coexisting lesions detected on magnetic resonance imaging and relationship to incident knee osteoarthritis: the multicenter osteoarthritis study. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (12): 3158–65. <https://doi.org/10.1002/art.39436>.
159. Ornetti P., Brandt K., Hellio-Le Graverand M.P., et al. OARSI-OMERACT definition of relevant radiological progression in hip/knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009; 17 (7): 856–63. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.01.007>.
160. Loeser R.F., Pathmasiri W., Sumner S.J., et al. Association of urinary metabolites with radiographic progression of knee osteoarthritis in overweight and obese adults: an exploratory study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24 (8): 1479–86. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.03.011>.
161. Kraus V.B., Collins J.E., Hargrove D., et al. Predictive validity of biochemical biomarkers in knee osteoarthritis: data from the FNIH OA

- Biomarkers Consortium. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76 (1): 186–95. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209252>.
162. Paterson K.L., Kasza J., Bennell K.L., et al. Moderators and mediators of effects of unloading shoes on knee pain in people with knee osteoarthritis: an exploratory analysis of the SHARK randomised controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018; 26 (2): 227–35. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.11.002>.
163. van Middelkoop M., Arden N.K., Atchia I., et al. The OA Trial Bank: meta-analysis of individual patient data from knee and hip osteoarthritis trials show that patients with severe pain exhibit greater benefit from intra-articular glucocorticoids. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24 (7): 1143–52. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.01.983>.
164. Laslett L.L., Doré D.A., Quinn S.J., et al. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71 (8): 1322–8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200970>.
165. Hochberg M.C. Serious joint-related adverse events in randomized controlled trials of anti-nerve growth factor monoclonal antibodies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23 (Suppl. 1): S18–21. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.10.005>.
166. Hu T., Oksanen K., Zhang W., et al. An evolutionary learning and network approach to identifying key metabolites for osteoarthritis. *PLoS Comput Biol*. 2018; 14 (3): e1005986. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005986>.
167. Lazzarini N., Runhaar J., Bay-Jensen A.C., et al. A machine learning approach for the identification of new biomarkers for knee osteoarthritis development in overweight and obese women. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017; 25 (12): 2014–21. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.09.001>.
168. Mobasheri A., van Spil W.E., Budd E., et al. Molecular taxonomy of osteoarthritis for patient stratification, disease management and drug development: biochemical markers associated with emerging clinical phenotypes and molecular endotypes. *Curr Opin Rheumatol*. 2019; 31 (1): 80–9. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000567>.
169. Nelson A.E., Fang F., Arbeeve L., et al. A machine learning approach to knee osteoarthritis phenotyping: data from the FNIH Biomarkers Consortium. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27 (7): 994–1001. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.12.027>.
170. Hastie T., Tibshirani R., Friedman J. The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction. 2nd ed. Springer; 2009.
171. Bastick A.N., Wesseling J., Damen J., et al. Defining knee pain trajectories in early symptomatic knee osteoarthritis in primary care: 5-year results from a nationwide prospective cohort study (CHECK). *Br J Gen Pract*. 2016; 66 (642): e32–9. <https://doi.org/10.3399/bjgp15X688129>.
172. Wang H., Marron J.S. Object oriented data analysis: sets of trees. *Ann Stat*. 2007; 35 (5): 1849–73. <https://doi.org/10.1214/00905360700000217>.
173. An H., Marron J.S., Schwartz T.A., et al. Novel statistical methodology reveals that hip shape is associated with incident radiographic hip osteoarthritis among African American women. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24 (4): 640–6. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.11.013>.
174. Marron J.S., Todd M.J., Ahn J. Distance-weighted discrimination. *J Am Stat Assoc*. 2007; 102 (480): 1267–71. <https://doi.org/10.1198/016214507000001120>.
175. Wei S., Lee C., Wichers L., Marron J.S. Direction-projection-permutation for high-dimensional hypothesis tests. *J Comput Graph Stat*. 2016; 25 (2): 549–69. <https://doi.org/10.1080/10618600.2015.1027773>.
176. Chevalier X., Goupille P., Beaulieu A.D., et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009; 61 (3): 344–52. <https://doi.org/10.1002/art.24096>.
177. Bennell K.L., Ahmed Y., Bryant C., et al. A physiotherapist-delivered integrated exercise and pain coping skills training intervention for individuals with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial protocol. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012; 13: 129. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-129>.
178. Kroon F.B., van der Burg L.R., Buchbinder R., et al. Self-management education programmes for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 15 (1): CD008963. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008963.pub2>.
179. Coleman S., Briffa N.K., Carroll G., et al. A randomised controlled trial of a selfmanagement education program for osteoarthritis of the knee delivered by health care professionals. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14 (1): R21. <https://doi.org/10.1186/ar3703>.
180. Driban J.B., Boehret S.A., Balasubramanian E., et al. Medication and supplement use for managing joint symptoms among patients with knee and hip osteoarthritis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012; 13: 47. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-47>.
181. Snijders G.F., van den Ende C.H., van den Bemt B.J., et al. Treatment outcomes of a Numeric Rating Scale (NRS)-guided pharmacological pain management strategy in symptomatic knee and hip osteoarthritis in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30 (2): 164–70.
182. Maillefert J.F., Roy C., Cadet C., et al. Factors influencing surgeons' decisions in the indication for total joint replacement in hip osteoarthritis in real life. *Arthritis Rheum*. 2008; 59 (2): 255–62. <https://doi.org/10.1002/art.23331>.
183. Jenkinson C.M., Doherty M., Avery A.J., et al. Effects of dietary intervention and quadriceps strengthening exercises on pain and function in overweight people with knee pain: randomized controlled trial. *BMJ*. 2009; 18 (339): b3170. <https://doi.org/10.1136/bmj.b3170>.
184. Gleicher Y., Croxford R., Hochman J., Hawker G. A prospective study of mental health care for comorbid depressed mood in older adults with painful osteoarthritis. *BMC Psychiatry*. 2011; 11: 147. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-147>.
185. Iyengar R.L., Gandhi S., Aneja A., et al. NSAIDs are associated with lower depression scores in patients with osteoarthritis. *Am J Med*. 2013; 126 (11): 1017.e11–18. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.02.037>.
186. Atukorala I., Makovey J., Lawler L., et al. Is there a dose-response relationship between weight loss and symptom improvement in persons with knee osteoarthritis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68 (8): 1106–14. <https://doi.org/10.1002/acr.22805>.
187. King W.C., Chen J.Y., Belle S.H., et al. Change in pain and physical function following bariatric surgery for severe obesity. *JAMA*. 2016; 315 (13): 1362–71. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3010>.
188. Bartels E.M., Juhl C.B., Christensen R., et al. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 3: CD005523. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005523.pub3>.
189. Verbruggen G., Wittoek R., Vander Cruyssen B., Elewaut D. Tumour necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71 (6): 891–8. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.149849>.
190. Maksymowych W.P., Russell A.S., Chiu P., et al. Targeting tumor necrosis factor alleviates signs and symptoms of inflammatory osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14 (5): R206. <https://doi.org/10.1186/ar4044>.
191. Vaysbrot E.E., Osani M.C., Musetti M.C., et al. Are bisphosphonates efficacious in knee osteoarthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018; 26 (2): 154–64. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.11.013>.
192. Aitken D., Laslett L.L., Cai G., et al. A protocol for a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial to compare the effect of annual infusions of zoledronic acid to placebo on knee structural change and knee pain over 24 months in knee osteoarthritis patients – ZAP2. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018; 19 (1): 217. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2143-2>.
193. Pelletier J.P., Roubille C., Raynauld J.P., et al. Disease-modifying

- effect of strontium ranelate in a subset of patients from the Phase III knee osteoarthritis study SEKOIA using quantitative MRI: reduction in bone marrow lesions protects against cartilage loss. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74 (2): 422–9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203989>.
194. Kloppenburg M., Ramonda R., Bobacz K., et al. Etanercept in patients with inflammatory hand osteoarthritis (EHOA): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77 (12): 1757–64. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213202>.
195. Fleischmann R.M., Bliddal H., Blanco F.J., et al. SAT0575 Safety and efficacy of lutikizumab (ABT-981), an anti-interleukin-1 alpha/beta dual variable domain (DVD) immunoglobulin, in subjects with knee osteoarthritis: results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77 (Suppl. 2): 1141–2. <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.2727>.
196. Bhala N., Emberson J., Merhi A., et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013; 382 (9894): 769–79. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9).
197. da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N., et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017; 390 (10090): e21–33. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31744-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31744-0).
198. Moore N., Salvo F., Duong M., Gulmez S.E. Does paracetamol still have a future in osteoarthritis? *Lancet*. 2016; 387 (10033): 2065–6. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01170-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01170-8).
199. Essex M.N., O'Connell M.A., Behar R., Bao W. Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Asian patients with knee osteoarthritis: summary of a randomized, placebocontrolled study. *Int J Rheum Dis*. 2016; 19 (3): 262–70. <http://doi.org/10.1111/1756-185X.12667>.
200. Vanderstraeten G., Lejeune T.M., Piessevaux H., et al. Gastrointestinal risk assessment in patients requiring non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: the GIRANO study. *J Rehabil Med*. 2016; 48 (8): 705–10. <http://doi.org/10.2340/16501977-2119>.
201. Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A., et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4 (4): CD007400. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD007400.pub3>.
202. Yataba I., Otsuka N., Matsushita I., et al. Efficacy of S-flurbiprofen plaster in knee osteoarthritis treatment: results from a phase III, randomized, active-controlled, adequate, and well-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2017; 27 (1): 130–6. <http://doi.org/10.1080/14397595.2016.1176624>.
203. Arden N.K., Cro S., Sheard S., et al. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis, the VIDEO study: a randomised controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24 (11): 1858–66. <http://doi.org/10.1016/j.joca.2016.05.020>.
204. McCabe P.S., Maricar N., Parkes M.J., et al. The efficacy of intra-articular steroids in hip osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24 (9): 1509–17. <http://doi.org/10.1016/j.joca.2016.04.018>.
205. Zhang Q., Zhang T. Effect on pain and symptoms of aspiration before hyaluronan injection for knee osteoarthritis: a prospective, randomized, single-blind study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2016; 95 (5): 366–71. <http://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000403>.
206. Altman R., Fredericson M., Bhattacharyya S.K., et al. Association between hyaluronic acid injections and tie-to-total knee replacement surgery. *J Knee Surg*. 2016; 29 (7): 564–70. <http://doi.org/10.1055/s-0035-1568992>.
207. Tammachote N., Kanitnate S., Yakumpor T., Panichkul P. Intraarticular, single-shot Hylan G-F 20 hyaluronic acid injection compared with corticosteroid in knee osteoarthritis: a double-blind, randomized controlled trial. *J Bone Jt Surg Am*. 2016; 98 (11): 885–92. <http://doi.org/10.2106/JBJS.15.00544>.
208. Bisicchia S., Bernardi G., Tudisco C. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34 (5): 857–63.
209. Dahlberg L.E., Aydemir A., Muurahainen N., et al. A first-in-human, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose ascending study of intra-articular rhFGF18 (sprifermin) in patients with advanced knee osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34 (3): 445–50.
210. Pers Y.M., Rackwitz L., Ferreira R., et al. Adipose mesenchymal stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: a phase I dose-escalation trial. *Stem Cells Transl Med*. 2016; 5 (7): 847–56. <http://doi.org/10.5966/sctm.2015-0245>.
211. Forogh B., Mianehsaz E., Shoaee S., et al. Effect of single injection of platelet-rich plasma in comparison with corticosteroid on knee osteoarthritis: a double-blind randomized clinical trial. *J Sports Med Phys Fitness*. 2016; 56 (7–8): 901–8.
212. Simental-Mendía M., Vilchez-Cavazos J.F., Peña-Martínez V.M., et al. Leukocyte-poor platelet-rich plasma is more effective than the conventional therapy with acetaminophen for the treatment of early knee osteoarthritis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2016; 136 (12): 1723–32. <http://doi.org/10.1007/s00402-016-2545-2>.
213. Smith P.A. Intra-articular autologous conditioned plasma injections provide safe and efficacious treatment for knee osteoarthritis: an FDA-sanctioned, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Sports Med*. 2016; 44 (4): 884–91. <http://doi.org/10.1177/0363546515624678>.
214. Dallari D., Stagni C., Rani N., et al. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma and hyaluronic acid, separately and in combination, for hip osteoarthritis: a randomized controlled study. *Am J Sports Med*. 2016; 44 (3): 664–71. <http://doi.org/10.1177/0363546515620383>.
215. Lane N.E., Schnitzer T.J., Birbara C.A., et al. Tanexumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2010; 363 (16): 1521–31. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0901510>.
216. Schnitzer T.J., Easton R., Pang S., et al. Effect of tanezumab on joint pain, physical function, and patient global assessment of osteoarthritis among patients with osteoarthritis of the hip or knee: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 322 (1): 37–48. <http://doi.org/10.1001/jama.2019.8044>.
217. Лила А.М., Громова О.А. Торшин И.Ю. и др. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (3): 88–97. <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97>.
218. Лила А.М., Торшин И.Ю., Громова О.А. Стоит ли переосмыслить полученный полвека назад положительный опыт применения хондроитинсульфатов при атеросклерозе? *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (2): 184–91. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.043>.
219. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology*. 2011; 19 (6): 299–306. <http://doi.org/10.1007/s10787-011-0098-0>.
220. Reginster J.Y. In people with hand osteoarthritis, chondroitin sulphate therapy for 6 months improves pain and function compared with placebo. *Evid Based Med*. 2012; 17 (5): 152–3. <http://doi.org/10.1136/ebmed-2011-100515>.
221. Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В. и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (4): 388–99. <http://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066>.
222. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М. и др. Стандартизированные формы хондроитина сульфата как патогенетическое средство лечения остеоартрита в контексте постгеномных исследований. *Современная ревматология*. 2021; 15 (1): 136–43. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-1-136-143>.

223. Bay-Jensen A.C., Thudium C.S., Mobasher A. Development and use of biochemical markers in osteoarthritis: current update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018; 30 (1): 121–8. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000467>.

REFERENCES:

1. Balabanova R.M., Erdes S.F. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000–2010. *Rheumatology Science and Practice.* 2012; 50 (3): 10–2 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2012-702>.
 2. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G., et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (1): 26–35. <https://doi.org/10.1002/art.23176>.
 3. Murphy L., Schwartz T.A., Helmick C.G., et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 59 (9): 1207–13. <https://doi.org/10.1002/art.24021>.
 4. Erdes Sh.F., Folomeeva O.M. Disability of the adult population of Russia due to rheumatic diseases. *Russian Medical Journal.* 2007; 15 (26): 1946–50 (in Russ.).
 5. Litwic A., Edwards M.H., Dennison E.M., Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull.* 2013; 105 (1): 185–99. <https://doi.org/10.1093/bmb/lds038>.
 6. Neogi T., Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2013; 39 (1): 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2012.10.004>.
 7. Ishijima M., Watari T., Naito K., et al. Relationships between biomarkers of cartilage, bone, synovial metabolism and knee pain provide insights into the origins of pain in early knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13 (1): R22. <https://doi.org/10.1186/ar3246>.
 8. Zaitseva E.M., Alekseeva L.I., Nasonov E.L. Pathogenesis of osteoarthritis and substantiation of the use of strontium ranelate. *Rheumatology Science and Practice.* 2013; 51 (6): 696–702 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-696-702>.
 9. Bartlett S.J., Ling S.M., Mayo N.E., et al. Identifying common trajectories of joint space narrowing over two years in knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63 (12): 1722–8. <https://doi.org/10.1002/acr.20614>.
 10. Collins J.E., Katz J.N., Dervan E.E., Losina E. Trajectories and risk profiles of pain in persons with radiographic, symptomatic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22 (5): 622–30. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.03.009>.
 11. Karsdal M.A., Bihlet A., Byrjalsen I., et al. OA phenotypes, rather than disease stage, drive structural progression – identification of structural progressors from 2 phase III randomized clinical studies with symptomatic knee OA. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23 (4): 550–8. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.12.024>.
 12. Bruyere O., Cooper C., Arden N., et al. Can we identify patients with high risk of osteoarthritis progression who will respond to treatment? A focus on epidemiology and phenotype of osteoarthritis. *Drugs Aging.* 2015; 32 (3): 179–87. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0243-3>.
 13. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019; 27 (11): 1578–89. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>.
 14. Weinstein A.M., Rome B.N., Reichmann W.M., et al. Estimating the burden of total knee replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95 (5): 385–92. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.00206>.
 15. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016; 389 (10053): 1545–602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6).
 16. Losina E., Weinstein A., Reichmann W., et al. Lifetime risk and age at

224. Gullo T.R., Golightly Y.M., Cleveland R.J., et al. Defining multiple joint osteoarthritis, its frequency and impact in a community-based cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 48 (6): 950–7. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.001>.

diagnosis of symptomatic knee osteoarthritis in the US. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013; 65 (5): 703–11. <https://doi.org/10.1002/acr.21898>.
 17. Cross M., Smith E., Hoy D., et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (7): 1323–30. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204763>.
 18. WHO. Priority diseases and reasons for inclusion. Osteoarthritis. Available at: https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_12Osteo.pdf (accessed 16.08.2021).
 19. Tang X., Wang S., Zhan S., et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in China: results from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (3): 648–53. <https://doi.org/10.1002/art.39465>.
 20. Kodama R., Muraki S., Oka H., et al. Prevalence of hand osteoarthritis and its relationship to hand pain and grip strength in Japan: the third survey of the ROAD study. *Mod Rheumatol.* 2016; 26 (5): 767–73. <https://doi.org/10.3109/14397595.2015.1130673>.
 21. Park J.H., Hong J.Y., Han K., et al. Prevalence of symptomatic hip, knee, and spine osteoarthritis nationwide health survey analysis of an elderly Korean population. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (12): e6372. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006372>.
 22. Holt H.L., Katz J.N., Reichmann W.M., et al. Forecasting the burden of advanced knee osteoarthritis over a 10-year period in a cohort of 60–64 year-old US adults. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011; 19 (1): 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.10.009>.
 23. Deshpande B.R., Katz J.N., Solomon D.H., et al. Number of persons with symptomatic knee osteoarthritis in the US: impact of race and ethnicity, age, sex, and obesity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016; 68 (12): 1743–50. <https://doi.org/10.1002/acr.22897>.
 24. Moss A.S., Murphy L.B., Helmick C.G., et al. Annual incidence rates of hip symptoms and three hip OA outcomes from a U.S. population-based cohort study: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016; 24 (9): 1518–27. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.04.012>.
 25. Reyes C., Leyland K.M., Peat G., et al. Association between overweight and obesity and risk of clinically diagnosed knee, hip, and hand osteoarthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (8): 1869–75. <https://doi.org/10.1002/art.39707>.
 26. Leyland K.M., Judge A., Javaid M.K., et al. Obesity and the relative risk of knee replacement surgery in patients with knee osteoarthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (4): 817–25. <https://doi.org/10.1002/art.39486>.
 27. Suh D.H., Han K.D., Hong J.Y., et al. Body composition is more closely related to the development of knee osteoarthritis in women than men: a cross-sectional study using the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1, 2). *Osteoarthritis Cartilage.* 2016; 24 (4): 605–11. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.10.011>.
 28. Dubé C.E., Liu S.H., Driban J.B., et al. The relationship between smoking and knee osteoarthritis in the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016; 24 (3): 465–72. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.09.015>.
 29. Bevis M., Marshall M., Rathod T., Roddy E. The association between gout and radiographic hand, knee and foot osteoarthritis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016; 17: 169. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1032-9>.

30. Ding X., Zeng C., Wei J., et al. The associations of serum uric acid level and hyperuricemia with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2016; 36 (4): 567–73. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3418-7>.
31. Veronese N., Trevisan C., De Rui M., et al. Association of osteoarthritis with increased risk of cardiovascular diseases in the elderly: findings from the Progetto Veneto Anziano study cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (5): 1136–44. <https://doi.org/10.1002/art.39564>.
32. Chung W.S., Lin H.H., Ho F.M., et al. Risks of acute coronary syndrome in patients with osteoarthritis: a nationwide population-based cohort study. *Clin Rheumatol.* 2016; 35 (11): 2807–13. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3391-x>.
33. Kluzek S., Sanchez-Santos M.T., Leyland K.M., et al. Painful knee but not hand osteoarthritis is an independent predictor of mortality over 23 years follow-up of a population-based cohort of middle-aged women. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (10): 1749–56. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208056>.
34. Felson D.T. Identifying different osteoarthritis phenotypes through epidemiology. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18 (5): 601–4. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.01.007>.
35. Van Spil W.E., Kubassovab O., Boesens M., et al. Osteoarthritis phenotypes and novel therapeutic targets. *Biochem Pharmacol.* 2019; 165: 41–8. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.02.037>.
36. Castañeda S., Roman-Blas J.A., Largo R., Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53 (1): 1–3. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket247>.
37. Waarsing J.H., Bierma-Zeinstra S.M., Weinans H. Distinct subtypes of knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54 (9): 1650–8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev100>.
38. Karsdal M.A., Christiansen C., Ladel C., et al. Osteoarthritis – a case for personalized health care? *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22 (1): 7–16. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.10.018>.
39. Lieberthal J., Sambamurthy N., Scanzello C.R. Inflammation in joint injury and post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23 (11): 1825–34. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.08.015>.
40. Li G., Yin J., Gao J., et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15 (6): 223. <https://doi.org/10.1186/ar4405>.
41. Vlychou M., Koutroumpas A., Malizos K., Sakkas L.I. Ultrasonographic evidence of inflammation is frequent in hands of patients with erosive osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009; 17 (10): 1283–7. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.04.020>.
42. Mancarella L., Addimanda O., Pelotti P., et al. Ultrasound detected inflammation is associated with the development of new bone erosions in hand osteoarthritis: a longitudinal study over 3.9 years. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23 (11): 1925–32. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.06.004>.
43. Kortekaas M.C., Kwok W.Y., Reijnierse M., Kloppenburg M. Inflammatory ultrasound features show independent associations with progression of structural damage after over 2 years of follow-up in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74 (9): 1720–4. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205003>.
44. Baker K., Grainger A., Niu J., et al. Relation of synovitis to knee pain using contrast-enhanced MRIs. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (10): 1779–83. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.121426>.
45. Felson D., Niu J., Neogi T., et al. Synovitis and the risk of knee osteoarthritis: the MOST Study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016; 24 (3): 458–64. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.09.013>.
46. Dell'Isola A., Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: data from the osteoarthritis initiative. *PLoS One.* 2018; 13 (1): e0191045. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191045>.
47. Herrero-Beaumont G., Roman-Blas J., Bruyère O., et al. Clinical settings in knee osteoarthritis: pathophysiology guides treatment. *Maturitas.* 2017; 96: 54–7. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.013>.
48. Jameson J.L., Longo D.L. Precision medicine – personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med.* 2015; 372 (23): 2229–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1503104>.
49. Hunter D.J., Altman R.D., Cicuttini F., et al. OARS Clinical Trials Recommendations: knee imaging in clinical trials in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23 (5): 698–715. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.012>.
50. Okano T., Filippucci E., Di Carlo M., et al. Ultrasonographic evaluation of joint damage in knee osteoarthritis: feature-specific comparisons with conventional radiography. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55 (11): 2040–9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew304>.
51. Mobasheri A., Henrotin Y. Biomarkers of (osteo)arthritis. *Biomarkers.* 2015; 20 (8): 513–8. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2016.1140930>.
52. Kraus V.B., Burnett B., Coindreau J., et al. Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011; 19 (5): 515–42. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.08.019>.
53. Kraus V.B., Blanco F.J., Englund M., et al. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23 (8): 1233–41. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.036>.
54. Orlowsky E.W., Kraus V.B. The role of innate immunity in osteoarthritis: when our first line of defense goes on the offensive. *J Rheumatol.* 2015; 42 (3): 363–71. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140382>.
55. Steinberg J., Ritchie G.R., Roumeliotis T.I., et al. Integrative epigenomics, transcriptomics and proteomics of patient chondrocytes reveal genes and pathways involved in osteoarthritis. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 8935. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09335-6>.
56. Sanchez C., Bay-Jensen A.C., Pap T., et al. Chondrocyte secretome: a source of novel insights and exploratory biomarkers of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017; 25 (8): 1199–209. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.02.797>.
57. Collins J.A., Diekmann B.O., Loeser R.F. Targeting aging for disease modification in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018; 30 (1): 101–7. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000456>.
58. Jeon O.H., Kim C., Laberge R.M., et al. Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment. *Nat Med.* 2017; 23 (6): 775–81. <https://doi.org/10.1038/nm.4324>.
59. Mobasheri A., Matta C., Zákány R., Musumeci G. Chondrosenescence: definition, hallmarks and potential role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Maturitas.* 2015; 80 (3): 237–44. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.12.003>.
60. van der Kraan P., Matta C., Mobasheri A. Age-related alterations in signaling pathways in articular chondrocytes: implications for the pathogenesis and progression of osteoarthritis – a mini-review. *Gerontology.* 2017; 63 (1): 29–35. <https://doi.org/10.1159/000448711>.
61. Rahmati M., Mobasheri A., Mozafari M. Inflammatory mediators in osteoarthritis: a critical review of the state-of-the-art, current prospects, and future challenges. *Bone.* 2016; 85: 81–90. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.01.019>.
62. Sakkas L.I., Platsoucas C.D. The role of T cells in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (2): 409–24. <https://doi.org/10.1002/art.22369>.
63. Sellam J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6 (11): 625–35. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.159>.
64. Kaukinen P., Podlipská J., Guermazi A., et al. Associations between MRI-defined structural pathology and generalized and localized knee pain – the Oulu Knee Osteoarthritis study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016; 24 (9): 1565–76. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.05.001>.
65. Koski J.M., Saarakkala S., Helle M., et al. Power Doppler ultrasonography and synovitis: correlating ultrasound imaging with

- histopathological findings and evaluating the performance of ultrasound equipments. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65 (12): 1590–5. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.051235>.
66. Attur M., Belitskaya-Lévy I., Oh C., et al. Increased interleukin-1 β gene expression in peripheral blood leukocytes is associated with increased pain and predicts risk for progression of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (7): 1908–17. <https://doi.org/10.1002/art.30360>.
67. Mobasheri A., Rayman M., Gualillo O., et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017; 13 (5): 302–11. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.50>.
68. Roze R.H., Bierma-Zeinstra S.M., Agricola R., et al. Differences in MRI features between two different osteoarthritis subpopulations: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016; 24 (5): 822–6. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.12.006>.
69. Sniekers Y.H., Weinans H., Bierma-Zeinstra S.M., et al. Animal models for osteoarthritis: the effect of ovariectomy and estrogen treatment – a systematic approach. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008; 16 (5): 533–41. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.01.002>.
70. Tanamas S.K., Wijethilake P., Wluka A.E., et al. Sex hormones and structural changes in osteoarthritis: a systematic review. *Maturitas.* 2011; 69 (2): 141–56. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.03.019>.
71. Cardoso J.S., Riley J.L. 3rd, Glover T., et al. Experimental pain phenotyping in community-dwelling individuals with knee osteoarthritis. *Pain.* 2016; 157 (9): 2104–14. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000625>.
72. Frey-Law L.A., Bohr N.L., Sluka K.A., et al. Pain sensitivity profiles in patients with advanced knee osteoarthritis. *Pain.* 2016; 157 (9): 1988–99. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000603>.
73. Osgood E., Trudeau J.J., Eaton T.A., et al. Development of a bedside pain assessment kit for the classification of patients with osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2015; 35 (6): 1005–13. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3191-z>.
74. Carlesso L.C., Neogi T. Identifying pain susceptibility phenotypes in knee osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019; 37 Suppl. 120 (5): 96–9.
75. Carlesso L.C., Segal N.A., Frey-Law L., et al. Pain susceptibility phenotypes in those free of knee pain with or at risk of knee osteoarthritis: the multicenter osteoarthritis study. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (4): 542–9. <https://doi.org/10.1002/art.40752>.
76. Egsgaard L.L., Eskehave T.N., Bay-Jensen A.C., et al. Identifying specific profiles in patients with different degrees of painful knee osteoarthritis based on serological biochemical and mechanistic pain biomarkers: a diagnostic approach based on cluster analysis. *Pain.* 2015; 156 (1): 96–107. <https://doi.org/10.1016/j.pain.0000000000000011>.
77. Goldring M., Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23 (5): 471–8. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328349c2b1>.
78. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lefeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet.* 2011; 377 (9783): 2115–26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60243-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60243-2).
79. Guermazi A., Roemer F.W., Hayashi D. Imaging of osteoarthritis: update from a radiological perspective. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23 (5): 484–91. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328349c2d2>.
80. Sellam J., Berenbaum F. Clinical features of osteoarthritis. In: Firestein G.S., Budd R.C., Harris E.D. Jr., et al. (Eds.) *Kelley's textbook of rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2008: 1547–61.
81. Ayral X., Pickering E.H., Woodworth T.G., et al. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis – results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005; 13 (5): 361–7. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.01.005>.
82. Roemer F.W., Guermazi A., Felson D.T., et al. Presence of MRI-detected joint effusion and synovitis increases the risk of cartilage loss in knees without osteoarthritis at 30-month follow-up: the MOST study. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (10): 1804–9. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.150243>.
83. Pearle A.D., Scanzello C.R., George S., et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007; 15 (5): 516–23. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.10.010>.
84. Stürmer T., Brenner H., Koenig W., Günther K.P. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63 (2): 200–5. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.007674>.
85. Blom A.B., van Lent P.L., Holthuysen A.E., et al. Synovial lining macrophages mediate osteophyte formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004; 12 (8): 627–35. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2004.03.003>.
86. Blom A.B., van Lent P.L., Libregts S., et al. Crucial role of macrophages in matrix metalloproteinase-mediated cartilage destruction during experimental osteoarthritis: involvement of matrix metalloproteinase 3. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (1): 147–57. <https://doi.org/10.1002/art.22337>.
87. Hussein M.R., Fathi N.A., El-Din A.M., et al. Alterations of the CD4(+), CD8 (+) T cell subsets, interleukins-1 β , IL-10, IL-17, tumor necrosis factor α and soluble intercellular adhesion molecule-1 in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: preliminary observations. *Pathol Oncol Res.* 2008; 14 (3): 321–8. <https://doi.org/10.1007/s12253-008-9016-1>.
88. Haywood L., McWilliams D.F., Pearson C.I., et al. Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (8): 2173–7. <https://doi.org/10.1002/art.11094>.
89. Mapp P.I., Walsh D.A. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012; 8 (7): 390–8. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.80>.
90. E.X., Cao Y., Meng H., et al. Dendritic cells of synovium in experimental model of osteoarthritis of rabbits. *Cell Physiol Biochem.* 2012; 30 (1): 23–32. <https://doi.org/10.1159/000339046>.
91. Suurmond J., Dorjée A., Boon M.R., et al. Mast cells are the main interleukin 17-positive cells in anticitrullinated protein antibody-positive and -negative rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13 (5): R150. <https://doi.org/10.1186/ar3466>.
92. Gordon S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell.* 2002; 111 (7): 927–30. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)01201-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)01201-1).
93. Kim H.A., Cho M.L., Choi H.Y., et al. The catabolic pathway mediated by Toll-like receptors in human osteoarthritic chondrocytes. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (7): 2152–63. <https://doi.org/10.1002/art.21951>.
94. García-Aranda I., Guillén M.I., Gomar F., et al. High mobility group box 1 potentiates the pro-inflammatory effects of interleukin-1 β in osteoarthritic synoviocytes. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12 (4): R165. <https://doi.org/10.1186/ar3124>.
95. Scanzello C.R., Plaas A., Crow M.K. Innate immune system activation in osteoarthritis: is osteoarthritis a chronic wound? *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20 (5): 565–72. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32830aba34>.
96. van Lent P.L., Blom A.B., Schelbergen R.F., et al. Active involvement of alarmins S100A8 and S100A9 in the regulation of synovial activation and joint destruction during mouse and human osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (5): 1466–76. <https://doi.org/10.1002/art.34315>.
97. Sohn D.H., Sokolove J., Sharpe O., et al. Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14 (1): R7. <https://doi.org/10.1186/ar3555>.
98. Nair A., Kanda V., Bush-Joseph C., et al. Synovial fluid from patients with early osteoarthritis modulates fibroblast-like synoviocyte responses to toll-like receptor 4 and toll-like receptor 2 ligands via soluble CD14. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (7): 2268–77. <https://doi.org/10.1002/art.34495>.
99. Scanzello C.R., Umoh E., Pessler F., et al. Local cytokine profiles in knee osteoarthritis: elevated synovial fluid interleukin-15 differentiates

- early from end-stage disease. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009; 17 (8): 1040–8. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.02.011>.
100. Wang Q., Rozelle A.L., Lepus C.M., et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nat Med*. 2011; 17 (12): 1674–9. <https://doi.org/10.1038/nm.2543>.
101. MacMullan P., McMahon G., McCarthy G. Detection of basic calcium phosphate crystals in osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2011; 78 (4): 358–63. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.10.008>.
102. Rosenthal A.K. Crystals, inflammation, and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23 (2): 170–3. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283432d1f>.
103. Bougault C., Gosset M., Houard X., et al. Stress-induced cartilage degradation does not depend on NLRP3 inflammasome in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64 (12): 3972–81. <https://doi.org/10.1002/art.34678>.
104. Denoble A.E., Huffman K.M., Stabler T.V., et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (5): 2088–93. <https://doi.org/10.1073/pnas.1012743108>.
105. Martinon F., Pétrilli V., Mayor A., et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006; 440 (7081): 237–41. <https://doi.org/10.1038/nature04516>.
106. Attur M., Statnikov A., Aliferis C., et al. Inflammatory genomic and plasma biomarkers predict progression of symptomatic knee OA (SKOA). *Osteoarthritis Cartilage*. 2012; 20 (Suppl. 1): S34–5. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.02.562>.
107. Fernández-Puente P., Mateos J., Fernández-Costa C., et al. Identification of a panel of novel serum osteoarthritis biomarkers. *J Proteome Res*. 2011; 10 (11): 5095–101. <https://doi.org/10.1021/pr200695p>.
108. Bowes M.A., Vincent G.R., Wolstenholme C.B., Conaghan P.G. A novel method for bone area measurement provides new insights into osteoarthritis and its progression. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74 (3): 519–25. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204052>.
109. Pottie P., Presle N., Terlain B., et al. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! *Ann Rheum Dis*. 2006; 65 (11): 1403–5. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.061994>.
110. Yusuf E., Nelissen R.G., Ioan-Facsinay A., et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (4): 761–5. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.106930>.
111. Gabay O., Berenbaum F. Adipokines in arthritis: new kids on the block. *Curr Rheumatol Rev*. 2009; 5 (4): 226–32. <https://doi.org/10.2174/157339709790192440>.
112. Gómez R., Conde J., Scotece M., et al. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7 (9): 528–36. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.107>.
113. Gosset M., Berenbaum F., Salvat C., et al. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes: possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 (5): 1399–409. <https://doi.org/10.1002/art.23431>.
114. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. *Postgrad Med*. 2009; 121 (6): 9–20. <https://doi.org/10.3810/pgm.2009.11.2073>.
115. Sowers M., Karvonen-Gutierrez C.A., Palmieri-Smith R., et al. Knee osteoarthritis in obese women with cardiometabolic clustering. *Arthritis Rheum*. 2009; 61 (10): 1328–36. <https://doi.org/10.1002/art.24739>.
116. Hoeven T.A., Kavousi M., Clockaerts S., et al. Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2012; 72 (5): 646–51. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201178>.
117. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev*. 2006; 86 (2): 515–81. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2005>.
118. Filková M., Lisková M., Hulejová H., et al. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (2): 295–6. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.095737>.
119. de Boer T.N., van Spil W.E., Huisman A.M., et al. Serum adipokines in osteoarthritis: comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012; 20 (8): 846–53. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.05.002>.
120. Clockaerts S., Bastiaansen-Jenniskens Y.M., Runhaar J., et al. The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18 (7): 876–82. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.03.014>.
121. Distel E., Cadoudal T., Durant S., et al. The infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: an important source of interleukin-6 and its soluble receptor. *Arthritis Rheum*. 2009; 60 (11): 3374–7. <https://doi.org/10.1002/art.24881>.
122. Kyrkanides S., Tallents R.H., Miller J.N., et al. Osteoarthritis accelerates and exacerbates Alzheimer's disease pathology in mice. *J Neuroinflammation*. 2011; 8: 112. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-112>.
123. Licastro F., Candore G., Lio D., et al. Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immun Ageing*. 2005; 2 (1): 8. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-2-8>.
124. Loeser R.F. Aging and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23 (5): 492–6. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283494005>.
125. Coppé J.P., Desprez P.Y., Krtolica A., Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*. 2010; 5: 99–118. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-121808-102144>.
126. Campisi J., Andersen J.K., Kapahi P., Melov S. Cellular senescence: a link between cancer and age-related degenerative disease? *Semin Cancer Biol*. 2011; 21 (6): 354–9. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2011.09.001>.
127. Forsyth C.B., Cole A., Murphy G., et al. Increased matrix metalloproteinase-13 production with aging by human articular chondrocytes in response to catabolic stimuli. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005; 60 (9): 1118–24. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.9.1118>.
128. Lotz M., Loeser R.F. Effects of aging on articular cartilage homeostasis. *Bone*. 2012; 51 (2): 241–8. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.03.023>.
129. Rasheed Z., Akhtar N., Haqqi T.M. Advanced glycation end products induce the expression of interleukin-6 and interleukin-8 by receptor for advanced glycation end product-mediated activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor- κ B in human osteoarthritis chondrocytes. *Rheumatology*. 2011; 50 (5): 838–51. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq380>.
130. Tankó L., Søndergaard B.C., Oestergaard S., et al. An update review of cellular mechanisms conferring the indirect and direct effects of estrogen on articular cartilage. *Climacteric*. 2008; 11 (1): 4–16. <https://doi.org/10.1080/13697130701857639>.
131. Richette P., Dumontier M.F., Tahiri K., et al. Oestrogens inhibit interleukin 1 β -mediated nitric oxide synthase expression in articular chondrocytes through nuclear factor- κ B impairment. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66 (3): 345–50. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.059550>.
132. Pfeilschifter J., Köditz R., Pfohl M., Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev*. 2002; 23 (1): 90–119. <https://doi.org/10.1210/edrv.23.1.0456>.
133. Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011; 25 (6): 815–23. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.11.013>.
134. Chaffier K., Laigouillon M.C., Bougault C., et al. Induction of the chemokine IL-8/Kc by the articular cartilage: possible influence on

- osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2012; 79 (6): 604–9. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.12.013>.
135. Gosset M., Berenbaum F., Levy A., et al. Prostaglandin E2 synthesis in cartilage explants under compression: mPGES-1 is a mechanosensitive gene. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8 (4): R135. <https://doi.org/10.1186/ar2024>.
136. Issa R.I., Griffin T.M. Pathobiology of obesity and osteoarthritis: integrating biomechanics and inflammation. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*. 2012; 2 (2012). <https://doi.org/10.3402/pba.v2i0.17470>.
137. Sanchez C., Pesesse L., Gabay O., et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. *Arthritis Rheum*. 2012; 64 (4): 1193–203. <https://doi.org/10.1002/art.33445>.
138. Stevens A.L., Wishnok J.S., White F.M., et al. Mechanical injury and cytokines cause loss of cartilage integrity and upregulate proteins associated with catabolism, immunity, inflammation, and repair. *Mol Cell Proteomics*. 2009; 8 (7): 1475–89. <https://doi.org/10.1074/mcp.M800181-MCP200>.
139. Berenbaum F. Signaling transduction: target in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16 (5): 616–22. <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000133663.37352.4a>.
140. Bierma-Zeinstra S.M., Verhagen A.P. Osteoarthritis subpopulations and implications for clinical trial design. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13 (2): 213. <https://doi.org/10.1186/ar3299>.
141. van Meurs J.B., Uitterlinden A.G. Osteoarthritis year 2012 in review: genetics and genomics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012; 20 (12): 1470–6. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.08.007>.
142. van der Esch M., Knoop J., van der Leeden M., et al. Clinical phenotypes in patients with knee osteoarthritis: a study in the Amsterdam osteoarthritis cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23 (4): 544–9. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.01.006>.
143. Petersen K.K., Olesen A.E., Simonsen O., Arendt-Nielsen L. Mechanistic pain profiling as a tool to predict the efficacy of 3-week nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus paracetamol in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2019; 160 (2): 486–92. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001427>.
144. Cai P., Jiang T., Li B., et al. Comparison of rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) based on microarray profiles of human joint fibroblast-like synoviocytes. *Cell Biochem Funct*. 2019; 37 (1): 31–41. <https://doi.org/10.1002/cbf.3370>.
145. Haraden C.A., Huebner J.L., Hsueh M.F., Byers Kraus V. Synovial fluid biomarkers associated with osteoarthritis severity reflect macrophage and neutrophil related inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21 (1): 146. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1923-x>.
146. Conaghan P.G., Tennant A., Peterfy C.G., et al. Examining a whole-organ magnetic resonance imaging scoring system for osteoarthritis of the knee using Rasch analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006; 14 (Suppl. A): A116–21. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.03.011>.
147. Beavers K.M., Beavers D.P., Newman J.J., et al. Effects of total and regional fat loss on plasma CRP and IL-6 in overweight and obese, older adults with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23 (2): 249–56. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.11.005>.
148. Daghestani H.N., Pieper C.F., Kraus V.B. Soluble macrophage biomarkers indicate inflammatory phenotypes in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (4): 956–65. <https://doi.org/10.1002/art.39006>.
149. Huebner J.L., Bay-Jensen A.C., Huffman K.M., et al. Alpha C-telopeptide of type I collagen is associated with subchondral bone turnover and predicts progression of joint space narrowing and osteophytes in osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66 (9): 2440–9. <https://doi.org/10.1002/art.38739>.
150. Van Spij W.E., Nair S.C., Kinds M.B., et al. Systemic biochemical markers of joint metabolism and inflammation in relation to radiographic parameters and pain of the knee: data from CHECK, a cohort of early-osteoarthritis subjects. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23 (1): 48–56. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.09.003>.
151. Devez L.A., Downie A., Tamez-Pena J.G., et al. Trajectories of femorotibial cartilage thickness among persons with or at risk of knee osteoarthritis: development of a prediction model to identify progressors. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27 (2): 257–65. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.09.015>.
152. Collins J.E., Katz J.N., Losina E. Identifying rapid structural disease progression in knee osteoarthritis. American College of Rheumatology. Meeting abstracts. Available at: <http://acrabstracts.org/abstract/identifying-rapid-structural-disease-progression-in-knee-osteoarthritis/> (accessed 16.08.2021).
153. LaValley M.P., Lo G.H., Price L.L., et al. Development of a clinical prediction algorithm for knee osteoarthritis structural progression in a cohort study: value of adding measurement of subchondral bone density. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19 (1): 95. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1291-3>.
154. Liukkonen M.K., Mononen M.E., Klets O., et al. Simulation of subject-specific progression of knee osteoarthritis and comparison to experimental follow-up data: data from the Osteoarthritis Initiative. *Sci Rep*. 2017; 7: 9177. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09013-7>.
155. Zhang W., McWilliams D.F., Ingham S.L., et al. Nottingham knee osteoarthritis risk prediction models. *Ann Rheumatic Dis*. 2011; 70 (9): 1599–604. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.149807>.
156. Riddle D.L., Stratford P.W., Perera R.A. The incident tibiofemoral osteoarthritis with rapid progression phenotype: development and validation of a prognostic prediction rule. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24 (12): 2100–7. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.06.021>.
157. Devez L.A., Melo L., Yamato T.P., et al. Knee osteoarthritis phenotypes and their relevance for outcomes: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017; 25 (12): 1926–41. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.08.009>.
158. Niu J., Felson D.T., Neogi T., et al. Patterns of coexisting lesions detected on magnetic resonance imaging and relationship to incident knee osteoarthritis: the multicenter osteoarthritis study. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (12): 3158–65. <https://doi.org/10.1002/art.39436>.
159. Ornetti P., Brandt K., Hellio-Le Graverand M.P., et al. OARSI-OMERACT definition of relevant radiological progression in hip/knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009; 17 (7): 856–63. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.01.007>.
160. Loeser R.F., Pathmasiri W., Sumner S.J., et al. Association of urinary metabolites with radiographic progression of knee osteoarthritis in overweight and obese adults: an exploratory study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24 (8): 1479–86. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.03.011>.
161. Kraus V.B., Collins J.E., Hargrove D., et al. Predictive validity of biochemical biomarkers in knee osteoarthritis: data from the FNIH OA Biomarkers Consortium. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76 (1): 186–95. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209252>.
162. Paterson K.L., Kasza J., Bennell K.L., et al. Moderators and mediators of effects of unloading shoes on knee pain in people with knee osteoarthritis: an exploratory analysis of the SHARK randomised controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018; 26 (2): 227–35. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.11.002>.
163. van Middelkoop M., Arden N.K., Atchia I., et al. The OA Trial Bank: meta-analysis of individual patient data from knee and hip osteoarthritis trials show that patients with severe pain exhibit greater benefit from intra-articular glucocorticoids. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24 (7): 1143–52. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.01.983>.
164. Laslett L.L., Doré D.A., Quinn S.J., et al. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71 (8): 1322–8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200970>.
165. Hochberg M.C. Serious joint-related adverse events in randomized controlled trials of anti-nerve growth factor monoclonal antibodies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23 (Suppl. 1): S18–21. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.10.005>.

166. Hu T., Oksanen K., Zhang W., et al. An evolutionary learning and network approach to identifying key metabolites for osteoarthritis. *PLoS Comput Biol*. 2018; 14 (3): e1005986. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005986>.
167. Lazzarini N., Runhaar J., Bay-Jensen A.C., et al. A machine learning approach for the identification of new biomarkers for knee osteoarthritis development in overweight and obese women. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017; 25 (12): 2014–21. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.09.001>.
168. Mobasheri A., van Spil W.E., Budd E., et al. Molecular taxonomy of osteoarthritis for patient stratification, disease management and drug development: biochemical markers associated with emerging clinical phenotypes and molecular endotypes. *Curr Opin Rheumatol*. 2019; 31 (1): 80–9. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000567>.
169. Nelson A.E., Fang F., Arbeeve L., et al. A machine learning approach to knee osteoarthritis phenotyping: data from the FNIH Biomarkers Consortium. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27 (7): 994–1001. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.12.027>.
170. Hastie T., Tibshirani R., Friedman J. The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction. 2nd ed. Springer; 2009.
171. Bastick A.N., Wesseling J., Damen J., et al. Defining knee pain trajectories in early symptomatic knee osteoarthritis in primary care: 5-year results from a nationwide prospective cohort study (CHECK). *Br J Gen Pract*. 2016; 66 (642): e32–9. <https://doi.org/10.3399/bjgp15X688129>.
172. Wang H., Marron J.S. Object oriented data analysis: sets of trees. *Ann Stat*. 2007; 35 (5): 1849–73. <https://doi.org/10.1214/00905360700000217>.
173. An H., Marron J.S., Schwartz T.A., et al. Novel statistical methodology reveals that hip shape is associated with incident radiographic hip osteoarthritis among African American women. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24 (4): 640–6. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.11.013>.
174. Marron J.S., Todd M.J., Ahn J. Distance-weighted discrimination. *J Am Stat Assoc*. 2007; 102 (480): 1267–71. <https://doi.org/10.1198/016214507000001120>.
175. Wei S., Lee C., Wichers L., Marron J.S. Direction-projection-permutation for high-dimensional hypothesis tests. *J Comput Graph Stat*. 2016; 25 (2): 549–69. <https://doi.org/10.1080/10618600.2015.1027773>.
176. Chevalier X., Goupille P., Beaulieu A.D., et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009; 61 (3): 344–52. <https://doi.org/10.1002/art.24096>.
177. Bennell K.L., Ahamed Y., Bryant C., et al. A physiotherapist-delivered integrated exercise and pain coping skills training intervention for individuals with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial protocol. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012; 13: 129. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-129>.
178. Kroon F.B., van der Burg L.R., Buchbinder R., et al. Self-management education programmes for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 15 (1): CD008963. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008963.pub2>.
179. Coleman S., Briffa N.K., Carroll G., et al. A randomised controlled trial of a selfmanagement education program for osteoarthritis of the knee delivered by health care professionals. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14 (1): R21. <https://doi.org/10.1186/ar3703>.
180. Drihan J.B., Boehret S.A., Balasubramanian E., et al. Medication and supplement use for managing joint symptoms among patients with knee and hip osteoarthritis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012; 13: 47. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-47>.
181. Snijders G.F., van den Ende C.H., van den Bemt B.J., et al. Treatment outcomes of a Numeric Rating Scale (NRS)-guided pharmacological pain management strategy in symptomatic knee and hip osteoarthritis in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30 (2): 164–70.
182. Maillefert J.F., Roy C., Cadet C., et al. Factors influencing surgeons' decisions in the indication for total joint replacement in hip osteoarthritis in real life. *Arthritis Rheum*. 2008; 59 (2): 255–62. <https://doi.org/10.1002/art.23331>.
183. Jenkinson C.M., Doherty M., Avery A.J., et al. Effects of dietary intervention and quadriceps strengthening exercises on pain and function in overweight people with knee pain: randomized controlled trial. *BMJ*. 2009; 18 (339): b3170. <https://doi.org/10.1136/bmj.b3170>.
184. Gleicher Y., Croxford R., Hochman J., Hawker G. A prospective study of mental health care for comorbid depressed mood in older adults with painful osteoarthritis. *BMC Psychiatry*. 2011; 11: 147. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-147>.
185. Iyengar R.L., Gandhi S., Aneja A., et al. NSAIDs are associated with lower depression scores in patients with osteoarthritis. *Am J Med*. 2013; 126 (11): 1017.e11–18. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.02.037>.
186. Atukorala I., Makovey J., Lawler L., et al. Is there a dose-response relationship between weight loss and symptom improvement in persons with knee osteoarthritis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68 (8): 1106–14. <https://doi.org/10.1002/acr.22805>.
187. King W.C., Chen J.Y., Belle S.H., et al. Change in pain and physical function following bariatric surgery for severe obesity. *JAMA*. 2016; 315 (13): 1362–71. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3010>.
188. Bartels E.M., Juhl C.B., Christensen R., et al. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 3: CD005523. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005523.pub3>.
189. Verbruggen G., Wittoek R., Vander Cruyssen B., Elewaut D. Tumour necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71 (6): 891–8. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.149849>.
190. Maksymowych W.P., Russell A.S., Chiu P., et al. Targeting tumor necrosis factor alleviates signs and symptoms of inflammatory osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14 (5): R206. <https://doi.org/10.1186/ar4044>.
191. Vaysbrot E.E., Osani M.C., Musetti M.C., et al. Are bisphosphonates efficacious in knee osteoarthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018; 26 (2): 154–64. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.11.013>.
192. Aitken D., Laslett L.L., Cai G., et al. A protocol for a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial to compare the effect of annual infusions of zoledronic acid to placebo on knee structural change and knee pain over 24 months in knee osteoarthritis patients – ZAP2. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018; 19 (1): 217. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2143-2>.
193. Pelletier J.P., Roubille C., Raynauld J.P., et al. Disease-modifying effect of strontium ranelate in a subset of patients from the Phase III knee osteoarthritis study SEKOA using quantitative MRI: reduction in bone marrow lesions protects against cartilage loss. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74 (2): 422–9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203989>.
194. Kloppenburg M., Ramonda R., Bobacz K., et al. Etanercept in patients with inflammatory hand osteoarthritis (EHOA): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77 (12): 1757–64. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213202>.
195. Fleischmann R.M., Bliddal H., Blanco F.J., et al. SAT0575 Safety and efficacy of lutikizumab (ABT-981), an anti-interleukin-1 alpha/beta dual variable domain (DVD) immunoglobulin, in subjects with knee osteoarthritis: results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77 (Suppl. 2): 1141–2. <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.2727>.
196. Bhala N., Emberson J., Merhi A., et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013; 382 (9894): 769–79. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9).

197. da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N., et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017; 390 (10090): e21–33. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31744-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31744-0).
198. Moore N., Salvo F., Duong M., Gulmez S.E. Does paracetamol still have a future in osteoarthritis? *Lancet*. 2016; 387 (10033): 2065–6. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01170-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01170-8).
199. Essex M.N., O'Connell M.A., Behar R., Bao W. Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Asian patients with knee osteoarthritis: summary of a randomized, placebo-controlled study. *Int J Rheum Dis*. 2016; 19 (3): 262–70. <http://doi.org/10.1111/1756-185X.12667>.
200. Vanderstraeten G., Lejeune T.M., Piessevaux H., et al. Gastrointestinal risk assessment in patients requiring non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: the GIRANO study. *J Rehabil Med*. 2016; 48 (8): 705–10. <http://doi.org/10.2340/16501977-2119>.
201. Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A., et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4 (4): CD007400. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD007400.pub3>.
202. Yataba I., Otsuka N., Matsushita I., et al. Efficacy of S-flurbiprofen plaster in knee osteoarthritis treatment: results from a phase III, randomized, active-controlled, adequate, and well-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2017; 27 (1): 130–6. <http://doi.org/10.1080/14397595.2016.1176624>.
203. Arden N.K., Cro S., Sheard S., et al. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis, the VIDEO study: a randomised controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24 (11): 1858–66. <http://doi.org/10.1016/j.joca.2016.05.020>.
204. McCabe P.S., Maricar N., Parkes M.J., et al. The efficacy of intra-articular steroids in hip osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24 (9): 1509–17. <http://doi.org/10.1016/j.joca.2016.04.018>.
205. Zhang Q., Zhang T. Effect on pain and symptoms of aspiration before hyaluronan injection for knee osteoarthritis: a prospective, randomized, single-blind study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2016; 95 (5): 366–71. <http://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000403>.
206. Altman R., Fredericson M., Bhattacharyya S.K., et al. Association between hyaluronic acid injections and tie-to-total knee replacement surgery. *J Knee Surg*. 2016; 29 (7): 564–70. <http://doi.org/10.1055/s-0035-1568992>.
207. Tammachote N., Kanitnate S., Yakumpor T., Panichkul P. Intraarticular, single-shot Hylan G-F 20 hyaluronic acid injection compared with corticosteroid in knee osteoarthritis: a doubleblind, randomized controlled trial. *J Bone Jt Surg Am*. 2016; 98 (11): 885–92. <http://doi.org/10.2106/JBJS.15.00544>.
208. Bisicchia S., Bernardi G., Tudisco C. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34 (5): 857–63.
209. Dahlberg L.E., Aydemir A., Muurhainen N., et al. A first-in-human, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose ascending study of intra-articular rhFGF18 (sprifermin) in patients with advanced knee osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34 (3): 445–50.
210. Pers Y.M., Rackwitz L., Ferreira R., et al. Adipose mesenchymal stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: a phase I dose-escalation trial. *Stem Cells Transl Med*. 2016; 5 (7): 847–56. <http://doi.org/10.5966/sctm.2015-0245>.
211. Forogh B., Mianehsaz E., Shoaee S., et al. Effect of single injection of platelet-rich plasma in comparison with corticosteroid on knee osteoarthritis: a double-blind randomized clinical trial. *J Sports Med Phys Fitness*. 2016; 56 (7–8): 901–8.
212. Simental-Mendia M., Vilchez-Cavazos J.F., Peña-Martínez V.M., et al. Leukocyte-poor platelet-rich plasma is more effective than the conventional therapy with acetaminophen for the treatment of early knee osteoarthritis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2016; 136 (12): 1723–32. <http://doi.org/10.1007/s00402-016-2545-2>.
213. Smith P.A. Intra-articular autologous conditioned plasma injections provide safe and efficacious treatment for knee osteoarthritis: an FDA-sanctioned, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Sports Med*. 2016; 44 (4): 884–91. <http://doi.org/10.1177/0363546515624678>.
214. Dallari D., Stagni C., Rani N., et al. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma and hyaluronic acid, separately and in combination, for hip osteoarthritis: a randomized controlled study. *Am J Sports Med*. 2016; 44 (3): 664–71. <http://doi.org/10.1177/0363546515620383>.
215. Lane N.E., Schnitzer T.J., Birbara C.A., et al. Taneczumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2010; 363 (16): 1521–31. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0901510>.
216. Schnitzer T.J., Easton R., Pang S., et al. Effect of tanezumab on joint pain, physical function, and patient global assessment of osteoarthritis among patients with osteoarthritis of the hip or knee: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 322 (1): 37–48. <http://doi.org/10.1001/jama.2019.8044>.
217. Lila A.M., Gromova O.A., Torshin I.Yu., et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; 9 (3): 88–97 (in Russ.). <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97>.
218. Lila A.M., Torshin I.Yu., Gromova O.A. Is it worthwhile rethinking the positive experience of the last 50 years of using chondroitin sulfates against atherosclerosis? *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (2): 184–91 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.043>.
219. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology*. 2011; 19 (6): 299–306. <http://doi.org/10.1007/s10787-011-0098-0>.
220. Reginster J.Y. In people with hand osteoarthritis, chondroitin sulphate therapy for 6 months improves pain and function compared with placebo. *Evid Based Med*. 2012; 17 (5): 152–3. <http://doi.org/10.1136/ebmed-2011-100515>.
221. Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (4): 388–99 (in Russ.). <http://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066>.
222. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., et al. Standardised forms of chondroitin sulfate as a pathogenetic treatment of osteoarthritis in the context of post-genomic studies. *Modern Rheumatology Journal*. 2021; 15 (1): 136–43 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-1-136-143>.
223. Bay-Jensen A.C., Thudium C.S., Mobasher A. Development and use of biochemical markers in osteoarthritis: current update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30 (1): 121–8. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000467>.
224. Gullo T.R., Golightly Y.M., Cleveland R.J., et al. Defining multiple joint osteoarthritis, its frequency and impact in a community-based cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 48 (6): 950–7. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.001>.

Сведения об авторах

Сарвилина Ирина Владиславовна – д.м.н., клинический фармаколог, главный врач ООО «Медицинский центр «Новомедицина» (Ростов-на-Дону, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>; РИНЦ SPIN-код: 7308-6756. E-mail: isarvilina@mail.ru.

Шавловская Ольга Александровна – д.м.н., профессор кафедры организации медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>; WoS ResearcherID: V-4470-2018; Scopus Author ID: 15124744300; РИНЦ SPIN-код: 5300-4282.

Наумов Антон Вячеславович – д.м.н., профессор кафедры болезней старения ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>; РИНЦ SPIN-код: 4763-9738.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, научный руководитель Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» Российской академии наук, ведущий научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; Scopus Author ID: 7003589812; WoS ResearcherID: J-4946-2017; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833.

Шаров Михаил Николаевич – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, руководитель неврологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-346X>; Scopus Author ID: 57212167091; РИНЦ SPIN-код: 8506-6900.

Прокофьева Юлия Сергеевна – аспирант кафедры нервных болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4454-7174>; Scopus Author ID: 57216579623; РИНЦ SPIN-код: 8789-3644.

About the authors

Irina V. Sarvilina – Dr. Med. Sc., Clinical Pharmacologist, Chief Physician, Medical Centre “Novomeditina” (Rostov-on-Don, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>; RSCI SPIN-code: 7308-6756. E-mail: isarvilina@mail.ru.

Olga A. Shavlovskaya – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Organization of Medical Rehabilitation and Sanatorium-Resort Treatment, International University of Restorative Medicine (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>; WoS ResearcherID: V-4470-2018; Scopus Author ID: 15124744300; RSCI SPIN-code: 5300-4282.

Anton V. Naumov – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Diseases of Aging, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>; RSCI SPIN-code: 4763-9738.

Olga A. Gromova – Dr. Med. Sc., Professor, Research Supervisor, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences; Leading Researcher, Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; Scopus Author ID: 7003589812; WoS ResearcherID: J-4946-2017; RSCI SPIN-code: 6317-9833.

Mikhail N. Sharov – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Nervous Diseases, Faculty of Dentistry, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Head of Neurological Department, Spasokukotskiy City Clinical Hospital (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-346X>; Scopus Author ID: 57212167091; RSCI SPIN-code: 8506-6900.

Yulia S. Prokofyeva – Postgraduate, Chair of Nervous Diseases, Faculty of Dentistry, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4454-7174>; Scopus Author ID: 57216579623; RSCI SPIN-code: 8789-3644.