СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ КОМОРБИДНОСТЬ ОСТЕОАРТРИТА: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2021-231-236

УДК: 616.72-002-031.13

Наумов А.В.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

Резюме

Коморбидность остеоартрита и сердечно-сосудистых заболеваний является наиболее частой и типичной полиморбидностью пациентов старших возрастных групп. Идентичность факторов риска, патогенетическое влияние системного воспаления низкой интенсивности, дислипидемии определяют большую степень прогрессирования и остеоартрита, и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с их сочетанием. Наблюдается существенное снижение физического функционирования и потери автономности. У пациентов с остеоартритом отмечается более высокий риск сердечно-сосудистой смертности. Только комплексные программы, включающие физическую реабилитацию, нутрицевтическую поддержку и фармацевтические субстанции хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата, могут быть эффективными и безопасными у пациентов с остеоартритом и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: остеоартрит; артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца; атеросклероз; сердечно-сосудистые заболевания; сердечно-сосудистая смертность; сердечно-сосудистый риск; хондроитин сульфат; глюкозамина сульфат.

Для цитирования: Наумов А.В. Сердечно-сосудистая коморбидность остеоартрита: клиническое значение и стратегии терапии. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021; 2(6): 231–236. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2021-231-236

CARDIOVASCULAR COMORBIDITY OF OSTEOARTHRITIS: CLINICAL SIGNIFICANCE AND THERAPY STRATEGIES

Naumov A.V.

Pirogov Russian National Research Medical, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

Abstract

The comorbidity of osteoarthritis and cardiovascular disease is the most frequent and typical polymorbidity in older patients. The identity of risk factors, low intensity pathogenetic effect of systemic inflammation, dyslipidemia define a greater degree and progression of both osteoarthritis and cardiovascular diseases in patients with a combination thereof. There is a significant decline in physical functioning and loss of autonomy. There is a higher risk of cardiovascular mortality in osteoarthritis patients. Only comprehensive programs involving physical rehabilitation, nutraceutical support, and pharmaceutical substances of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate can supply effective and safe treatment in patients with osteoarthritis and cardiovascular disease.

Keywords: osteoarthritis; arterial hypertension; ischemic heart disease; atherosclerosis; cardiovascular disease; cardiovascular mortality; cardiovascular risk; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate.

For citation: Naumov A.V. Cardiovascular comorbidity of osteoarthritis: clinical significance and therapy strategies. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021; 2(6): 231–236. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2021-231-236

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Заметные успехи современной медицинской помощи и известные цивилизационные особенности развития привели не только к росту средней продолжительности жизни в популяции, но и к увеличению лет активной жизни с сохранением достаточного уровня физического функционирования, с той или иной степенью сохранения автономности.

Наибольшей проблемой, влияющей на продолжительность и качество жизни пациентов старше

65 лет с достаточным уровнем автономности, является полиморбидность в старших возрастных группах. Представляется, что именно полиморбидность (структура и тяжесть) может быть ключевым критерием фенотипирования патологического старения, сопровождающегося бременем хронических неинфекционных заболеваний. Неоспоримо, что характер полиморбидности, как и сам процесс старения, не может быть описан в полной степени без оценки физического функционирования, когнитивного статуса, а также социальных проблем, что

в совокупности составляет комплексную гериатрическую оценку пациентов пожилого и старческого возраста.

Одним из частых сценариев полиморбидности пациентов старше 60 лет, сопровождающимся нарушением физического функционирования и потерей автономности, является сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и остеоартрита.

Систематический обзор и метаанализ обсервационных исследований продемонстрировал у лиц с остеоартритом (ОА) вероятность наличия любой сопутствующей патологии в 1,2 раза выше, чем у лиц без ОА, и в 2,5 раза выше вероятность наличия ≥ 3 сопутствующих заболеваний [4]. В этой же работе выявлено, что среди нозологических форм при ОА наиболее часто встречаются артериальная гипертензия, депрессия, язвенная болезнь, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Именно эта структура полиморбидности не только является самой частой в реальной клинической практике, но и определяет высокий риск смерти в популяции. В одном из последних метаанализов [2] было показано, что наличие симптоматического остеоартрита увеличивает риск летальности от всех причин (относительный риск (HR) — 1,37 [1,22–1,54]). В другом исследовании, сравнившем в период с 1998 по 2013 годы пациентов старше 45 лет с остеоартритом ($n=123993$) и без ОА ($n=121318$), установлено, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в группе пациентов с ОА составила 60,1%, в группе сравнения — 48,1% [3]. Обзор метаанализов последних лет установил, что риск смерти (HR) от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ОА составляет 1,53 (95 ДИ 1,27–1,84) [4]. Кроме того, метаанализ 32 когортных исследований выявил увеличение риска инсульта у пациентов с ОА, причем вне зависимости от возраста пациентов (HR — 1,40 (95 ДИ 1,28–1,54)) [5].

Нет сомнений, что каждое следующее десятилетие жизни пациента старше 65 лет с остеоартритом связано с большим увеличением риска смерти от ССЗ [6].

Таким образом, детальное изучение особенностей течения представленного сценария полиморбидности и разработка наиболее эффективных методик терапии и гериатрической реабилитации позволят повысить эффективность оказания медицинской помощи, что в свою очередь может повлиять на увеличение продолжительности жизни, повысить качество жизни, опосредованное достаточным уровнем автономности.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОМОРБИДНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОСТЕОАРТРИТА

Наличие коморбидности при ОА, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, не только вносит целый ряд проблем в планирование стратегии

терапии, но и существенно отягощает течение самого артрита. Более того, исследования последних лет выявили, что наличие коморбидности у пациентов с ОА связано с большим числом зависимостей от посторонней помощи, психологическим неблагополучием и низким уровнем социальной активности [7], что в совокупности определяет худшие характеристики гериатрического статуса пациентов.

Наличие ССЗ у пациентов с ОА и опосредует прогрессирование повреждения суставов. Известно, что дислипидемии с высоким уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) стимулируют созревание и дифференцировку макрофагов в синовиальной оболочке [8].

У пациентов старших возрастных групп с ССЗ формирование сосудистой жесткости является принципиальным фактором риска прогрессирования остеоартрита. Известно, что прямое ишемическое воздействие на кость, связанное с артериальной жесткостью, снижает питание хряща и вызывает множественные костные инфаркты, которые характерны для поздней стадии ОА [9].

Более того, следует признать, что сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит имеют общие факторы риска, главным из которых является высокий ИМТ [10]. Последние годы продолжается дискуссия о «метаболическом фенотипе» остеоартрита, подразумевающая прогрессирование ОА именно на фоне указанных заболеваний [11].

Основным патогенетическим объяснением взаимосвязи ССЗ и ОА является наличие системного медленно прогрессирующего воспаления, имеющего особое значение у пациентов старших возрастных групп (системное воспаление, ассоциированное с возрастом — инфламейджинг) [12]. Схожесть репертуара провоспалительных цитокинов в развитии и ССЗ, и ОА приводит к увеличению патологических изменений в отношении всей структуры коморбидности стареющих пациентов.

Принципиальное клиническое значение в оси «остеоартрит — сердечно-сосудистые заболевания» имеет болевой синдром. Наличие боли является принципиальным в отношении как увеличения риска смерти больных с ОА и ССЗ, так и дестабилизации последних [13]. Наличие болевого синдрома опосредует симпатно-адреналовые реакции, которые и лежат в основе дестабилизации коморбидной патологии. В частности, могут приводить к усилению эндотелиального повреждения, повышению артериального давления, эпизодам ишемии.

В рассматриваемом векторе оси «остеоартрит — сердечно-сосудистые заболевания» большое значение имеет развитие и прогрессирование саркопении. Причем в данной коморбидности саркопении рассматривается с нескольких точек зрения. Это и независимый фактор риска смерти

в возрастной группе старше 65 лет, и фактор прогрессирования сердечно-сосудистого континуума (в т.ч. хронической сердечной недостаточности), и фактор низкого реабилитационного потенциала, что существенно отягощает возможности восстановления пациентов старших возрастных групп с ССЗ и ОА [14]. Особое значение имеет наличие саркопенического ожирения (высокая жировая масса с относительно низкой мышечной массой). Представленные в последние годы обзоры свидетельствуют о значительном вкладе саркопенического ожирения в прогрессирование потери мобильности и автономности у пациентов с ОА [15].

Пациенты с остеоартритом и сопутствующими заболеваниями также быстрее прогрессируют с точки зрения не только наличия боли, но и потери мобильности, связанной со снижением физической активности. Связанная с остеоартритом низкая скорость ходьбы является мощным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний даже после поправки на известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [16]. Более того, остеоартрит усиливает физические ограничения, связанные с симптомами сердечно-сосудистых заболеваний [17], а у лиц с различной степенью тяжести сердечно-сосудистых заболеваний сопутствующий ОА был связан с постепенным ухудшением физического функционирования [18].

Таким образом, идентичность факторов риска ОА и ССЗ имеет принципиальное значение в высокой распространенности данной полиморбидности. Сочетание ССЗ и ОА имеет серьезные клинические последствия как в отношении прогрессирования компонентов полиморбидности стареющих пациентов, так и в отношении более быстрого и более тяжелого нарушения физического функционирования, приводящего к нарушению мобильности, нарастанию зависимостей и потере автономности. Это определяет необходимость более тщательного подбора терапевтических стратегий, предупреждения нежелательных явлений лекарственных средств и не только достижения адекватного обезболивания у больных, но и увеличения физического функционирования.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Среди действующих на сегодняшний день профильных клинических рекомендаций нет четких указаний на планирование специфической стратегии лечения ОА у пациентов с ССЗ. Стоит упомянуть рекомендации OARSI (2019 г.) [19], в которых выделен фенотип ОА с ССЗ и в основном представлены ограничения по применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и расширению программ немедикаментозного лечения.

Программы немедикаментозной терапии включают:

1. Обучение по основным вопросам развития, прогрессирования ОА, управлению болевым синдромом, предупреждению катастрофизации боли, мотивации к выполнению комплексов упражнений.
2. Структурированные комплексы укрепляющих упражнений.
3. Структурированные комплексы кардиоупражнений.
4. Структурированные комплексы упражнений для тренировки баланса и равновесия.
5. Структурированные комплексы упражнений для костно-мышечных заболеваний.
6. Упражнения Тай-Чи.
7. Другие виды йоги.
8. Диета для контроля веса или с высоким противовоспалительным потенциалом.

Следует напомнить, что исследования последних лет доказывают противовоспалительный потенциал пре- и пробиотических продуктов в терапии остеоартрита [20, 21]. Возможность влияния пре- и пробиотических продуктов на состав кишечной микробиоты рассматривается как потенциальная противовоспалительная стратегия терапии ОА и рекомендуется большинству пациентов [22]. Тем более, что накапливается все больше данных о положительном влиянии специфических родов микробиоты на сосудистое старение.

Особую осторожность следует соблюдать при назначении НПВП. При назначении последних создается дисбаланс синтеза про- и антитромбогенных факторов (тромбоксана и простациклина, соответственно) за счет несбалансированной блокады ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что может увеличить общий сосудистый риск и привести к увеличению риска острых кардиоваскулярных событий [23]. Пациентам с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском назначение системных форм НПВП не рекомендовано [25].

В недавно опубликованном анализе кардиоваскулярных событий при назначении НПВП при ОА и боли в спине [26] указано, что у пожилых пациентов местные формы НПВП (в данном анализе речь шла о пластырях с НПВП) были предпочтительнее пероральных, риск острого инфаркта миокарда был одинаковым для этих двух методов назначения. Поэтому авторы рекомендуют использовать НПВП, в т.ч. местные формы, с осторожностью, особенно у пожилых пациентов и лиц с риском развития ССЗ.

Важно отметить, что принципиальной стратегией ведения пациентов с ОА и ССЗ является предупреждение обострений болевого синдрома. Этого можно достичь, используя комплексные программы терапии, включающие немедикаментозные, диетические, поведенческие интервенции в совокупности с длительным использованием

симптоматических медленно действующих средств. В отношении коморбидности ОА и ССЗ наиболее приемлемым будет использование фармацевтических субстанций хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС).

Хондроитина сульфат снижает экспрессию более 500 генов провоспалительных медиаторов, цитокин-цитокин опосредованную активацию воспаления, ингибирует внутри- и внеклеточные медиаторы воспаления, ускоряет репарацию ДНК [27]. Хондроитина сульфат может быть полезен при целом ряде заболеваний, включая болезни, ассоциированные с атеросклерозом, в патогенезе которых обсуждается системное воспаление низкой интенсивности [28]. Хондроитина сульфат нетоксичен для клеток, более того, он способен уменьшать апоптоз, снижает продукцию активных форм кислорода, защищает клетки от токсических эффектов перекиси водорода и цитотоксичных ядов [29]. Данные эффекты позволяют рекомендовать его применение у пациентов с сочетанием ОА и ССЗ.

В экспериментальном атеросклерозе (модель атеросклероза на кроликах) хондроитина сульфат (ХС) демонстрирует возможности снижения синтеза провоспалительных цитокинов в стенке артерий и уменьшение площади атеросклеротических бляшек [30]. В другой экспериментальной работе также было показано, что культуры коронарных эндотелиальных клеток и моноцитов в присутствии ХС секретируют меньше провоспалительных цитокинов ($p < 0,01$), а в клеточной культуре ХС уменьшал активацию сигнального пути ФНО- α в эндотелиальных клетках на 33% [31].

Известные антиоксидантные эффекты глюкозамина: подавление более чем на 80% супероксидных анион-радикалов и на 55% гидроксильных радикалов, что снижает мощность окисления (коэффициент снижения — 0,632) и также выгодно подчеркивает его преимущества у пациентов с ОА при коморбидности с сердечно-сосудистой патологией [32].

Интересно, что за последние годы опубликован целый ряд работ, демонстрирующих снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов при длительном приеме хондроитина сульфата

и глюкозамина сульфата. Так, относительный риск острых коронарных событий при приеме ХС составляет 0,83 (95 ДИ 0,74–0,92), а при назначении ГС — 0,85 (95 ДИ 0,77–0,95) [33].

Анализ биобанка данных Великобритании установил снижение риска сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности при длительном применении глюкозамина сульфата вне зависимости от факторов риска ССЗ (таблица 1) [34].

Кроме того, очередной анализ когорты NHANES, представленный в конце 2020 г., установил, что регулярный прием глюкозамина/хондроитина, по-видимому, в значительной степени связан с более низкой общей и сердечно-сосудистой смертностью [35]. Так, выявлена более низкая (на 27%) вероятность общей смертности и более низкая (на 58%) вероятность смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

В отечественной клинической практике хорошие преимущества имеют фармацевтические субстанции хондроитина сульфата (Хондрогард, Сотекс (ХГ)) и глюкозамина сульфата (Сустагард Артро, Сотекс). В отношении Хондрогарда опубликован метаанализ [36], доказавший оптимальный уровень эффективности и безопасности препарата у пациентов с болевым синдромом при остеоартрите. Подтверждены достоверные ассоциации между применением Хондрогарда и уменьшением боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) при ОА (восемь исследований, $n=774$; ХГ: снижение на $-28,3$ мм; контроль: $-11,6$; $p=0,042$), в т.ч. ВАШ ночью в покое (три исследования, $n=436$; ХГ: $-20,1$, контроль: $-9,9$; $p=0,05018$), ВАШ сидя или лежа (три исследования, $n=204$; ХГ: $-15,5$, контроль: $-7,6$; $p=0,01656$) и ВАШ при ходьбе (три исследования, $n=436$; ХГ: $-28,2$; контроль: $-17,0$; $p=0,04957$). Метаанализ также подтвердил статистическую значимость клинических эффектов применения препарата по индексу Лекена (четыре исследования, $n=329$; ХГ: $-4,3$; контроль: $-1,4$; $p=0,0349$) и по WOMAC (пять исследований, $n=560$; ХГ: $-338,4$; контроль: $-219,8$; $p=0,004$).

Углубленное исследование безопасности парентеральной формы хондроитина сульфата у пациентов с болью в спине и высоким сердечно-сосудистым

Таблица 1.

Риск сердечно-сосудистых событий и смертности при применении глюкозамина сульфата

Факторы риска ССЗ	Риск сердечно-сосудистых событий (95% ДИ)	Риск сердечно-сосудистой смертности (95% ДИ)
Курение	0,74 (0,63–0,87)	0,61 (0,46–0,82)
ИМТ более 30 кг/м ²	0,85 (0,77–0,94)	0,81 (0,67–0,97)
Сахарный диабет	0,84 (0,96–1,02)	0,80 (0,58–1,09)
Гипертензия	0,85 (0,79–0,91)	0,79 (0,70–0,89)
Гиперхолестеринемия	0,76 (0,66–0,87)	0,81 (0,69–1,07)
Прием НПВП	0,95 (0,83–1,1)	0,86 (0,65–1,14)

риском также не обнаружило рисков увеличения общего сердечно-сосудистого риска, повреждения почек и риска тромбообразования [37].

Применение парентеральной формы ХС (Хондрогад) позволяет сократить сроки до наступления отчетливого обезболивающего эффекта. Это очень важно для пациентов, которым не рекомендовано применение НПВП [38].

Стоит отметить, что препарат Сустагарт Артро (фармацевтическая субстанция глюкозамина сульфата) доступен как в парентеральной, так и в пероральной форме (саше). Пероральная форма глюкозамина сульфата рекомендована для применения на протяжении 12 недель, а после перерыва (1–2 месяца) курс может быть повторен. Это может обеспечить базисную терапию ОА у пациентов с ССЗ, в соответствии с клиническими рекомендациями ESCO (2019 г.) [39].

Более того, применение глюкозамина сульфата может повысить обезболивающий потенциал НПВП и снизить риск нежелательных кардиоваскулярных эффектов за счет подавления синтеза тромбоксана A₂ [40–42]. Это позволяет увеличить безопасность применения НПВП у пациентов с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском.

Таким образом, только комплексная программа, включающая сочетание немедикаментозных, нутрицевтических (пре- и пробиотики) и медикаментозных интервенций позволит добиться адекватного обезболивания, будет способствовать профилактике обострений болевого синдрома в суставах у пациентов с ОА и ССЗ, что позволит уменьшить медико-социальное бремя представленной полиморбидности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Swain S., Sarmanova A., Coupland C., Doherty M., Zhang W. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jul; 72(7): 991–1000. DOI: 10.1002/acr.24008. Epub 2020 Jun 7. PMID: 31207113.
- Leyland K.M., Gates L.S., Sanchez-Santos M.T. et al. Knee osteoarthritis and time-to all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res* (2021). <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01762-2>
- Lindéus M., Turkiewicz A., Englund M., Kiadaliri A. Socioeconomic inequalities in all-cause and cause-specific mortality among patients with osteoarthritis in the Skåne region, Sweden. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Apr 3. DOI: 10.1002/acr.24613. Epub ahead of print. PMID: 33814479.
- Constantino de Campos G., Mundi R., Whittington C., Toutounji M.J., Ngai W., Sheehan B. Osteoarthritis, mobility-related comorbidities and mortality: an overview of meta-analyses. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020; 12: 1759720X20981249. Published 2020 Dec 25. DOI: 10.1177/1759720X20981249.
- Liu W., Ma W., Liu H., Li C., Zhang Y., Liu J., et al. (2021) Stroke risk in arthritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS ONE* 16(3): e0248564. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248564>
- Hawker G.A., Croxford R., Bierman A.S., et al. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study. *PLoS One*. 2014; 9(3): e91286. Published 2014 Mar 7. DOI: 10.1371/journal.pone.0091286.
- Zhao T., Winzenberg T., Aitken D., de Graaff B., Ahmad H., Jones G., Palmer A.J. The impact of comorbidities on health-related quality of life of people with osteoarthritis over ten years. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Apr 19: keab358. DOI: 10.1093/rheumatology/keab358. Epub ahead of print. PMID: 33871587.
- Wouter de Munter, Arjen B. Blom, Monique M. Helsen, Birgitte Walgreen, Peter M. van der Kraan, Leo A.B. Joosten, Wim B. van den Berg, Peter L.E.M. van Lent. Cholesterol accumulation caused by low density lipoprotein receptor deficiency or a cholesterol-rich diet results in ectopic bone formation during experimental osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2013, 15: R178. DOI: 10.1186/ar4367.
- M.A. Kabalyk, T.S. Kovalenko, V.A. Nevzorova, G.I. Sukhanova. Effect of Arterial Hypertension and Hyperlipidemia on the Remodeling of Articular Cartilage and the Development of Osteoarthritis (Experimental Study), *Advances in Gerontology*, 10.1134/S2079057020040087, 10, 1, (79–85), (2020).
- Mobasheri A., Rayman M.P., Gualillo O., Sellam J., van der Kraan P., Fearon U. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13: 302–314. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.50>
- Kuusalo L., Felson D.T., Wang N., Lewis C.E., Torner J., Nevitt M.C., Neogi T. Multicenter Osteoarthritis Study Group. Metabolic osteoarthritis — relation of diabetes and cardiovascular disease with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Feb; 29(2): 230–234. DOI: 10.1016/j.joca.2020.09.040. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33253888; PMCID: PMC8020447.
- Wang H., Bai J., He B., Hu X., Liu D. Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2016 Dec 22; 6: 39672. DOI: 10.1038/srep39672. PMID: 28004796; PMCID: PMC5177921.
- Cleveland R.J., Alvarez C., Schwartz T.A., Losina E., Renner J.B., Jordan J.M., Callahan L.F. (2018). The Impact of Painful Knee Osteoarthritis on Mortality: a Community-Based Cohort Study with Over 24 years of Follow-up. *Osteoarthritis and Cartilage*. DOI: 10.1016/j.joca.2018.12.008.
- Misra D., Fielding R.A., Felson D.T., Niu J., Brown C., Nevitt M., Lewis C.E., Torner J., Neogi T. MOST study. Risk of Knee Osteoarthritis With Obesity, Sarcopenic Obesity, and Sarcopenia. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Feb; 71(2): 232–237. DOI: 10.1002/art.40692. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30106249; PMCID: PMC6374038.
- 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: 605–11.
- Hawker G.A., Croxford R., Bierman A.S., Harvey P.J., Ravi B., Stanaitis I. et al. All cause mortality and serious cardiovascular events in people with knee osteoarthritis: a population based cohort study. *PLoS ONE* 2014; 9: e91286.
- Rushton C.A., Kadam U.T. Impact of non-cardiovascular disease comorbidity on cardiovascular disease symptom severity: a population-based study. *Int J Cardiol* 2014; 175: 154–61.
- Prior J.A., Jordan K.P., Kadam U.T. Associations between cardiovascular disease severity, osteoarthritis co-morbidity and physical health: a population-based study. *Rheumatology* 2014; 53: 1794–802.
- R.R. Bannuru, Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A., Kraus V.B., Lohmander L.S., Abbott J.H., Bhandari M., Blanco F.J., Espinosa R., Haugen I.K., Lin J., Mandl L.A., Moilanen E., Nakamura N., Snyder-Mackler L., Trojian T., Underwood M., McAlindon T.E. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis, *Osteoarthritis and Cartilage*, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>
- M. Lei, C. Guo, D. Wang, C. Zhang, L. Hua. The effect of probiotic *Lactobacillus casei* Shirota on knee osteoarthritis:

a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial *Benef. Microbes*, 8 (2017), pp. 697–703.

21. Arora V., Singh G., O-Sullivan I., Ma K., Natarajan Anbazhagan A., Votta-Velis E.G., Bruce B., Richard R., van Wijnen A.J., Im H.J. Gut-microbiota modulation: The impact of the gut-microbiota on osteoarthritis. *Gene*. 2021 Jun 15; 785: 145619. DOI: 10.1016/j.gene.2021.145619. Epub 2021 Mar 27. PMID: 33781857.

22. Hao X., Shang X., Liu J. et al. The gut microbiota in osteoarthritis: where do we stand and what can we do? *Arthritis Res Ther* 23, 42 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02427-9>

23. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N., Baron J.A., Bombardier C., Cannon C., Farkouh M.E., FitzGerald G.A., Goss P., Halls H., Hawk E., Hawkey C., Hennekens C., Hochberg M., Holland L.E., Kearney P.M., Laine L., Lanis A., Lance P., Laupacis A., Oates J., Patrono C., Schnitzer T.J., Solomon S., Tugwell P., Wilson K., Wittes J., Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31; 382(9894): 769–79. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30. PMID: 23726390; PMCID: PMC3778977.

24. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N., Baron J.A., Bombardier C., Cannon C., Farkouh M.E., FitzGerald G.A., Goss P., Halls H., Hawk E., Hawkey C., Hennekens C., Hochberg M., Holland L.E., Kearney P.M., Laine L., Lanis A., Lance P., Laupacis A., Oates J., Patrono C., Schnitzer T.J., Solomon S., Tugwell P., Wilson K., Wittes J., Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31; 382(9894): 769–79. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30. PMID: 23726390; PMCID: PMC3778977.

25. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., Алексеева Л.И., Абузарова Г.Р., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Копенкин С.С., Лила А.М., Лапина Т.Л., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Ребров А.П., Скоробогатых К.В., Чичасова Н.В. РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. Научно-практическая ревматология. 2018; 56: 1–29. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>

26. Kikuchi S., Togo K., Ebata N., Fujii K., Yonemoto N., Abraham L., Katsuno T. Database Analysis on the Relationships Between Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Treatment Variables and Incidence of Acute Myocardial Infarction in Japanese Patients with Osteoarthritis and Chronic Low Back Pain. *Adv Ther*. 2021 Feb 5. DOI: 10.1007/s12325-021-01629-6. Epub ahead of print. PMID: 33544304.

27. Navarro S.L., White E., Kantor E.D., et al. Randomized trial of glucosamine and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans. *PLoS One*. 2015; 10(2): e0117534. Published 2015 Feb 26. DOI: 10.1371/journal.pone.0117534.

28. du Souich P., García A.G., Vergés J. and Montell E. (2009), Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 13: 1451–1463. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00826.x.

29. Egea J., García A.G., Vergés J., Montell E., López M.G. Antioxidant, antiinflammatory and neuroprotective actions of chondroitin sulfate and proteoglycans. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18 Suppl 1: S24–S27. DOI: 10.1016/j.joca.2010.01.016.

30. Herrero-Beaumont G., Marcos M.E., Sánchez-Pernaute O., et al. Effect of chondroitin sulphate in a rabbit model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis. *Br J Pharmacol*. 2008; 154(4): 843–851. DOI: 10.1038/bjp.2008.113

31. Melgar-Lesmes P., Garcia-Polite F., Del-Rey-Puech P., et al. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis*. 2016; 245: 82–87. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.016.

32. Xing R., Liu S., Guo Z., et al. The antioxidant activity of glucosamine hydrochloride in vitro. *Bioorg Med Chem*. 2006; 14(6): 1706–1709. DOI: 10.1016/j.bmc.2005.10.018.

33. Pontes C., Marsal J.R., Elorza J.M., Aragón M., Prieto-Alhambra D., & Morros R. (2018). Analgesic Use and Risk for Acute Coronary Events in Patients With Osteoarthritis: A Population-based, Nested Case-control Study. *Clinical Therapeutics*, 40(2), 270–283. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.12.011.

34. Hao Ma, Xiang Li et al. Association of habitual glucosamine use with risk of cardiovascular disease: prospective study in UK Biobank//*BMJ*. 2019; 365: 11628.

35. Dana E. King, Jun Xiang. Glucosamine/Chondroitin and Mortality in a US NHANES Cohort//*The Journal of the American Board of Family Medicine* Nov 2020, 33 (6); 842–847; DOI: 10.3122/jabfm.2020.06.200110.

36. Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В., Кочиш А.Ю., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Сарвикина И.В., Галустян А.Н., Громов А.Н., Хаджидис А.К., Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Удовика М.И., Громова О.А. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (4): 388–399 <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066>

37. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Повереннова И.Е. Терапия неспецифической боли в нижней части спины у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(8): 18–25. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908118>

38. Наумов А.В., Шаров М.Н., Ховасова Н.О., Прокофьева Ю.С. Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в стартовой терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов. *РМЖ*. 2018; 4(II): 47–54.

39. Bruyère O., Honvo G., Veronesi N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M., Al-Daghri N.M., Herrero-Beaumont G., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P., Rannou F., Rizzoli R., Roth R., Uebelhart D., Cooper C., Reginster J.Y. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec; 49(3): 337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30. PMID: 3112659.

40. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В., Рейер И.А., Каратеев А.Е. Дифференциальный хемоаналитический анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации//*Современная ревматология* № 2, 2018.

41. Торшин И.Ю., Лила А.М., Громова О.А., Наумов А.В., Громов А.Н. Об антикоагулянтных и антиагрегантных свойствах молекулы глюкозамина сульфата. *Современная ревматология*. 2019; 13(3): 135–141. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-3-135-141>

42. Lu-Suguro J.F., Hua J., Sakamoto K., Nagaoka I. Inhibitory action of glucosamine on platelet activation in guinea pigs. *Inflamm Res*. 2005; 54(12): 493–499. DOI: 10.1007/s00011-005-1384-3.