

©В.И. Мазуров, Р.А. Башкинов, О.В. Инамова, М.С. Петрова, К.П. Морозова, 2023

ТЕРАПИЯ ОСТЕОАРТРИТА В СОЧЕТАНИИ С БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.И. МАЗУРОВ^{1,2}, Р.А. БАШКИНОВ^{1,2}, О.В. ИНАМОВА^{1,2}, М.С. ПЕТРОВА^{1,2}, К.П. МОРОЗОВА²¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург²СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», г. Санкт-Петербург

Аннотация. Сочетание у пациента остеоартрита (ОА) с гиперурикемией (ГУ) – нередкая клиническая ситуация.

Цель исследования – оценка симптом-модифицирующего эффекта комбинированной терапии, включающей инъекционный курс биоактивного концентрата мелких морских рыб (БКММР, Алфлутоп®) и комплексную уратснижающую терапию (УСТ) у больных ОА с бессимптомной ГУ.

Материал и методы. В исследование было включено 55 пациентов: в комплексную терапию 30 из них входил инъекционный курс БКММР (Алфлутоп®), 25 других получали стандартный курс препаратов из группы пероральных SYSADOA. На втором этапе была выполнена сравнительная оценка эффективности комбинированной терапии в зависимости от длительности наблюдения.

Результаты. В результате проведенной терапии в обеих группах наблюдалась положительная динамика течения ОА. При этом у пациентов первой группы отмечалось достоверное снижение боли по ВАШ ($p=0,000071$), тогда как во второй группе уменьшение этого показателя не достигало статистической значимости ($p=0,055927$). Применение больными ОА с бессимптомной ГУ БКММР (Алфлутоп®) как компонента комбинированной терапии вызывало снижение потребности в приеме НПВП на 73,7% ($p=0,000183$). При этом в группе пациентов, получавших пероральные SYSADOA, уменьшения дозы НПВП удалось достичь лишь в 58,8% ($p=0,001566$) случаев. Проведение комплексной терапии способствовало значимому снижению уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови у наблюдаемых лиц из обеих групп. Наряду с этим достижение или сохранение целевых значений МК в сыворотке крови достоверно ($p=0,022438$) чаще отмечалось у участников первой группы. В ходе внутрigrupпового анализа пациентов, получавших инъекционный курс БКММР (Алфлутоп®), было установлено, что снижение ВАШ боли не достигало статистической значимости в точке наблюдения, соответствующей 7–9-му месяцам исследования ($p=0,065288$).

Заключение. Комбинированная терапия, включающая инъекционный курс БКММР (Алфлутоп®) и комплексную УСТ, приводит к снижению болевого синдрома и потребности в приеме НПВП у больных ОА с бессимптомной ГУ. При этом эффективность терапии более значима в первые 6 мес после начала лечения.

Ключевые слова: остеоартрит, мочевая кислота, бессимптомная гиперурикемия, SYSADOA.

Конфликт интересов: исследование проведено при поддержке ООО «Биотехнос».

Для цитирования: В.И. Мазуров, Р.А. Башкинов, О.В. Инамова, М.С. Петрова, К.П. Морозова. Терапия остеоартрита в сочетании с бессимптомной гиперурикемией: результаты пилотного исследования.

Терапия. 2023; 9(1): 132–144.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.1.132-144>

THERAPY OF OSTEOARTHRITIS IN COMBINATION WITH ASSYMPTOMATIC HYPERURICEMIA: RESULTS OF A PILOT STUDY

MAZUROV V.I.^{1,2}, BASHKINOV R.A.^{1,2}, INAMOVA O.V.^{1,2}, PETROVA M.S.^{1,2}, MOROZOVA K.P.²¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg²Clinical Rheumatological Hospital No. 25, Saint Petersburg

Abstract. Combination of osteoarthritis (OA) with hyperuricemia (HU) in patient is a common clinical situation.

The aim of the study was to evaluate the symptom-modifying effect of combination therapy, including an injection course of bioactive concentrate of small marine fish (Alflutop®) and complex urate-lowering therapy (ULT) in OA patients with asymptomatic HU.

Material and methods. The study included 55 patients: complex therapy of 30 of them included an injection course of Alflutop®, 25 others received a standard course of medicines from the oral SYSADOA group. At the second stage, a comparative estimation of the efficacy of combination therapy depending on the duration of observation was performed.

Results. As a result of the performed therapy in both groups, there was a positive development of OA clinical course. At the same time, in patients of the first group, there was fixed a significant pain decrease according to VAS ($p=0,000071$), while in the second group, the decrease in this index did not reach any statistical significance ($p=0,055927$). Use of Alflutop® as a component of combination therapy by patients with OA with asymptomatic HU caused a decrease in the need for NSAIDs by 73,7% ($p=0,000183$). At the same time, in the group of patients treated with oral SYSADOA, NSAID dose reduction was achieved only in 58,8% ($p=0,001566$) of cases. Use of complex therapy contributed to a significant decrease in the level of uric acid (UA) in the blood serum of the observed individuals from both groups. Along with this, the achievement or preservation of the target values of UA in the blood serum was significantly ($p=0,022438$) more often observed in the participants of the first group. During an intragroup analysis of patients who received an injection course of Alflutop®, it was found that the reduction in VAS of pain did not reach statistical significance at the observation point corresponding to the 7–9th months of the study ($p=0,065288$).

Conclusion. Combination therapy, including an injection course of Alflutop® and a complex ULT, leads to decrease of pain syndrome and the need of NSAIDs use in OA patients with asymptomatic HU. At the same time, the efficacy of therapy is more significant in the first 6 months after the start of treatment.

Key words: osteoarthritis, uric acid, asymptomatic hyperuricemia, SYSADOA.

Conflict of interests: the study was performed under Biotech LLC support.

For citation: Mazurov V.I., Bashkinov R.A., Inamova O.V., Petrova M.S., Morozova K.P. Therapy of osteoarthritis in combination with asymptomatic hyperuricemia: results of a pilot study. Therapy. 2023; 9(1): 132–144.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.1.132-144>

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) остается самым распространенным хроническим заболеванием опорно-двигательного аппарата и одной из ведущих причин инвалидизации в мире [1–4]. Следует отметить, что ОА является гетерогенной группой патологических состояний с различной этиологией, а также схожими морфологическими, клиническими проявлениями и исходом [3–6]. В основе заболевания лежит поражение всех структур сустава: мышц, связок, капсулы, синовиальной оболочки, хряща и субхондральной кости [3–7]. В формировании и прогрессировании ОА важная роль принадлежит полу, возрасту, гормональному статусу, особенностям внешней среды, генетическим и иммунологическим факторам, а также низко интенсивному воспалительному процессу (low-grade inflammation) [3–11]. По различным данным, в настоящее время ОА во всем мире страдают около 528–654 млн человек [1–4], при этом почти 10% мужчин и 14% женщин в возрасте 50–69 лет наблюдаются с симптоматическим ОА тазобедренных и коленных суставов (КС) [4].

В России только с 2000 по 2010 число больных ОА возросло почти в 2,5 раза [12], а согласно последним данным, распространенность заболевания в популяции составляет 13% [13]. В следующие несколько десятилетий прогнозируется резкий подъем частоты встречаемости ОА в мире, что объясняется увеличением продолжительности жизни и растущим бременем ожирения [14].

Гиперурикемия (ГУ) – повышение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови более 420 мкмоль/л у мужчин и 360 мкмоль/л у женщин. При несоответствии клинической картины пациента с повышением МК в сыворотке крови диагностическим критериям подагры ACR/EULAR 2015 г. [15] и/или критериям острого подагрического артрита S. Wallace 1997 г. [16] ГУ считается бессимптомной. В соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации ревматологов России по диагностике и лечению подагры [17] выделяют две последовательные стадии бессимптомной ГУ: с отсутствием депозитов моноурата натрия (МУН) и с наличием депозитов МУН, но без симптомов или анамнеза подагры (отсутствие приступов артрита и тофусов). За последние два десятилетия наблюдается тенденция к более

широкой распространенности ГУ [18, 19], что прежде всего связывают с нарастанием гиподинамии и частоты метаболических нарушений, а также избыточным потреблением в пищу продуктов питания, богатых пуринами (мясо, морепродукты), сладких безалкогольных напитков и алкоголя [20–22]. Распространенность ГУ в России составляет 16,8% [19].

Несмотря на тот факт, что стойкое повышение МК в сыворотке крови выступает основным этиологическим фактором возникновения подагры, далеко не у всех пациентов с бессимптомной ГУ дебютирует артрит, даже при возможном формировании депозитов МУН в области суставов или сухожильно-связочного аппарата. Так, по данным наблюдательных исследований, кумулятивная заболеваемость подагрой не превышает 49% при уровне МК более 600 мкмоль/л [23, 24].

Ввиду высокой распространенности и наличия общих факторов риска сочетание у пациента ОА с ГУ — нередко встречающаяся клиническая ситуация. В литературе имеются сообщения о возможном взаимном негативном влиянии обоих состояний на функциональные способности опорно-двигательного аппарата, хотя количество проведенных исследований по этой проблеме остается недостаточным [25, 26].

Известно, что целью лечения ОА является устранение боли и воспаления в суставах, улучшение их функциональных возможностей и качества жизни пациентов [1, 3, 4–6, 27, 28]. Основными медикаментозными средствами для достижения этих целей служат местные и системные формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), локальные формы глюкокортикоидов (ГК), препараты гиалуроновой кислоты для инъекционной терапии, опиоидные анальгетики, а также симптоматические лекарственные средства замедленного действия (SYSADOA) [27, 28]. Одним из препаратов группы SYSADOA является биоактивный концентрат мелких морских рыб (БКММР, Алфлутоп®) для парентерального введения, содержащий сульфатированные гликозаминогликаны (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка [29].

Целью настоящего исследования стала оценка симптом-модифицирующего эффекта комбинированной терапии, включающей инъекционный курс БКММР (Алфлутоп®) и комплексную урат-снижающую терапию (УСТ) у больных ОА с бессимптомной ГУ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе *проспективного рандомизированного одноцентрового исследования*, выполненного на базе

СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», была проведена оценка влияния комбинированной терапии, включавшей нефармакологические и медикаментозные методы лечения ОА в сочетании с бессимптомной ГУ, на динамику снижения уровня МК в сыворотке крови обследованных пациентов, интенсивности болевого синдрома в области суставов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), а также потребности в приеме НПВП. Все пациенты были включены в исследование после подписания информированного согласия, а затем рандомизированы методом конвертов в две группы наблюдения.

Критерии включения в исследование: диагноз ОА, верифицированный в соответствии с критериями ACR и подтвержденный рентгенологическим исследованием, вне зависимости от локализации и стадии патологического процесса; наличие бессимптомной ГУ в анамнезе и/или на момент осмотра (уровень МК в сыворотке крови выше 360 мкмоль/л у женщин и выше 420 мкмоль/л у мужчин, зарегистрированный не менее двух раз); возраст пациентов от 18 до 70 лет на момент включения в исследование.

Критериями исключения служили возраст младше 18 и старше 70 лет; соответствие клинической картины пациента с ГУ диагностическим критериям подагры ARC/EULAR 2015 г. [15] и/или острого подагрического артрита S. Wallace 1997 г. [16]; вторичный генез ГУ (миело-/лимфопролиферативные заболевания, кожный псориаз и др.); беременность или период лактации; тяжелая патология сердечно-сосудистой системы со значимой степенью недостаточности кровообращения; хроническая сердечная недостаточность III и IV функциональных классов по NYHA; нестабильная стенокардия; стенокардия напряжения III и IV функциональных классов; тяжелая патология печени и органов желудочно-кишечного тракта в стадии обострения; хроническая болезнь почек в стадии терминальной почечной недостаточности. Наряду с этим в исследование не включались пациенты с непереносимостью компонентов, входящих в состав БКММР (Алфлутоп®).

Всего в исследовании приняли участие 55 пациентов в период с января 2020 по декабрь 2022 г. В первый этап исследования вошло 50 пациентов — 27 (54%) женщин и 23 (46%) мужчины, разделенных на две сопоставимые по полу, возрасту и длительности ГУ группы, соответствующие критериям включения/исключения. Средний возраст обследованных составлял $52,6 \pm 10,2$ [Me=53 (49; 61)] года. Женщины были старше мужчин: $57,2 \pm 6,4$ [Me=58 (52; 62)] против $47,1 \pm 11,2$ [Me=49 (39; 54)] лет ($p < 0,001$).

В комплексную терапию ОА у пациентов первой группы ($n=25$) был включен БКММР (Алфлутоп®) по схемам: по 1 мл внутримышечно, ежедневно № 20, либо по 2 мл внутримышечно, через сутки № 10. Пациенты

второй группы (n=25) получали стандартный курс препаратов из группы пероральных SYSADOA: диацереин в капсулах по 50 мг 1–2 раза/сут, либо Пиаскледин (неомыляемые соединения – масло авокадо и масло соевых бобов) в капсулах по 300 мг/сут, либо глюкозамина сульфат в форме порошка по 1500 мг/сут, либо капсулы, содержащие глюкозамина гидрохлорид (500 мг) + хондроитина сульфат (400 мг) по 2–3 раза/сут (табл. 1).

На следующем этапе исследования была проведена сравнительная оценка симптом-модифицирующего эффекта комбинированной терапии, включавшей инъекционный курс БКММР (Алфлутоп®) и комплексную УСТ, в зависимости от длительности наблюдения. Для выполнения этой задачи было обследовано 30 пациентов, разделенных на две сопоставимые по полу, возрасту и длительности ГУ группы. Пациенты, включенные в первую группу (n=15), наблюдались в течение $4,1 \pm 0,96$ (от 3 до 6) мес, тогда как участники из второй группы (n=15) проходили динамическое наблюдение на протяжении $8,3 \pm 0,8$ (от 7 до 9) мес (табл. 2).

На этапе включения в исследование у всех пациентов из комплексной терапии исключались пре-

параты, способствующие повышению уровня МК в сыворотке крови (диуретики, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты и др.). На каждом из визитов осуществлялись сбор жалоб и анамнеза, оценка интенсивности болевого синдрома, потребности в приеме НПВП, переносимости проводимой терапии, динамики лабораторных показателей, а также объективный осмотр для определения суставного статуса. Целевым уровнем МК в сыворотке крови считались значения от 300 до 360 мкмоль/л, вне зависимости от пола.

Нефармакологическая терапия включала соблюдение диеты с ограничением продуктов, богатых пуринами, алкоголя и сладких безалкогольных напитков, содержащих фруктозу. Всем участникам исследования были даны рекомендации по объему и интенсивности физических нагрузок, а также проведено персонализированное обучение лечебной физкультуре (ЛФК). При отсутствии противопоказаний выполнялись курсы физиотерапевтических процедур в соответствии с рекомендациями врача-физиотерапевта. УСТ проводилась при стойко повышенном уровне МК и наличии высокого сердечно-сосудистого риска. При нали-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=50)

Характеристика		Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=25)	p-value
Период наблюдения, M±SD [Me (Q1;Q3)], мес		6±2,3 [6 (4;8)]	9±2,5 [8 (7;12)]	p < 0,001
Пол	Женщины	52% (n=13)	56% (n=14)	p ≥ 0,05
	Мужчины	48% (n=12)	44% (n=11)	
Возраст, M±SD [Me (Q1;Q3)], лет		52,6±9,8 [53 (46;61)]	52,6±10,7 [53 (51;61)]	p ≥ 0,05
Длительность гиперурикемии, Me (Q1;Q3), месяцев		20 (2;28)	14 (4;38)	p ≥ 0,05
Рентгенологическая стадия остеоартрита по классификации Kellgren–Lawrence	I	20% (n=5)	8% (n=2)	p ≥ 0,05
	II	40% (n=10)	72% (n=18)	
	III	40% (n=10)	16% (n=4)	
	IV	0%	4% (n=1)	
Количество пораженных групп суставов	Одна	4% (n=1)	8% (n=2)	p ≥ 0,05
	Две	8% (n=2)	8% (n=2)	
	Три	16% (n=4)	8% (n=2)	
	Полиоостеоартрит	72% (n=18)	76% (n=19)	
Узлы Гебердена и/или Бушара		36% (n=9)	32% (n=8)	p ≥ 0,05

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов, включенных во второй этап исследования (n=30)

Характеристика		Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=15)	p-value
Период наблюдения, M±SD [Me (Q1;Q3)], мес		4,1±0,96 [4 (3;5)]	8,3±0,8 [8 (8;9)]	p < 0,001
Пол	Женщины	53,3% (n=8)	53,3% (n=8)	p ≥ 0,05
	Мужчины	46,7% (n=7)	46,7% (n=7)	
Возраст, M±SD [Me (Q1;Q3)], лет		52,6±10,3 [54 (42;62)]	52,3±8,6 [53 (46;60)]	p ≥ 0,05
Длительность гиперурикемии, Me (Q1;Q3), месяцев		21 (1;40)	12 (1;28)	p ≥ 0,05
Рентгенологическая стадия остеоартрита по классификации Kellgren–Lawrence	I	13,3% (n=2)	20% (n=3)	p ≥ 0,05
	II	46,7% (n=7)	33,3% (n=5)	
	III	40% (n=6)	46,7% (n=7)	
Количество пораженных групп суставов	Одна	0%	6,7% (n=1)	p ≥ 0,05
	Две	13,3% (n=2)	0%	
	Три	26,7% (n=4)	13,3% (n=2)	
	Полиоостеоартрит	60% (n=9)	80% (n=12)	
Узлы Гебердена и/или Бушара		33,3% (n=5)	40% (n=6)	p ≥ 0,05

чий выраженного болевого синдрома и/или воспалительных изменений в области суставов, а также в отсутствие противопоказаний у пациентов обеих групп применялась курсовая (5–14 сут) терапия НПВП (эторикоксиб 60–90 мг/сут, либо целекоксиб 200 мг/сут, либо нимесулид 200 мг/сут, либо мелоксикам 15 мг/сут, либо ацеклофенак 200 мг/сут) и/или локальная терапия ГК (раствор бетаметазона 1 мл). Наряду с этим, группы были сопоставимы по частоте применения локальной терапии ГК ($p \geq 0,05$).

Статистический анализ данных производился с использованием пакета программного обеспечения STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc, США). Характер распределения данных оценивался графическим методом и с использованием теста Шапиро–Уилка. Признаки описывались в виде среднего значения (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) и/или медианы (Me) с указанием интерквартильного размаха (25-й ($Q1$) и 75-й ($Q3$) процентиля). При нормальном распределении признака различия определялись посредством критерия Стьюдента. При распределении данных, отличных от нормального, применялись критерии Манна–Уитни и Уилкоксона. Для выявления динамики зависимых номинальных показателей использовался тест Кохрена. Различия и взаимосвязи между полученными данными считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы по клиническим проявлениям суставного синдрома (табл. 3).

После проведенного курса комбинированной терапии у пациентов обеих групп наблюдалась

значимая ($p < 0,001$) положительная динамика течения ОА в виде снижения количества болезненных суставов. При этом у пациентов первой группы отмечалось достоверное снижение показателей по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли ($p=0,000071$), в то время как у обследованных лиц из второй группы уменьшение этого параметра не достигало статистической значимости ($p=0,055927$). Полученные данные представлены в таблице 4.

Исходно 76% ($n=19$) пациентов первой группы и 68% ($n=17$) обследованных второй группы нуждались в приеме НПВП ($p \geq 0,05$). В результате проведенного комбинированного лечения с применением БКММР (Алфлутоп®) в первой группе участников исследования отмечалось снижение этого показателя на 73,7% ($p=0,000183$). При этом в группе пациентов, получавших курс пероральных SYSADOA, уменьшения дозы НПВП удалось достичь лишь в 58,8% ($p=0,001566$) случаев (рис. 1).

Медикаментозная УСТ проводилась у 76% ($n=19$) пациентов первой группы и у 60% ($n=15$) второй ($p \geq 0,05$; табл. 5). Следует отметить, что у 24% ($n=6$) пациентов из группы Алфлутопа и у 8% ($n=2$) из группы пероральных SYSADOA во время первичного осмотра наблюдалась нормоурикемия на фоне ранее проведенных или проводимых на момент включения в исследования терапевтических мероприятий.

На момент включения в исследование у пациентов второй группы отмечались более высокие уровни МК в сыворотке крови ($p=0,016979$). Проведение комплексной терапии привело к значимому снижению концентрации МК в сыворотке крови у наблюдаемых лиц из обеих групп. При этом достижение или сохранение целевых

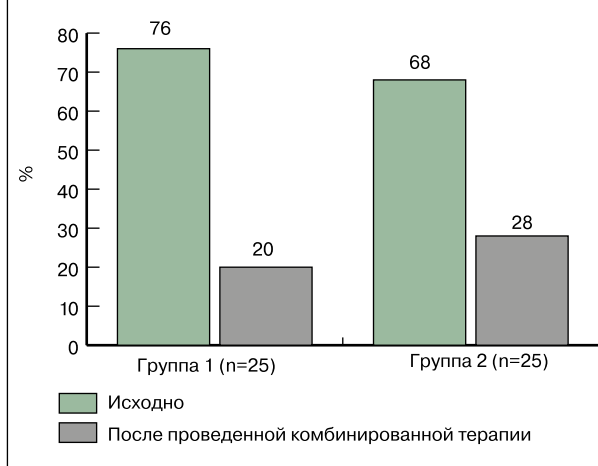
Таблица 3. Исходные показатели суставного синдрома у пациентов исследуемых групп ($n=50$)

Показатель		$M \pm SD$ [Me ($Q1$; $Q3$)]	p-value
Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) боли, баллов	Группа 1 ($n=25$)	$4,8 \pm 1,7$ [5 (3; 6)]	$p \geq 0,05$
	Группа 2 ($n=25$)	$4,4 \pm 1,9$ [4 (3; 5)]	
Количество болезненных суставов	Группа 1 ($n=25$)	$6,3 \pm 7,2$ [3 (2; 9)]	$p \geq 0,05$
	Группа 2 ($n=25$)	$6,4 \pm 4,9$ [6 (2; 10)]	

Таблица 4. Динамика показателей суставного синдрома у исследованных пациентов до и после проведенного курса комбинированной терапии ($n=50$)

Показатель		M±SD [Me (Q1; Q3)]	p-value
Группа 1 (n=25)			
Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) боли, баллов	До терапии	4,8±1,7 [5 (3; 6)]	p=0,000071
	После проведенной терапии	2,7±2,3 [2 (1; 5)]	
Количество болезненных суставов	До терапии	6,3±7,2 [3 (2; 9)]	p=0,000132
	После проведенной терапии	1,9±3,0 [1 (0; 2)]	
Группа 2 (n=25)			
Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) боли, баллов	До терапии	4,4±1,9 [4 (3; 5)]	p=0,055927
	После проведенной терапии	3,4±2,1 [3 (2; 5)]	
Количество болезненных суставов	До терапии	6,4±4,9 [6 (2; 10)]	p=0,000694
	После проведенной терапии	2,5±3,4 [1 (0; 4)]	

Рис. 1. Потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов исходно и после курса комбинированной терапии в исследованных группах пациентов (n=50)



значений данного показателя в сыворотке крови достоверно ($p=0,022438$) чаще отмечалось у паци-

ентов первой группы (60%; $n=15$) по сравнению со второй (28%; $n=7$; табл. 6).

В ходе внутрigrupпового анализа 30 пациентов, получавших инъекционный курс БКММР (Алфлутоп®), было установлено, что положительная динамика течения ОА наблюдалась у них как после 6-месячного, так и 9-месячного периода наблюдения. Однако снижение ВАШ боли не достигало статистической значимости в точке наблюдения, соответствующей 7–9-му месяцам исследования ($p=0,065288$). Данные проведенного анализа приведены в таблице 7.

Исходно потребность в приеме НПВП в связи с наличием болевого синдрома отмечалась у 73,3% ($n=11$) пациентов первой группы и у 86,7% ($n=13$) лиц, включенных во вторую группу ($p \geq 0,05$). Проведение курса комбинированной терапии, включающей инъекционный курс БКММР (Алфлутоп®), приводило к снижению данного показателя на 72,7% ($p=0,004678$) через 3–6 мес и на 61,5% ($p=0,004678$) через 7–9 мес наблюдения. Полученные данные показаны на рисунке 2.

Таблица 5. Медикаментозная уратснижающая терапия, проводившаяся у пациентов 1-й и 2-й групп исследования (n=50)

Показатель	Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=25)
Доля пациентов, получавших аллопуринол	76% (n=19)	60% (n=15)
Суточная доза аллопуринола, M±SD [Min–Max], мг	131,6±50,6 [50–200]	156,7,0±62,3 [100–300]

137

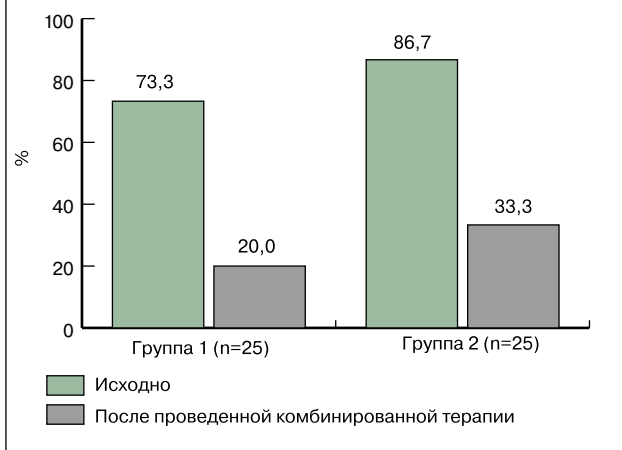
Таблица 6. Динамика уровней мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов 1-й и 2-й групп исследования (n=50)

Показатель	M±SD [Min–Max]	p-value
Группа 1 (n=25)		
Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови исходно, мкмоль/л	422,1±68,8 [284,0–518,7]	p=0,002316
Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови после проведенного курса комплексной терапии, мкмоль/л	351,3±81,7 [125,0–542,6]	
Группа 2 (n=25)		
Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови исходно, мкмоль/л	475,0±82,0 [295,0–611,0]	p=0,000847
Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови после проведенного курса комплексной терапии, мкмоль/л	392,4±74,8 [237,0–515,0]	

Таблица 7. Динамика показателей суставного синдрома до и после проведенного курса комбинированной терапии, включающей инъекционное применение биоактивного концентрата мелких морских рыб (Алфлутоп®), n=30

Показатель	M±SD [Me (Q1; Q3)]	p-value	
Группа 1 (n=15), период наблюдения 4,1±0,96 [4 (3; 5)] мес			
Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) боли, баллов	До терапии	4,9±1,9 [5 (3; 6)]	p=0,002156
	После проведенной терапии	2,6±2,4 [2 (1; 5)]	
Количество болезненных суставов	До терапии	5,4±7,9 [3 (1; 4)]	p=0,026232
	После проведенной терапии	1,6±1,8 [1 (0; 2)]	
Потребность в приеме НПВП	До терапии	73,3% (n=11)	p=0,004678
	После проведенной терапии	20% (n=3)	
Группа 2 (n=15), период наблюдения 8,3±0,8 [8 (8;9)] мес			
Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) боли, баллов	До терапии	4,9±1,7 [5 (4; 6)]	p=0,065288
	После проведенной терапии	3,5±2,5 [3 (1; 6)]	
Количество болезненных суставов	До терапии	7,3±5,8 [5 (3; 12)]	p=0,000650
	После проведенной терапии	2,9±3,8 [1 (0; 5)]	
Потребность в приеме НПВП	До терапии	86,7% (n=13)	p=0,004678
	После проведенной терапии	33,3% (n=5)	

Рис. 2. Потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) исходно и после курса комбинированной терапии, включающей инъекционный курс биоактивного концентрата мелких морских рыб (Алфлутоп®), n=50



В ходе выполненного исследования не было зарегистрировано нежелательных явлений при проведении лечения БКММР (Алфлутоп®) как в режиме монотерапии, так и в сочетании с НПВП и/или локальными ГК и/или уратснижающим препаратом (аллопуринолом).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что исследования, посвященные изучению особенностей течения ОА на фоне ГУ, остаются явно недостаточными и требуют целого ряда уточнений не только патогенетических механизмов, но и выделения особых гетерогенных форм ОА. Одна из первых публикаций на эту тему была представлена Simkin P.A. et al. в 1983 г., в которой авторы обнаружили связь между узловой формой ОА и дебютом подагрического артрита суставов кистей. Исследователями была высказана гипотеза, что ранее поврежденная поверхность суставного хряща может служить местом агрегации кристаллов МУН [30]. На основании результатов этого и других подобных наблюдений была разработана модель совместного течения ОА и ГУ, в соответствии с которой конечный исход их взаимодействия приводит к формированию «порочного круга», провоцирующего и усугубляющего течение обоих патологических процессов [25, 26].

В публикациях последних лет приводятся данные о том, что воспаление при ОА, вызывающее повреждение тканей суставов, может сопровождаться и развитием ГУ. Оказалось, что массивный апоптоз хондроцитов способствует образованию МУН, который при определенных условиях может подвергаться кристаллизации и приводить к механическому повреждению и/или увеличению выраженности воспалительного процесса, что потенцирует дальнейшее прогрессирование ОА.

Более того, кристаллы уратов способны активировать хондроциты, находящиеся рядом с поврежденными зонами хряща, к повышенному синтезу протеаз и провоспалительных цитокинов, что создает условия для прогрессирования структурных проявлений ОА [25].

По современным представлениям, имеются четыре варианта возможных патологических связей между ОА и ГУ [25, 26].

1. Независимое друг от друга течение.
2. Наличие общих факторов риска без прямой взаимосвязи.
3. Ранее существовавший ОА способствует локальной кристаллизации МУН, его депонированию и в конечном итоге увеличивает риск дебюта подагры.
4. Депозиты МУН в области суставов вызывают локальное повреждение и воспалительный процесс, которые располагают к развитию и прогрессированию ОА.

Общие факторы риска развития ОА и ГУ включают пожилой возраст, ожирение и наличие других метаболических нарушений [8, 11, 20, 31, 32]. Следовательно, проведение немедикаментозной терапии, направленной на устранение гиподинамии, избыточного веса, гипергликемии и дислипидемий, в том числе соблюдение лечебных диет, может оказать положительный эффект в отношении течения как ОА, так и ГУ.

Согласно одной из гипотез, хондроциты способны экспрессировать переносчики МК на своей плазматической мембране, что указывает на их возможную роль в поглощении растворимых уратов [33]. По другой гипотезе, синовиальная оболочка при ОА становится более проницаемой для воды, чем для МК, что влечет за собой относительное увеличение ее концентрации в синовиальной жидкости [25, 34].

Нарушение анатомической целостности суставного хряща любого генеза может служить фактором развития ОА. Так, механическое повреждение и/или воспалительная реакция, возникающие на фоне достижения высокой концентрации МК и депонирования кристаллов МУН, выступают субстратом для разрушения структур сустава. Кристаллизация уратов на микроскопическом уровне может активировать хондроциты, стимулируя выработку большего количества протеаз и цитокинов [25]. Более того, имеются данные, демонстрирующие непосредственное влияние кристаллов МУН на жизнеспособность клеток сустава [35–37]. Помимо приведенных данных, наличие кристаллов и депозитов МУН тесно связано с повреждением хряща, что может подтверждать их механический эффект, ответом на который становится активация синтеза интерлейкина (ИЛ)-1 β , фактора некроза опухоли-альфа, простагландинов, матриксной металлопротеиназы (ММП)-3 и ММП-13, агреканаз, оксида азота и



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



↓ **СНИЖАЕТ ЧИСЛО
ОБОСТРЕНИЙ БОЛИ² И
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОА³**



**ЕДИНСТВЕННЫЙ
БИОАКТИВНЫЙ
КОНЦЕНТРАТ**

ПРИРОДНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ⁴



**ОБШИРНАЯ
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
БАЗА**

В Т. Ч. ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ⁵



**90% ПАЦИЕНТОВ
ПРИВЕРЖЕНЫ**

К ТЕРАПИИ АЛФЛУТОПОМ⁶



BIOTENHOS

ALFLUTOP.RU

ЗДОРОВЬЕСУСТАВОВ.РФ

115432, Москва,
пр-т Андропова, д. 18, к.6,
тел. +7 (495) 150-24-71.

1. Согласно данным базы ООО «Айкювиз Соловьев» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», на российском розничном рынке по итогам 2021 года бренд Алфлутоп является лидером по объему продаж в упаковках, в рублях в оптовых ценах и в евро в оптовых ценах среди лекарственных препаратов группы M05 «Прочие препараты для лечения нарушений костно-мышечной системы» (Классификация EphMRA). 2. Левин О. С. Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов. Consilium medicum. 2015; 17 (2): 75-78. 3. Светлова М. С. Рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленных суставов на фоне длительного лечения Алфлутопом (5-летнее наблюдение). 2017. Медицинский совет ревматология. 4. В фармакотерапевтической группе «репарации стимулятор природного происхождения» лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ. Инструкция по медицинскому применению препарата Алфлутоп ПН°012210/01. 5. А. Е. Каратеев. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020; 14 (4): 111-124. 6. И. Крысанов, В. Крысанова, В. Ермакова. Фармакоэкономический анализ применения симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия в лечении остеоартрита. Фармакология и фармакотерапия. 2022; №2. Ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Алфлутоп РУ ПН°012210/01 girls.rosminzdrav.ru. Информация для работников здравоохранения с распространением на медицинских мероприятиях.

других биологически активных частиц [35, 38–41]. Кристаллы МУН имеют свойство вступать в связь с Toll-подобными рецепторами (TLR) 2/4 и корепректором CD14, что инициирует воспалительный процесс в синовиальной оболочке и деструкцию суставного хряща за счет повышения продукции ИЛ-6, ИЛ-18 и ИЛ-1 β [37, 44–48]. Эти взаимосвязи подтверждаются исследованием пациентов с ОА КС, где было показано, что уровень МК в синовиальной жидкости был прямо связан с уровнями ИЛ-1 β и ИЛ-18, а также с тяжестью поражения суставов при отсутствии подагры [44]. При этом показано, что при низких концентрациях МК в сыворотке крови наблюдается снижение синтеза ММП, оксида азота, циклооксигеназы и скорости прогрессирования ОА [49]. Большим количеством исследований показано, что до 42% пациентов с бессимптомной ГУ имеют признаки депонирования кристаллов МУН, в том числе и в виде тофусов [50, 51]. Подобные результаты позволяют рассматривать бессимптомную ГУ как возможный фактор механического повреждения тканей суставов.

Массивные отложения кристаллов МУН в виде тофусов в области суставов являются еще одним фактором риска возникновения и прогрессирования ОА [52]. Целым рядом крупных исследований подтверждается тот факт, что в суставах (особенно в области первых плюснефаланговых суставов стоп, КС и дистальных межфаланговых суставов кистей), вовлеченных в острый подагрический артрит, в дальнейшем чаще развиваются симптомы ОА [26, 44, 53–57]. При обследовании 164 пациентов с подагрой было продемонстрировано, что в суставах, в которых ранее развивался подагрический артрит, более чем в 7 раз чаще диагностировался ОА [54].

В наблюдательном исследовании, включавшем 39 111 пациентов, было обнаружено, что наличие ОА связано с повышенным риском дебюта подагры (отношение шансов (ОШ) 1,27). С другой стороны, в течение 10 лет наблюдения у пациентов с подагрой отмечалась более высокая вероятность развития ОА (скорректированное отношение рисков (ОР) 1,45) [56]. В свою очередь, в исследовании с участием 119 пациентов было выявлено, что наличие подагры увеличивает шанс выявления ОА КС (ОШ 3,8; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,06–13,57; $p=0,040$) [58]. На основе анализа данных 4685 пациентов в Китае, было установлено, что повышенный уровень МК ассоциируется с наличием остеофитов в области КС у лиц женского пола [59]. Показано, что увеличение МК может служить предиктором сужения рентгенографической суставной щели при ОА КС [60]. Наконец, у больных ОА с ГУ при магнитно-резонансной томографии КС чаще определяется развитие эрозий, остеофитов, поражение костного мозга, увеличение толщины и воспалительные изменения

синовиальной оболочки по сравнению с лицами с нормоурикемией [61].

Результаты, полученные в ходе проведенного нами исследования и демонстрирующие менее интенсивную положительную динамику суставного синдрома у пациентов второй группы, у которых отмечались более высокие уровни МК в сыворотке крови, могут косвенно свидетельствовать о вероятной роли ГУ в интенсивности болевого синдрома и прогрессировании ОА.

Медикаментозное лечение пациентов с бессимптомной ГУ остается предметом дискуссий среди специалистов различных медицинских сообществ. Вместе с тем большинство исследователей считает, что ГУ имеет прямые связи с риском формирования и прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек и метаболических нарушений [62, 63]. Европейское общество по артериальной гипертензии (Borghesi C. et al.) [64, 65], а также отечественные исследователи (И.Е. Чазова с соавт.) [66] разработали консенсус по ведению пациентов с ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском: в соответствии с ним проведение фармакологической УСТ рекомендовано при неэффективности немедикаментозных методов лечения. Что касается исследований по изучению влияния УСТ на течение ОА у пациентов с ГУ, то в настоящее время их явно недостаточно, хотя Viggiano D. et al. предлагают в качестве рутинного обследования пациентов с бессимптомной ГУ проводить ультразвуковое исследование опорно-двигательного аппарата на предмет определения депозитов кристаллов МУН, выявление которых может быть одним из критериев для инициации УСТ [67].

Основными задачами в лечении ОА являются предупреждение деградации суставного хряща, купирование болевого синдрома и воспалительного процесса [1, 3–6, 27, 28]. Всем пациентам рекомендованы модификация спортивных/физических нагрузок и разгрузка пораженных суставов, абсолютному большинству — регулярные занятия ЛФК для укрепления околосуставных мышц и сухожильно-связочного аппарата. Доказано, что физические упражнения способствуют снижению боли и сохранению функциональной активности суставов. В то же время в случае хронической скелетно-мышечной боли, в том числе при ОА суставов нижних конечностей, ходьба значительно уменьшает симптомы заболевания. Абсолютно всем пациентам рекомендовано снижение веса при наличии избыточной массы тела [1, 3–6, 27, 28]. В качестве медикаментозной терапии ОА наиболее активно применяются НПВП (локальные и системные формы), локальные формы ГК, препараты гиалуроновой кислоты и SYSADOA [27, 28].

Результаты экспериментальных исследований показали, что БКММР (Алфлутоп®) обладает способностью подавлять активность ММП

и ADAMTs, блокировать воспалительные пути, что вызывает снижение апоптоза хондроцитов и остеоцитов. Согласно некоторым данным, применение этого препарата может приводить к подавлению синтеза васкулоэндотелиального фактора роста, там самым угнетая прогрессирование неоваскуляризации [29]. В ходе проведенного нами исследования были получены положительные эффекты комплексной терапии у пациентов с ОА и бессимптомной ГУ в виде уменьшения интенсивности боли по шкале ВАШ и количества болезненных суставов, а также потребности в приеме НПВП. В литературе представлены результаты исследований со схожими результатами для пациентов с ОА, вне зависимости от уровня МК в сыворотке крови. Так, Л.И. Алексеева с соавт. продемонстрировали снижение болевого синдрома и потребности в НПВП на фоне применения БКММР (Алфлутоп®) [69]. Е.А. Трофимов с соавт. получили достоверное снижение интенсивности болевого синдрома (по ВАШ и индексу WOMAC) у пациентов с посттравматическим гонартрозом на фоне лечения БКММР (Алфлутоп®) [70]. В нашем исследовании было выявлено, что наибольшая эффективность лечения больных ОА с бессимптомной ГУ наблюдалась в первые 6 мес наблюдения.

Ограничения исследования. Данное исследование является пилотным, изучающим роль комбинированной терапии с включением БКММР (Алфлутоп®) в лечении пациентов с сочетанием ОА и БГУ. Для более детального уточнения роли этой схемы терапии необходимо выполнение крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Перспективным представляется изучение различий в клинической картине больных ОА с бессимптомной ГУ, в зависимости от динамики показателей МК, в том числе и на фоне УСТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение комбинированной терапии, включающей инъекционный курс БКММР (Алфлутоп®) и комплексную УСТ, приводит к снижению выраженности болевого синдрома и потребности в приеме НПВП у больных ОА с БГУ. При этом эффективность терапии более значима в первые 6 мес после начала лечения. Для подтверждения этих выводов необходимо проведение крупных РКИ. Актуальным и перспективным представляется дальнейшее изучение роли бессимптомной ГУ в формировании и прогрессировании патологии опорно-двигательного аппарата, а также влияния УСТ на течение ОА у пациентов с нарушениями пуринового обмена.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Quicke J.G., Conaghan P.G., Corp N., Peat G. Osteoarthritis year in review 2021: Epidemiology & therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022; 30(2): 196–206. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2021.10.003>.
2. Allen K.D., Thoma L.M., Golightly Y.M. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022; 30(2): 184–95. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2021.04.020>.
3. Hunter D.J., Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019; 393(10182): 1745–59. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9).
4. Glyn-Jones S., Palmer A.J., Agricola R. et al. Osteoarthritis. *Lancet*. 2015; 386(9991): 376–87. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60802-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60802-3).
5. Martel-Pelletier J., Barr A.J., Cicuttini F.M. et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16072. <https://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.72>.
6. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. 3-е издание, переработанное и дополненное. Под ред. В.И. Мазурова. М.: Е-нот. 2021; 696 с. [Clinical rheumatology. Guide for doctors. 3rd edition, revised and enlarged. Ed. by Mazurov V.I. Moscow: E-noto. 2021; 696 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-906023-26-1.
7. Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(6): 1697–707. <https://dx.doi.org/10.1002/art.34453>.
8. Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова. 2016; 8(2): 116–125. [Mazurov V.I., Trofimova A.S., Trofimov E.A. Risk factors and some aspects of the osteoarthritis pathogenesis. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni I. I. Mechnikova* = Herald of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2016; 8(2): 116–125 (In Russ.)]. EDN: WLSQZR.
9. Harlaar J., Macri E.M., Wesseling M. Osteoarthritis year in review 2021: Mechanics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022; 30(5): 663–70. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2021.12.012>.
10. Haseeb A., Haggi T. Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clin Immunol*. 2013; 146(3): 185–96. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2012.12.011>.
11. Silverwood V., Blagojevic-Bucknall M., Jinks C. et al. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23(4): 507–15. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2014.11.019>.
12. Балабанова Р.М., Эрдеc Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012; 50(3): 10–12. [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. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = Rheumatology Science and Practice. 2012; 50(3): 10–12 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-702>. EDN: PLWYIT.
13. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018; 46(1): 32–39. [Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny* = Almanac of Clinical Medicine. 2018; 46(1): 32–39 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>. EDN: YVSHGT.

14. Hootman J.M., Helmick C.G., Barbour K.E. et al. Updated projected prevalence of self-reported doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation among US adults, 2015–2040. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(7): 1582–87. <https://dx.doi.org/10.1002/art.39692>.
15. Neogi T., Jansen T.L., Dalbeth N. et al. 2015 Gout classification criteria: An American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative [published correction appears in *Arthritis Rheumatol.* 2016 Feb;68(2):515. Vaquez-Mellado, Janitzia [corrected to Vaquez-Mellado, Janitzia]]. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(10): 2557–68. <https://dx.doi.org/10.1002/art.39254>.
16. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.* 1977; 20(3): 895–900. <https://dx.doi.org/10.1002/art.1780200320>.
17. Клинические рекомендации. Подагра. Ассоциация ревматологов России. 2018. Доступ: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-podagra-utv-minzdravom-rossii/> (дата обращения – 01.01.2023). [Clinical guidelines. Gout. Association of Rheumatologists of Russia. 2018. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-podagra-utv-minzdravom-rossii/> (date of access – 01.01.2023) (In Russ.)].
18. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K. et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(6): 991–99. <https://dx.doi.org/10.1002/art.40807>.
19. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. с соавт. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10(1): 153–159. [Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014; 10(1): 153–159 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159>. EDN: SCOUHN.
20. Juraschek S.P., Miller E.R. 3rd, Gelber A.C. Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013; 65(1): 127–32. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.21791>.
21. Jamnik J., Rehman S., Blanco Mejia S. et al. Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open.* 2016;6(10): e013191. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013191>.
22. Choi H.K., Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2004; 51(6): 1023–29. <https://dx.doi.org/10.1002/art.20821>.
23. Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* 1987; 82(3): 421–26. [https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90441-4](https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(87)90441-4).
24. Dalbeth N., Phipps-Green A., Frampton C. et al. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: An individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(7): 1048–52. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212288>.
25. Neogi T., Krasnokutsky S., Pillinger M.H. Urate and osteoarthritis: Evidence for a reciprocal relationship. *Joint Bone Spine.* 2019; 86(5): 576–82. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.11.002>.
26. Roddy E., Doherty M. Gout and osteoarthritis: A pathogenetic link? *Joint Bone Spine.* 2012; 79(5): 425–27. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.03.013>.
27. Клинические рекомендации. Гонартроз. Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация ревматологов России. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 667. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1 (дата обращения – 01.01.2023). [Clinical guidelines. Gonarthrosis. Russian Association of Traumatologists and Orthopedists, Association of Rheumatologists of Russia. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 667. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1 (date of access – 01.01.2023) (In Russ.)].
28. Клинические рекомендации. Коксартроз. Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация ревматологов России, Ассоциация реабилитологов России. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 666. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/666_1 (дата обращения – 01.01.2023). [Clinical guidelines. Coxarthrosis. Russian Association of Traumatologists and Orthopedists, Association of Rheumatologists of Russia, Association of Rehabilitologists of Russia. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 666. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/666_1 (date of access – 01.01.2023) (In Russ.)].
29. Каратеев А.Е. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020; 14(4): 111–124. [Karateev A.E. Bioactive concentrate from small sea fish: Evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020; 14(4): 111–124 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-111-124>. EDN: JEPKAS.
30. Simkin P.A., Campbell P.M., Larson E.B. Gout in Heberden's nodes. *Arthritis Rheum.* 1983; 26(1): 94–97. <https://dx.doi.org/10.1002/art.1780260116>.
31. Oliveria S.A., Felson D.T., Cirillo P.A. et al. Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Epidemiology.* 1999; 10(2): 161–66.
32. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med.* 2005; 165(7): 742–48. <https://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.7.742>.
33. Mobasheri A., Neama G., Bell S. et al. Human articular chondrocytes express three facilitative glucose transporter isoforms: GLUT1, GLUT3 and GLUT9. *Cell Biol Int.* 2002; 26(3): 297–300. <https://dx.doi.org/10.1006/cbir.2001.0850>.
34. Simkin P.A. The pathogenesis of podagra. *Ann Intern Med.* 1977; 86(2): 230–33. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-86-2-230>.
35. Chhana A., Callon K.E., Pool B. et al. The effects of monosodium urate monohydrate crystals on chondrocyte viability and function: Implications for development of cartilage damage in gout. *J Rheumatol.* 2013; 40(12): 2067–74. <https://dx.doi.org/10.3899/jrheum.130708>.
36. Hwang H.S., Yang C.M., Park S.J., Kim H.A. Monosodium urate crystal-induced chondrocyte death via autophagic process. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(12): 29265–77. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms161226164>.
37. Nowatzky J., Howard R., Pillinger M.H., Krasnokutsky S. The role of uric acid and other crystals in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2010; 12(2): 142–48. <https://dx.doi.org/10.1007/s11926-010-0091-4>.
38. Muehleman C., Li J., Aigner T. et al. Association between crystals and cartilage degeneration in the ankle. *J Rheumatol.* 2008; 35(6): 1108–17.

39. Saklatvala J. Inflammatory signaling in cartilage: MAPK and NF-kappaB pathways in chondrocytes and the use of inhibitors for research into pathogenesis and therapy of osteoarthritis. *Curr Drug Targets*. 2007; 8(2): 305–13. <https://dx.doi.org/10.2174/138945007779940115>.
40. Abramson S.B., Attur M., Amin A.R., Clancy R. Nitric oxide and inflammatory mediators in the perpetuation of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2001; 3(6): 535–41. <https://dx.doi.org/10.1007/s11926-001-0069-3>.
41. Liu R., Liote F., Rose D.M. et al. Proline-rich tyrosine kinase 2 and Src kinase signaling transduce monosodium urate crystal-induced nitric oxide production and matrix metalloproteinase 3 expression in chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(1): 247–58. <https://dx.doi.org/10.1002/art.11486>.
42. Kerkhof H.J., Doherty M., Arden N.K. et al. Large-scale meta-analysis of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms on risk of radiographic hip and knee osteoarthritis and severity of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19(3): 265–71. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2010.12.003>.
43. Verma P., Dalal K. ADAMTS-4 and ADAMTS-5: Key enzymes in osteoarthritis. *J Cell Biochem*. 2011; 112(12): 3507–14. <https://dx.doi.org/10.1002/jcb.23298>.
44. 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 U S A*. 2011; 108(5): 2088–93. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1012743108>.
45. Martinon F., Petril V., Mayor A. et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006; 440(7081): 237–41. <https://dx.doi.org/10.1038/nature04516>.
46. Ma C.A., Leung Y.Y. Exploring the link between uric acid and osteoarthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2017; 4: 225. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2017.00225>.
47. Jacques C., Gosset M., Berenbaum F., Gabay C. The role of IL-1 and IL-1Ra in joint inflammation and cartilage degradation. *Vitam Horm*. 2006; 74: 371–403. [https://dx.doi.org/10.1016/S0083-6729\(06\)74016-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0083-6729(06)74016-X).
48. Crişan T.O., Cleophas M.C., Oosting M. et al. Soluble uric acid primes TLR-induced proinflammatory cytokine production by human primary cells via inhibition of IL-1Ra. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(4): 755–62. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206564>.
49. Lai J.H., Luo S.F., Hung L.F. et al. Physiological concentrations of soluble uric acid are chondroprotective and anti-inflammatory. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 2359. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-02640-0>.
50. Howard R.G., Pillinger M.H., Gyftopoulos S. et al. Reproducibility of musculoskeletal ultrasound for determining monosodium urate deposition: Concordance between readers. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(10): 1456–62. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.20527>.
51. De Miguel E., Puig J.G., Castillo C. et al. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: A pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(1): 157–58. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.154997>.
52. Dalbeth N., Aati O., Kalluru R. et al. Relationship between structural joint damage and urate deposition in gout: A plain radiography and dual-energy CT study. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(6): 1030–36. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204273>.
53. Teng G.G., Leung Y.Y., Ang L.W. et al. Gout and risk of knee replacement for severe knee osteoarthritis in the Singapore Chinese Health Study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017; 25(12): 1962–68. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2017.07.017>.
54. Roddy E., Zhang W., Doherty M. Are joints affected by gout also affected by osteoarthritis? *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(10): 1374–77. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.063768>.
55. Roddy E., Zhang W., Doherty M. Gout and nodal osteoarthritis: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(5): 732–33. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken087>.
56. Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen C. et al. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(1): 210–17. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206410>.
57. Yokose C., Chen M., Berhanu A. et al. Gout and osteoarthritis: Associations, pathophysiology, and therapeutic implications. *Curr Rheumatol Rep*. 2016; 18(10): 65. <https://dx.doi.org/10.1007/s11926-016-0613-9>.
58. Howard R.G., Samuels J., Gyftopoulos S. et al. Presence of gout is associated with increased prevalence and severity of knee osteoarthritis among older men: results of a pilot study. *J Clin Rheumatol*. 2015; 21(2): 63–71. doi:10.1097/RHU.0000000000000217.
59. 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://dx.doi.org/10.1007/s00296-015-3418-7>.
60. Krasnokutsky S., Oshinsky C., Attur M. et al. Serum urate levels predict joint space narrowing in non-gout patients with medial knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(6): 1213–20. <https://dx.doi.org/10.1002/art.40069>.
61. Xiao L., Lin S., Zhan F. The association between serum uric acid level and changes of MRI findings in knee osteoarthritis: A retrospective study (A STROBE-compliant article). *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(21): e15819. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000015819>.
62. Zhang S., Wang Y., Cheng J. et al. Hyperuricemia and cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2019; 25(6): 700–9. <https://dx.doi.org/10.2174/1381612825666190408122557>.
63. Wang H., Zhang H., Sun L., Guo W. Roles of hyperuricemia in metabolic syndrome and cardiac-kidney-vascular system diseases. *Am J Transl Res*. 2018; 10(9): 2749–63.
64. Borghi C., Tykarski A., Widecka K. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J*. 2018; 25(5): 545–63. <https://dx.doi.org/10.5603/CJ.2018.0116>.
65. Borghi C., Domienik-Kartowicz J., Tykarski A. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. *Cardiol J*. 2021; 28(1): 1–14. <https://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2021.0001>.
66. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. с соавт. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019; 16(4): 8–21. [Chazova I.E., Zhernakova Ju.V., Kisliak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. Sistemnyye gipertenzii = Systemic Hypertension. 2019; 16(4): 8–21 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.26442/2075082X.2019.4.190686>. EDN: HSKPCZ.
67. Viggiano D., Gigliotti G., Vallone G. et al. Urate-lowering agents in asymptomatic hyperuricemia: Role of urine sediment analysis and musculoskeletal ultrasound. *Kidney Blood Press Res*. 2018; 43(2): 606–15. <https://dx.doi.org/10.1159/000489145>.
68. Olariu L., Dumitriu B., Ene D.M. et al. Alflutop modulates «in vitro» relevant mechanism of osteoarthritic pathology. *Ann Series Biol Scientist*. 2017; 6(1): 82–99.
69. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. с соавт. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013; 51(5): 532–538. [Aleksееva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A. et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. communication 1. evaluation of the

symptom-modifying effect of the drug. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013; 51(5): 532–538 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1545>. EDN: RWUMTT.

70. Трофимов Е.А., Мазуров В.И., Мельников Е.С. Комбинированная медикаментозная терапия посттравматического гонартроза. Терапия. 2019; 5(6): 44–49. [Trofimov E.A., Mazurov V.I., Melnikov E.S. Combined drug therapy for posttraumatic gonarthrosis. Terapiya = Therapy. 2019; 5(6): 44–49 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2019.6.44-49>. EDN: NVEUYS.

Поступила/Received: 08.09.2022

Принята в печать/Accepted: 08.02.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Вадим Иванович Мазуров, д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный консультант, директор НИИ ревматологии и заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, руководитель центра аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», заслуженный деятель науки РФ. Адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: maz.nwgm@yandex.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Роман Андреевич Башкинов, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, врач-ревматолог СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25». Адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: bashkinov-roman@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>. SPIN-код: 5169-5066

Оксана Владимировна Инамова, к.м.н., зам. директора НИИ ревматологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; ассистент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, главный врач СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25». Адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: ovig74@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9126-3639>. SPIN-код: 8841-5496

Марианна Семеновна Петрова, к.м.н., доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, зам. главного врача СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25». Адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: podagra@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5261-6614>

Кира Павловна Морозова, врач-ревматолог СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25». Адрес: 190068, г. Санкт-Петербург, Большая Подъяческая ул., д. 30. E-mail: kiramorozoba@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4113-3104>

ABOUT THE AUTHORS:

Vadim I. Mazurov, MD, professor, academician of RAS, chief scientific consultant, director of the Research Institute of Rheumatology, head of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the Center for autoimmune diseases of Clinical Rheumatology Hospital No. 25 (Saint Petersburg), Honored Worker of Science of the Russian Federation. Address: 191014, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str. E-mail: maz.nwgm@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Roman A. Bashkinov, postgraduate student of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, rhemautologist at Clinical Rheumatology Hospital No. 25 (Saint Petersburg). Address: 191014, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str. E-mail: bashkinov-roman@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>. SPIN-code: 5169-5066

Oksana V. Inamova, PhD in Medical Sciences, deputy director of the Research Institute of Rheumatology, assistant at the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, chief physician of Clinical Rheumatological Hospital No. 25 (Saint Petersburg). Address: 191014, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str. E-mail: ovig74@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9126-3639>. SPIN-code: 8841-5496

Marianna S. Petrova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, deputy chief physician of Clinical Rheumatological Hospital No. 25 (Saint Petersburg). Address: 191014, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str. E-mail: podagra@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5261-6614>

Kira P. Morozova, rheumatologist at Clinical Rheumatological Hospital No. 25 (Saint Petersburg). Address: 190068, Saint Petersburg, 30 Bol'shaya Pod'yacheskaya Str. E-mail: kiramorozoba@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4113-3104>