

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

Контакты:

Таскина Елена
 Александровна,
braell@mail.ru
Contacts: Elena Taskina,
braell@mail.ru

Поступила 20.04.2022

Принята 23.05.2022

Мультиморбидность при остеоартрите

Е.А. Таскина¹, Л.И. Алексеева^{1,3}, Н.Г. Кашеварова¹, А.М. Лила^{1,3}, Е.Л. Насонов^{1,2}

В настоящем обзоре рассматривается вопрос о терминологии сочетанной патологии в современной клинической практике. Продемонстрировано, что мультиморбидность представляет собой одну из главных проблем здравоохранения, и ведение таких больных требует интегрального подхода, ориентированного на сочетанный характер патологии. Показано негативное влияние полиморбидности на течение остеоартрита (ОА) и сопутствующей патологии, приводящей к увеличению риска полипрагмазии и смертности. Большое внимание уделено симптоматическим препаратам замедленного действия, которые обладают позитивными плеiotропными эффектами и оказывают влияние не только на ОА, но и на сопутствующие заболевания. В частности, в литературе накапливается все больше информации, свидетельствующей о том, что назначение хондроитина сульфата способствует повышению эффективности терапии ОА, улучшению кардиометаболического прогноза, снижению риска прогрессирования нарушений углеводного обмена и смертности.

Ключевые слова: мультиморбидность, остеоартрит, плеiotропные эффекты, SYSADOA, Алфлутоп
Для цитирования: Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Мультиморбидность при остеоартрите. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):306–313.

MULTIMORBIDITY IN OSTEOARTHRITIS

Elena A. Taskina¹, Liudmila I. Alekseeva^{1,3}, Natalia G. Kashevarova¹, Alexander M. Lila^{1,3}, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

This review is focused on the issue of terminology in patients with multiple coexisting diseases in modern clinical practice. We articulate that multimorbidity is one of the leading problems in the field of public healthcare and that the treatment of these patients demands an integral approach derived from the combined nature of the pathology. It was shown that multiple coexisting diseases have a negative effect both on the course of osteoarthritis (OA) and its concomitant ailments, including higher risk of polypharmacy and death. Extra attention is paid to slow-acting symptomatic drugs, which often have positive pleiotropic effects towards both the OA and the concomitant diseases. In particular, there is more and more research showing evidence of the beneficial effects of chondroitin sulfate both on the OA treatment effectiveness as well as on the terms of cardiometabolic prognosis, mitigation of glucose metabolism deficiency and mortality.

Key words: multimorbidity, osteoarthritis, pleiotropic effects, SYSADOA, Alflutop

For citation: Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, Lila AM, Nasonov EL. Multimorbidity in osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):306–313 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2022-306-313

Повышение уровня оказания медицинской помощи, программы социальной поддержки и реабилитации способствуют, с одной стороны, улучшению качества жизни населения, а с другой — увеличению числа пациентов пожилого и старческого возраста, что в совокупности со снижением рождаемости приводит к старению популяции. В Российской Федерации в 2021 г., по данным Росстата, лица пенсионного возраста составляли почти четверть населения (более 36 млн человек) [1]. Увеличение продолжительности жизни человека сопровождается накоплением сопутствующих заболеваний, что определяет новую глобальную проблему — мультиморбидность, связанную не только с ростом неблагоприятных последствий для здоровья, таких как смертность, инвалидность, низкое качество жизни, госпитализации, но и с увеличением расходов здравоохранения. Например, в странах с высоким уровнем дохода на ведение мультиморбидных пациентов приходится до 65% от общих расходов здравоохранения [2].

Судя по результатам исследований, проведенных в девяти странах (Россия, Финляндия, Польша, Испания, Китай, Гана, Индия, Мексика и Южная Африка) под эгидой

Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; Исследование глобального старения и здоровья взрослых (SAGE, Study on Global Ageing and Adult Health) и Совместное исследование по проблемам старения в Европе (COURAGE, Collaborative Research on Ageing in Europe)), частота мультиморбидности среди лиц в возрасте 50 лет и старше варьирует от 45% до 72% [3]. Причем самая высокая распространенность полиморбидности отмечена в России (71,9%), а самая низкая — в Китае (45,1%). К числу наиболее частых сопутствующих нарушений отнесены артериальная гипертензия (АГ), катаракта и артрит. По данным А.Л. Вёрткина и соавт., в РФ около 80% пациентов имеют 4 и более хронических заболеваний [4]. В 2021 г. были опубликованы результаты исследования, проводившегося в 15 странах Европы, продемонстрировавшие устойчивую тенденцию к росту частоты мультиморбидности за период с 2004 до 2017 г., особенно за счет скелетно-мышечных заболеваний [5]. Согласно анализу базы данных, включившей 2 097 150 участников в возрасте старше 45 лет в Китае, полиморбидность диагностирована у 51,6% лиц в возрасте от 45 до 60 лет и у 81,3% лиц старше 60 лет. Наиболее частыми сочетаниями двух заболеваний были остеоартрит

(ОА) и АГ (причем лица среднего возраста в этой выборке составили 22,5%, пожилого — 41,8%), трех болезней — ОА, АГ и ишемическая болезнь сердца (ИБС) (11,0% и 31,2% лиц среднего и пожилого возраста соответственно) [6]. На основании этих результатов авторы заключили, что ведение таких больных требует интегрального подхода, ориентированного на мультиморбидный характер патологии, поэтому для наблюдения за лицами с сочетанной патологией необходимы комплексные междисциплинарные программы, особенно в системе амбулаторной помощи, что позволяет оптимизировать и расширить взаимодействие между врачами различных специальностей, которое в реальной клинической практике реализуется далеко не всегда.

Еще одной нерешенной проблемой является неопределенность терминологии мультиморбидности. В отечественной и зарубежной литературе используются термины «коморбидность», «мультиморбидность», «полиморбидность», «двойной диагноз», «плюрипатология», «синдром перекреста» и пр. в качестве синонимов. J. Almirall и соавт. [7] проанализировали статьи в базах данных MEDLINE и SCOPUS с 1970 по 2012 гг. по вопросам терминологии множественной патологии у человека и выявили, что наиболее часто используемым термином оказалась «коморбидность» — в 67 557 публикациях, вторым по частоте — «мультиморбидность» (434 публикации), другие названия употреблялись в 31 работе. Достаточно часто термин «коморбидность» использовался без указания на основное заболевание. Кроме того, авторами было выделено 13 определений мультиморбидности, но в половине публикаций не было указаний на то, что понималось под этими терминами.

Существует мнение, что термины «коморбидность» и «мультиморбидность» не могут быть взаимозаменяемыми, поскольку имеются концептуальные различия. В отличие от определения коморбидных нарушений, которое предполагает выделение основного («индексного») и связанных с ним сопутствующих заболеваний, концепция мультиморбидности описывает сосуществование двух или более хронических заболеваний различного генеза, не подразумевая при этом каких-либо причинно-следственных связей [8].

Интересно, что термин «коморбидность» (лат. *co* — «вместе», *morbus* — «болезнь») ввел в 1970 г. A.R. Feinstein [9], который описал больных с острой ревматической лихорадкой, имеющих одновременно еще несколько заболеваний, обнаружив у них худший прогноз по сравнению с пациентами без сопутствующей патологии. Коморбидность автор определяет как «любую отчетливую дополнительную клиническую картину, которая существовала или могла возникнуть у больного во время клинического течения индексного (основного) заболевания» [10]. Однако до сих пор отсутствуют оценка (нет «золотого стандарта») и классификация коморбидности. Выделяют несколько вариантов коморбидности: причинная, осложненная, неуточненная и ятрогенная; а также хронологическая, транснозологическая и транссиндромальная [11]. Достаточно проблематичной представляется классификация коморбидности по патогенетическим механизмам, поскольку не всегда можно установить причинно-следственные связи. С этой позиции понятие мультиморбидности более удобно, так как не предусматривает установления причинно-следственных связей и трактует

имеющиеся у пациента хронические заболевания как равнозначные.

По определению рабочей группы Европейской исследовательской сети общей практики, под мультиморбидностью понимают любую комбинацию хронического заболевания как минимум еще с одной болезнью (острой или хронической), или биопсихосоциальными факторами (ассоциированными или неассоциированными с заболеваниями), или соматическими факторами риска болезней [12]. Существует также концепция мультиморбидности, которая предлагает учитывать у пациента не только болезнь, но и другие состояния или проблемы со здоровьем. В частности, в рекомендациях 2016 г. «Мультиморбидность: клиническая оценка и регулирование» Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) мультиморбидность рассматривается как два и более длительно существующих состояния: определенные физические и психические состояния здоровья (к примеру, ОА и шизофрения). К последним относятся временные состояния (неспособность к обучению), или симптомокомплексы (старческая астения или хроническая боль), или сенсорные нарушения (нарушение зрения или потеря слуха), алкоголизм и злоупотребление психоактивными веществами [13]. В Рекомендациях по нутритивной поддержке больных с полиморбидностью Европейского общества клинического питания и метаболизма (2017) термины «полиморбидность» и «мультиморбидность» используются как синонимы [14].

Таким образом, в настоящее время вопросы терминологии, классификации и диагностики мультиморбидности до конца не решены, хотя единое мнение по данным вопросам позволило бы минимизировать разногласия между врачами различных специальностей по ведению таких больных. Кроме того, необходима разработка комплексных междисциплинарных программ по диагностике и лечению больных с «мультиморбидной болезнью» с обязательным включением клинических рекомендаций, что может способствовать уменьшению количества назначаемых больному медикаментов. Так, в 2019 г. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации» и Национальная медицинская ассоциация по изучению сочетанных заболеваний представили клинические рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения», где один из разделов был посвящен коморбидным состояниям при ревматических заболеваниях [15]. В 2016 г. Российское научное медицинское общество терапевтов с участием ревматологов подготовило клинические рекомендации по ведению больных ОА с коморбидностью в общей врачебной практике.

В последние годы был опубликован ряд работ, показавших большую распространенность мультиморбидности при ОА. В масштабном систематическом обзоре и метаанализе [16], включившем 42 исследования, проведенных в 16 странах, при ОА статистически значимо чаще регистрировались сопутствующие состояния — в 67% случаев (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 57–74%) по сравнению с лицами без этого заболевания — 56% (95% ДИ: 44–68%). Суммарный коэффициент распространенности (КоР) сопутствующей патологии у пациентов, страдающих ОА, составил 1,21 (95% ДИ: 1,02–1,45). У больных ОА был существенно повышен риск наличия

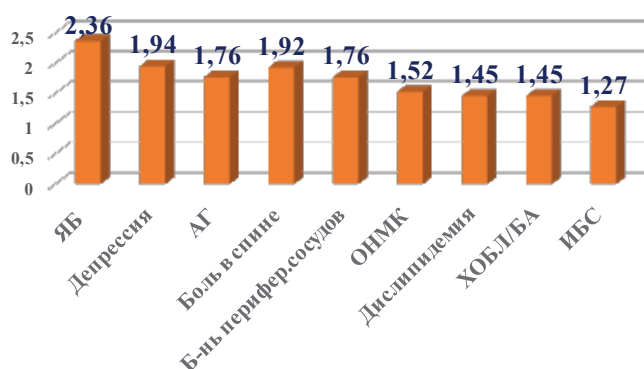


Рис. 1. Коэффициенты риска сопутствующих заболеваний при ОА (адаптировано) [16]: ЯБ – язвенная болезнь; АГ – артериальная гипертензия; ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ИБС – ишемическая болезнь сердца

нескольких сопутствующих заболеваний, причем наибольший риск отмечен для трех и более заболеваний (КоР=1,94; 95% ДИ: 1,45–2,59). Среди всех состояний чаще всего регистрировались (рис. 1) язвенная болезнь (ЯБ) желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК), боль в спине, депрессия, АГ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)/бронхиальная астма, острая недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК), ИБС и пр. Основными полиморбидными состояниями, связанными с ОА, после поправки на возраст и пол были перенесенная ОНМК (КоР=2,61; 95% ДИ: 2,13–3,21), ЯБ желудка и/или ДПК (КоР=2,36; 95% ДИ: 1,71–3,27) и метаболический синдром (МС) (КоР=1,94; 95% ДИ: 1,21–3,12).

Весьма показательны данные А. Dell’Isola и соавт. [17], которые изучали мультиморбидность у пациентов с ОА коленных или тазобедренных суставов. С 1998 по 2010 г. в исследование были включены лица ($n=548681$) без ОА и значимой сопутствующей патологии (учитывали 18 заболеваний). С 2010 по 2017 г. эти пациенты были повторно обследованы, у части из них развился ОА: у 36 465 больных – ОА коленных и у 14 477 – ОА тазобедренных суставов. Было показано, что при ОА на 7–60% повышается риск депрессии, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД), болей в спине и остеопороза (ОП). Так, при ОА коленных суставов скорректированный коэффициент риска (КР) развития боли в спине составил 1,41 (95% ДИ: 1,36–1,45); при АГ – 1,19 (95% ДИ: 1,15–1,23); при СД 2-го типа – 1,19 (95% ДИ: 1,13–1,26); при депрессии – 1,16 (95% ДИ: 1,10–1,2); при сердечной недостаточности (СН) – 1,15 (95% ДИ: 1,09–1,21); при ОП – 1,15 (95% ДИ: 1,09–1,22); при ИБС – 1,07 (95% ДИ: 1,02–1,13). При ОА тазобедренных суставов КР развития болей в спине составил 1,60 (95% ДИ: 1,52–1,68); при ОП – 1,39 (95% ДИ: 1,29–1,51); при АГ – 1,29 (95% ДИ: 1,23–1,36); при СН – 1,24 (95% ДИ: 1,16–1,33); при ИБС – 1,16 (95% ДИ: 1,07–1,25); при депрессии – 1,14 (95% ДИ: 1,06–1,23).

D.A. Marshall и соавт. [18] оценили распространенность сопутствующих заболеваний (АГ, депрессия, ХОБЛ, СД, ХСН, болезнь периферических сосудов, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) и цереброваскулярные заболевания) среди 497 362 канадских пациентов с ОА: хотя бы одна дополнительная патология встрети-

у 54,6% лиц ($n=271794$), причем 1 сопутствующая болезнь выявлена у 32,4% больных ОА ($n=161315$), 2 – у 14,6% ($n=72567$), 3 и более – у 7,6% ($n=37912$). Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями как у женщин, так и у мужчин (после стандартизации по возрасту) оказались АГ, депрессия и ХОБЛ, при этом у лиц женского пола эти патологические состояния статистически значимо преобладали: стандартизированное отношение частот (SRR, standardized rate ratio) для депрессии – 1,73 (95% ДИ: 1,69–1,77), для ХОБЛ – 1,28 (95% ДИ: 1,25–1,30), для АГ – 1,11 (95% ДИ: 1,09–1,12). Риск мультиморбидности увеличивался с возрастом.

S. Swain и соавт. [19] изучили риск возникновения мультиморбидности при ОА. В исследование было включено 221 807 пациентов с ОА и 221 807 лиц без ОА. Шанс выявления мультиморбидности у больных ОА был повышен почти в 2 раза (отношение шансов (ОШ) – 1,71; 95% ДИ: 1,69–1,74). Наблюдение в течение 5, 10 и 20 лет продемонстрировало более значимое увеличение риска развития мультиморбидности у пациентов с ОА (на 27,3%, 68,4% и 77,4% соответственно срокам наблюдения) по сравнению с группой контроля (19,5%, 42,9% и 70,7% соответственно). Кроме этого, авторы отметили, что 39 сопутствующих заболеваний (из 49 анализируемых) статистически значимо чаще регистрировались при ОА как в ретроспективном, так и в проспективном наблюдениях. В частности, статистически значимо повышались КР развития СН (КР=1,63; 95% ДИ: 1,56–1,71), деменции (КР=1,62; 95% ДИ: 1,56–1,68), заболеваний печени (КР=1,51; 95% ДИ: 1,37–1,67), синдрома раздраженного кишечника (КР=1,51; 95% ДИ: 1,45–1,58) и желудочно-кишечных кровотечений (КР=1,49; 95% ДИ: 1,39–1,59).

Наличие мультиморбидности ассоциируется с более тяжелым течением ОА. Так, систематический обзор и метаанализ 17 исследований [20] показали взаимосвязь между наличием одного и более сопутствующих заболеваний и интенсивностью боли в коленных и/или тазобедренных суставах (коэффициент регрессии (КфР) – 0,18; 95% ДИ: 0,14–0,22), а также более тяжелым нарушением функции этих суставов (КфР=0,20; 95% ДИ: 0,10–0,29). Причем наличие у пациента сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или боли в спине ассоциировалось с ухудшением функции суставов (соответственно КфР=0,08 [95% ДИ: 0,01–0,16] и КфР=0,11 [95% ДИ: 0,02–0,20]), а СД – с усилением боли в суставах (КфР=0,10; 95% ДИ: 0,02–0,17).

M. de Rooij и соавт. [21] в систематическом обзоре и метаанализе 58 исследований (39 из них – высокого качества) продемонстрировали важную роль депрессии в усилении боли в коленных суставах, а увеличение количества сопутствующих заболеваний было предиктором ухудшения функционального статуса при ОА.

В популяционных исследованиях установлено отрицательное влияние мультиморбидности на качество жизни больных ОА. В частности, работа Р.Е. Muckelt и соавт. [22] ($n=23892$) еще раз доказала, что к числу наиболее значимых для больных ОА сопутствующих нарушений относится АГ (37%). Если речь идет о двух заболеваниях, то это АГ и СД; если о трех – АГ, СД и ССЗ. Увеличение числа сопутствующих состояний (от 0 до 4) ассоциировалось с усилением боли в коленных и тазобедренных суставах в течение последнего месяца до включения в исследование (при отсутствии сопутствующих болезней среднее значение боли (М) составило 45,92 мм [98,75% ДИ: 45,30–47,00],

при наличии 4 заболеваний — 57,24 мм [98,75% ДИ: 54,80–59,68]), снижением скорости ходьбы (соответственно $1,57 \pm 0,33$ и $1,24 \pm 0,31$ м/с), ухудшением качества жизни по опроснику EQ-5D (соответственно 0,73 [98,75% ДИ: 0,73–0,73] и 0,63 [98,75% ДИ: 0,61–0,64]), худшей оценкой состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (соответственно 73,07 мм [98,75% ДИ: 72,60–73,54 мм] и 55,28 мм [98,75% ДИ: 53,29–57,28 мм]). Авторы отметили, что у малообразованных людей статистически значимо чаще встречались четыре и более сопутствующих заболевания.

Имеются данные о том, что наличие ОА увеличивает риск госпитализаций. Так, в шведском когортном исследовании [23] ($n=515256$) число госпитализаций (на 10 000 человеко-лет) составило для пациентов с ОА 239 (95% ДИ: 235–242), для лиц без ОА — 151 (95% ДИ: 150–152). Было показано, что КР госпитализаций у больных, страдающих ОА, статистически значимо повышен по сравнению с контролем (КР=1,11; 95% ДИ: 1,09–1,13), в связи с чем существует настоятельная необходимость в улучшении ведения пациентов с ОА на амбулаторном этапе.

Мультиморбидный «букет» способствует усилению хронического воспаления, окислительного стресса и различных метаболических нарушений, что может не только негативно влиять на течение ОА и сопутствующей патологии, но и приводить к увеличению риска смертности. В недавно опубликованном обзоре метаанализов было показано, что при ОА независимо от локализации поражения статистически значимо увеличивается КР как общей (КР=1,18–1,23), так и связанной с сердечно-сосудистыми катастрофами летальности (КР=1,21–1,53) [24].

Наличие мультиморбидности, с одной стороны, статистически значимо ограничивает возможности фармакотерапии ОА, а с другой — способствует полипрагмазии, которая часто приводит к нежелательным явлениям и ятрогенной патологии, поэтому важное место среди фармакологических препаратов для лечения ОА должны занимать средства с плеiotропными эффектами, оказывающие влияние не только на ОА, но и на сопутствующие заболевания. В частности, в литературе накапливается все больше информации, свидетельствующей о том, что хондроитина сульфат (ХС) оказывает ряд воздействий, которые способствуют повышению эффективности терапии ОА, улучшению кардиометаболического прогноза, снижению риска прогрессирования нарушений углеводного обмена и смертности.

По данным R. Mazzucchelli и соавт. [25], использование ХС снижает риск развития острого ИМ на 40%. В это исследование «случай-контроль» было включено 23 585 пациентов с острым ИМ, в группу контроля — 117 405 участников. Было отмечено, что пациенты с ИМ статистически значимо реже употребляли симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA, symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis) по сравнению с группой контроля (скорректированное ОШ=0,57; 95% ДИ: 0,46–0,72).

Положительное влияние ХС на атерогенез и эндотелиальную функцию подтверждено в экспериментальных исследованиях на животных [26]. У мышей продемонстрирована способность ХС фиксироваться на атероматозной бляшке, что способствует уменьшению ее размеров, заживлению поврежденного эндотелия и торможению дифференцировки моноцитов/макрофагов в пенные клетки. Эти эффекты частично объясняются механизмом действия ХС, который вызывает снижение

опосредованной фактором некроза опухолей α (ФНО- α) индукции как CD36, так и CD146. Известно, что моноциты человека, активированные ФНО- α , увеличивают экспрессию рецепторов окислительно-модифицированных форм липопротеидов низкой плотности (окс-ЛПНП) CD36 и CD146. Эти два рецептора участвуют не только в поглощении окс-ЛПНП, но и в трансэндотелиальной миграции моноцитов, а также способствуют формированию пенных клеток [27, 28].

Таким образом, ХС уменьшает способность моноцитов мигрировать в атеросклеротические очаги и, следовательно, снижает количество предшественников для потенциальных пенных клеток. Схожее влияние ХС оказывает и на макрофаги, уменьшая потребление этими клетками окс-ЛПНП и предотвращая тем самым накопление в них липидов. Отмечено позитивное влияние на молекулы межклеточной и сосудистой адгезии-1 (ICAM-1 и VCAM-1) и эфрина-В2, которые играют значимую роль при атеросклерозе и эндотелиальной дисфункции [29, 30].

В более раннем исследовании [31], проведенном на мышях с ожирением и атеросклерозом, было выявлено, что терапия ХС (1 г/кг/день, внутривенно) в течение 6 дней способствует уменьшению общей площади атероматозных бляшек в области бифуркаций артерий на 62,5%, снижению концентраций интерлейкина (ИЛ) 1 β в сыворотке крови на 70%, ФНО- α — на 82%, некоторых хемокинов — на 25–35%. Кроме этого, культуры коронарных эндотелиальных клеток и моноцитов, стимулированные ФНО- α , секретируют меньше провоспалительных цитокинов при воздействии ХС ($p<0,01$). Авторы предположили, что ХС способен замедлить развитие и прогрессирование атеросклероза, однако необходимо дальнейшее изучение этого вопроса.

В литературе начали появляться экспериментальные данные о возможном позитивном влиянии ХС на углеводный обмен. В частности, в работе H. Pang и соавт. [32] продемонстрировано, что ХС обладает ингибирующим эффектом на α -амилазу (фермент, ответственный за расщепление сложных углеводов пищи на полисахариды). Введение ХС мышам *in vivo* и *in vitro*, в том числе при СД, способствовало улучшению гликемического контроля за счет снижения постпрандиальной гликемии и вариабельности гликемии.

В ходе популяционных исследований разных лет было обнаружено снижение риска смертности у пациентов, получающих SYSADOA. В работе G.A. Bell и соавт. [33], включавшей 77 510 больных в возрасте от 50 до 76 лет, использование ХС способствовало статистически значимому уменьшению общей летальности (КР=0,86; 95% ДИ: 0,78–0,96). Согласно исследованию NHANES [34], регулярный прием глюкозамина и/или ХС (в течение года и более) сопровождался снижением риска как общей смертности — на 39% (КР=0,61; 95% ДИ: 0,49–0,77), так и летальности от кардиоваскулярных катастроф — на 65% (КР=0,35; 95% ДИ: 0,20–0,61), в том числе после поправки по возрасту.

Представленные позитивные эффекты ХС частично объясняются антиапоптотическим и противовоспалительным действием (снижение уровня С-реактивного белка, ингибирование NF- κ B пути, экспрессия циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), ингибирование гепариназа и металлопротеаз), а также его способностью восстанавливать гликокаликс [35–38].

На сегодняшний день имеются веские аргументы в пользу симптоматического, противовоспалительного и структурно-модифицирующего действия ХС при ОА различных локализаций [39, 40].

В частности, серьезным подтверждением этих данных является большой систематический обзор и метаанализ 28 рандомизированных клинических исследований [41], в котором еще раз было продемонстрировано замедление прогрессирования ОА (стандартизованное различие средних (SMD, standardised mean difference) — 0,21; 95% ДИ: 0,1–0,32) и улучшение функциональной способности суставов (SMD=–0,15; 95% ДИ: –0,26––0,03) на фоне терапии ХС. Недавно опубликованный общий анализ всех исследований по ХС, проведенный J.Y. Reginster и N. Veronese [42], тоже свидетельствует о хорошем профиле безопасности препарата: частота и тяжесть нежелательных явлений (НЯ) были минимальными и сходны с таковыми при приеме плацебо. Показана и возможность уменьшения потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), что так важно для мультиморбидного пациента.

Имеются доказательства сокращения экономических затрат здравоохранения на фоне терапии SYSADOA. В ретроспективном исследовании VECTRA [43] продемонстрировано, что постепенный переход с НПВП на ХС может сэкономить до 38,7 млн евро Национальной системы здравоохранения Испании, при этом такое переключение позволит избежать развития 2666 осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на каждые 10 тыс. больных. Представленные в 2020 г. расчеты [44] предполагают, что трехлетняя экономия при лечении ХС по сравнению с НПВП с учетом возможных осложнений (55 098 случаев легких и умеренных НЯ и 3060 случаев тяжелых НЯ со стороны ЖКТ; 204 случая развития ИБС; 1089 случаев острого повреждения почек; 733 случая хронической болезни почек) составит 21,8 млн евро.

Таким образом, применение ХС обеспечивает эффективный контроль боли и значительное улучшение функционального статуса у пациентов с ОА, а широкий спектр плейотропных эффектов способствует повышению безопасности лечения, особенно при наличии значимой сопутствующей патологии. В начале терапии для достижения более быстрого анальгетического эффекта и повышения биодоступности препарат может назначаться парентерально, в виде внутримышечных инъекций. К таким лекарственным средствам относится Алфлутоп® (биоактивный концентрат мелкой морской рыбы, в состав которого также входит и ХС), который уже 26 лет уверенно занимает одну из лидирующих позиций среди инъекционных форм SYSADOA в нашей стране. Препарат обладает многокомпонентным эффектом, который связан со следующими механизмами его действия, изученными, в том числе, и в экспериментальных исследованиях [45, 46]: препятствие активации внутриклеточных сигнальных путей (реализуемых через NF-kB/IKK); ингибирование внеклеточного высвобождения провоспалительного цитокина ИЛ-6 и хемокина ИЛ-8; снижение экспрессии ЦОГ-2; блокирование клеточных рецепторов для провоспалительных цитокинов (в частности, ИЛ-1 β); подавление активности агрессивных протеолитических ферментов (металлопротеиназ и ADAMTs); связывание молекул адгезии (ICAM); ингибирование внеклеточного высвобождения сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF, vascular

endothelial growth factor), и пр., — что снижает воспалительное повреждение и способствует замедлению деградации хрящевой ткани. Кроме того, у препарата отмечено и антиоксидантное действие в результате увеличения активности каталазы и уменьшения генерации внутриклеточного супероксид аниона и пероксида водорода, что тоже приводит к снижению апоптоза хондроцитов.

Эффективность и безопасность Алфлутопа® доказана в 37 клинических исследованиях ($n=3676$), в том числе в серии плацебо-контролируемых рандомизированных исследований. Так, при ОА коленных суставов, уже после первого курса лечения отмечалось статистически значимое снижение боли (от 25% до 58,6%; в среднем — 43,1%) по ВАШ и индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) [47].

Следует отметить, что большая часть исследований хорошо организована с позиции доказательной медицины (плацебо-контролируемые исследования с контрольными группами, длительным наблюдением, использованием современных инструментальных методов и др.). В частности, изучение симптом- и структурно-модифицирующего действия Алфлутопа® было проведено в двухлетнем многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. В данную работу включено 90 больных ОА коленного сустава (соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology)) II–III стадии по Келлгрэну – Лоуренсу (Kellgren – Lawrence), с болью при ходьбе ≥ 40 мм по ВАШ, подписавших информированное согласие. Пациенты были рандомизировано распределены в две группы: первая ($n=45$) получала внутримышечные инъекции Алфлутопа по 1 мл курсами по 20 дней с 6-месячным интервалом в течение 2 лет (всего 4 курса за 2 года), вторая ($n=45$) — инъекции плацебо (изотонический раствор натрия хлорида) по той же схеме. Больные обеих групп при необходимости могли принимать ибупрофен в дозе 600–1200 мг/сут. Согласно полученным результатам, отмечено статистически значимое превосходство Алфлутопа над плацебо как по влиянию на боль по ВАШ, так и по индексу WOMAC (суммарному и всех его составляющих: боль, скованность и функциональная недостаточность). Хороший терапевтический эффект продемонстрирован и по критерию OMERACT-OARSI: ответчиками явились 73% пациентов из первой группы и только 40% — из группы плацебо ($p=0,001$). Статистически значимое улучшение качества жизни и общей оценки состояния здоровья выявлено только в группе активного лечения (соответственно $p=0,0045$ и $p=0,03$). Кроме того, на фоне данной терапии все пациенты уменьшили дозу (79%) или полностью отменили НПВП (21%). При использовании плацебо снижение суточной потребности в НПВП наблюдалось только у 23% больных [48]. Однако главной ценностью этой работы явилось подтверждение замедления прогрессирования ОА коленных суставов [49]. При сравнении рентгенограмм в начале и в конце исследования (анонимный анализ полученных изображений), оказалось, что отрицательная динамика (сужение суставной щели или появление/увеличение в размерах остеофитов) статистически значимо реже выявлялась в первой группе по сравнению со второй (относительный риск (ОР) — 1,5; 95% ДИ: 1,17–1,99; $p<0,003$). Коллеги из Санкт-Петербурга [50] тоже продемонстрировали структурно-модифицирующий эффект Алфлутопа®,

доказанный с помощью магнитно-резонансной томографии с использованием методики цветового T2-картирования и измерения времени T2-релаксации.

Недавно нами представлены данные о возможности использования препарата в альтернирующем режиме (по 2 мл внутримышечно через день, № 10), который удобнее стандартного курса (по 1 мл внутримышечно ежедневно, № 20), сопоставим по эффективности (на фоне лечения отмечены статистически значимое уменьшение выраженности боли, улучшение функции коленных суставов и качества жизни) и может повышать комплаентность больных [51]. Важным достоинством этого исследования было подтверждение безопасности Алфлутопа®: не выявлено отрицательного влияния на течение мультиморбидной патологии (дислипидемия и/или АГ, и/или СД 2-го типа), которую имели все включенные пациенты [52].

Обращает на себя внимание потенциальный гастропротективный эффект препарата, доказанный в доклинических и клинических исследованиях, что особенно важно у пациентов с ОА, часто принимающих НПВП [53, 54], тем более, что, по данным метаанализа [16], заболевание ЖКТ (язвенная болезнь) — наиболее частая сопутствующая патология при ОА.

Принципиальным достоинством Алфлутопа® является низкая частота НЯ — практически такая же, как при использовании плацебо. Среди всех единичных НЯ чаще всего встречались местные постинъекционные реакции.

Хорошая безопасность препарата позволяет применять его и у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Таким образом, проблема мультиморбидности при ОА до конца не изучена, и имеется много вопросов, требующих пристального внимания как специалистов различного профиля, так и всех звеньев здравоохранения, направленных на внедрение комплексного понимания полиморбидности в практическую работу врачей. Идеальная парадигма патофизиологического подхода должна состоять в коррекции множественных нарушений, имеющих у каждого конкретного пациента. SYSADOA, и в частности препарат Алфлутоп®, являются важным компонентом терапии у пациентов с мультиморбидностью при ОА, что обусловлено их плейотропными эффектами и высокой безопасностью, позволяющими сократить общую потребность в медикаментозной терапии.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. Н. Насоновой», № государственного задания 1021051503111-9.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральная служба государственной статистики. Старшее поколение. [Federal State Statistics Service. The older generation. (In Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13877/> (Accessed: 20th March 2022).
2. Parekh AK, Barton MB. The challenge of multiple comorbidity for the US health care system. *JAMA*. 2010;303(13):1303-1304. doi: 10.1001/jama.2010.381
3. Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, Tyrovolas S, Olaya B, Leonard M, et al. Global multimorbidity patterns: A cross-sectional, population-based, multi-country study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(2):205-214. doi: 10.1093/gerona/glv128
4. Вёрткин АЛ, Румянцев МА, Скотников АС, Ларюшкина ЕД, Соколова ИН, Фельдман МА, и др. Коморбидность: от истоков развития до современного понятия. Как оценить и прогнозировать? *Врач скорой помощи*. 2011;(7):4-14. [Vyortkin AL, Remyantsev MA, Skotnikov AS, Laryushkina ED, Sokolova IV, Feldman MA, et al. Comorbidity: From the start of development up to modern conception. How to estimate and prognosticate? *Emergency Doctor*. 2011;(7):4-14 (In Russ.)].
5. Souza DLB, Oliveras-Fabregas A, Minobes-Molina E, de Camargo Cancela M, Galbany-Estragués P, Jerez-Roig J. Trends of multimorbidity in 15 European countries: A population-based study in community-dwelling adults aged 50 and over. *BMC Public Health*. 2021;21(1):76. doi: 10.1186/s12889-020-10084-x
6. Wang X, Yao S, Wang M, Cao G, Chen Z, Huang Z, et al. Multimorbidity among two million adults in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):3395. doi: 10.3390/ijerph17103395
7. Almirall J, Fortin M. The coexistence of terms to describe the presence of multiple concurrent diseases. *J Comorb*. 2013;3:4-9. doi: 10.15256/joc.2013.3.22
8. Оганов РГ, Драпкина ОМ. Полиморбидность: закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):4-9. [Oganov RG, Drapkina OM. Polymorbidity: Specifics of co-development and concomitance of several diseases in one patient. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016; 15(4):4-9 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-4-9
9. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455-468. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8
10. Лазебник ЛБ, Конев ЮВ. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;154(6):4-9. [Lazebnik LB, Konev YuV. Historical features and semantic difficulties of using terms denoting the multiplicity of diseases in one patient. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;154(6):4-9 (In Russ.)].
11. Вёрткин АЛ, Скотников АС. Коморбидность. *Лечащий врач*. 2013;6:66-68. [Vertkin AL, Skotnikov AS. Comorbidity. *Lechaschi vrach*. 2013;6:66-68 (In Russ.)].
12. Le Reste JY, Nabbe P, Manceau B, Lygidakis C, Doerr C, Lingner H, et al. The European General Practice Research Network presents a comprehensive definition of multimorbidity in family medicine and long term care, following a systematic review of relevant literature. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(5):319-325. doi: 10.1016/j.jamda.2013.01.001
13. Kernick D, Chew-Graham CA, O'Flynn N. Clinical assessment and management of multimorbidity: NICE guideline. *Br J Gen Pract*. 2017;67(658):235-236. doi: 10.3399/bjgp17X690857
14. Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, Austin P, Ballesteros-Pomar M, Cederholm T, et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr*. 2018;37(1):336-353. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.025
15. Оганов РГ, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66. [Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Barbarash OL, Boytsov SA, et al. Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. *Cardiovascular*

- Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66 (In Russ)]. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
16. 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;72(7):991-1000. doi: 10.1002/acr.24008
 17. Dell'Isola A, Pihl K, Turkiewicz A, Hughes V, Zhang W, Bierma-Zeinsträ S, et al. Risk of comorbidities following physician-diagnosed knee or hip osteoarthritis: A register-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jun 4. doi: 10.1002/acr.24717
 18. Marshall DA, Liu X, Barnabe C, Yee K, Faris PD, Barber C, et al. Existing comorbidities in people with osteoarthritis: A retrospective analysis of a population-based cohort in Alberta, Canada. *BMJ Open*. 2019;9(11):e033334. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033334
 19. Swain S, Coupland C, Mallen C, Kuo CF, Sarmanova A, Bierma-Zeinsträ SMA, et al. Temporal relationship between osteoarthritis and comorbidities: A combined case control and cohort study in the UK primary care setting. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(9):4327-4339. doi: 10.1093/rheumatology/keab067
 20. Calders P, Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(6):805-813. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.016
 21. de Rooij M, van der Leeden M, Heymans MW, Holla JF, Häkkinen A, Lems WF, et al. Prognosis of pain and physical functioning in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(4):481-492. doi: 10.1002/acr.22693
 22. Muckelt PE, Roos EM, Stokes M, McDonough S, Grønne DT, Ewings S, et al. Comorbidities and their link with individual health status: A cross-sectional analysis of 23,892 people with knee and hip osteoarthritis from primary care. *J Comorb*. 2020;10:2235042X20920456. doi: 10.1177/2235042X20920456
 23. Kiadaliri A, Englund M. Osteoarthritis and risk of hospitalization for ambulatory care-sensitive conditions: A general population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(9):4340-4347. doi: 10.1093/rheumatology/keab161
 24. Constantino de Campos G, Mundi R, Whittington C, Toutounji MJ, Ngai W, Sheehan B. Osteoarthritis, mobility-related comorbidities and mortality: An overview of meta-analyses. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20981219. doi: 10.1177/1759720X20981219
 25. Mazzucchelli R, Rodríguez-Martín S, García-Vadillo A, Gil M, Rodríguez-Miguel A, Barreira-Hernández D, et al. Risk of acute myocardial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study. *PLoS One*. 2021;16(7):e0253932. doi: 10.1371/journal.pone.0253932
 26. Melgar-Lesmes P, Sánchez-Herrero A, Lozano-Juan F, de la Torre Hernández JM, Montell E, Jiménez W, et al. Chondroitin sulphate attenuates atherosclerosis in ApoE knockout mice involving cellular regulation of the inflammatory response. *Thromb Haemost*. 2018;118(7):1329-1339. doi: 10.1055/s-0038-1657753
 27. Park YM, Febbraio M, Silverstein RL. CD36 modulates migration of mouse and human macrophages in response to oxidized LDL and may contribute to macrophage trapping in the arterial intima. *J Clin Invest*. 2009;119(1):136-145. doi: 10.1172/JCI35535
 28. Bardin N, Blot-Chabaud M, Despoix N, Kebir A, Harhour K, Arsanto JP, et al. CD146 and its soluble form regulate monocyte transendothelial migration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(5):746-753. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.183251
 29. Galkina E, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(11):2292-2301. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.149179
 30. Braun J, Hoffmann SC, Feldner A, Ludwig T, Henning R, Hecker M, et al. Endothelial cell ephrinB2-dependent activation of monocytes in arteriosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(2):297-305. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.217646
 31. Melgar-Lesmes P, García-Polite F, Del-Rey-Puech P, Rosas E, Dreyfuss JL, Montell E, 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. Pang H, Li J, Miao Z, Li SJ. Inhibitory effects of chondroitin sulfate on alpha-amylase activity: A potential hypoglycemic agent. *Int J Biol Macromol*. 2021;184:289-296. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.062
 33. Bell GA, Kantor ED, Lampe JW, Shen DD, White E. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol*. 2012;27(8):593-603. doi: 10.1007/s10654-012-9714-6
 34. King DE, Xiang J. Glucosamine/chondroitin and mortality in a US NHANES cohort. *J Am Board Fam Med*. 2020;33(6):842-847. doi: 10.3122/jabfm.2020.06.200110
 35. Masola V, Zaza G, Onisto M, Lupo A, Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: Biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol*. 2014;33(3):243-254.
 36. Herrero-Beaumont G, Marcos ME, Sánchez-Pernaute O, Granados R, Ortega L, Montell E, 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
 37. Xu CX, Jin H, Chung YS, Shin JY, Woo MA, Lee KH, et al. Chondroitin sulfate extracted from the *Styela clava* tunic suppresses TNF-alpha-induced expression of inflammatory factors, VCAM-1 and iNOS by blocking Akt/NF-kappaB signal in JB6 cells. *Cancer Lett*. 2008;264(1):93-100. doi: 10.1016/j.canlet.2008.01.022
 38. Chou MM, Vergnolle N, McDougall JJ, Wallace JL, Marty S, Teskey V, et al. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1beta, matrix metalloproteinase-9, and cartilage damage in arthritis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005;230(4):255-262. doi: 10.1177/153537020523000405
 39. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(11-2):48-52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *RMJ. Medical Review*. 2019;3(11-2):48-52 (In Russ.)].
 40. Лила АМ, Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеvarова НГ. Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): новые возможности применения. *Современная ревматология*. 2022;16(2):99-106. [Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG. Symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA): New applications. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):99-106 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-2-99-106
 41. Yang W, Sun C, He SQ, Chen JY, Wang Y, Zhuo Q. The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis – A systematic review and network meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2021;36(7):2085-2093. doi: 10.1007/s11606-021-06755-z
 42. Reginster JY, Veronesi N. Highly purified chondroitin sulfate: A literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(1):37-47. doi: 10.1007/s40520-020-01643-8
 43. Rubio-Terrés C; Grupo del estudio VECTRA. Evaluación económica del uso de condroitín sulfato y antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la artrosis. Datos del estudio VECTRA [An economic evaluation of chondroitin sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. Data from the VECTRA study]. *Reumatol Clin*. 2010;6(4):187-195. (In Spanish). doi: 10.1016/j.reuma.2009.12.009
 44. Rubio-Terrés C, Bernad Pineda M, Herrero M, Nieto C, Rubio-Rodríguez D. Analysis of the health and budgetary impact of chondroitin sulfate prescription in the treatment of knee osteoarthritis compared to NSAIDs and COXIBs. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2020;12:505-514. doi: 10.2147/CEOR.S265994
 45. Olariu L, Dumitriu B, Buse E, Rosoiu N. The "in vitro" effect of Allutop® product on some extracellular signaling factors

- involved in the osteoarthicular pathology inflammation. *Acad Rom Sci Ann Ser Biol Sci*. 2015;(4):7-17.
46. Olariu L, Pyatigorskaya N, Dumitriu B, Pavlov A, Vacaru AM, Vacaru A. "In vitro" chondro-restitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures. *Rom Biotechnol Lett*. 2016;(22):12047-12053.
 47. Каратеев АЕ. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. *Современная ревматология*. 2020;14(4):111-124. [Karateev AE. 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. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):111-124 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124
 48. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА, Чичасова НВ, Имамединова ГР, Шостак НА, и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое 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. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, Chichasova NV, Imametdinova GR, Shostak NA, 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):532-538 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545
 49. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА, Чичасова НВ, Имамединова ГР, Шостак НА, и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 — оценка структурно-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):174-177. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, Chichasova NV, Imametdinova GR, Shostak NA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: The assessment of the structure-modifying effect of the drug. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):174-177 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177
 50. Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Трофимов ЕА. Анализ терапевтических преимуществ медленнодействующих симптоматических средств при остеоартрите: акцент на структурно-модифицирующее действие. *Современная ревматология*. 2021;15(6):117-123. [Belyaeva IB, Mazurov VI, Trofimov EA. Analysis of the therapeutic benefits of symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis: Emphasis on structural-modifying action. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):117-123 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-117-123
 51. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Шостак НА, Шмидт ЕИ, и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. *Современная ревматология*. 2019;13(3):51-59. [Alekseeva LI, Taskina EA, Lila AM, Mazurov VI, Shostak NA, Shmidt EI, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):51-59 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59
 52. Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Аникин СГ, Стребкова ЕА, и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения. *Современная ревматология*. 2020;14(1):67-73. [Sharapova EP, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, Anikin SG, Strebkova EA, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: Evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):67-73 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-67-73
 53. Куксгауз ИА, Шекунова ЕВ, Кашкин ВА, Фаустова НМ, Гушин ЯА, Макарова МН, и др. Изучение гастропротективного эффекта препарата Алфлутоп на модели индуцированной диклофенаком гастропатии у крыс. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;166(5):15-21. [Kuksgauz IA, Shekunova EV, Kashkin VA, Faustova NM, Guschin YA, Makarova MN, et al. Gastroprotective effect of Alflutop on diclofenac-induced gastropathy in rats. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;166(5):15-21 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-166-5-15-21
 54. Дроздов ВН, Коломиец ЕВ. Применение Алфлутопа у больных с остеоартрозом с НПВС-гастропатией. *Фарматека*. 2005;20:21. [Drozdov VN, Kolomiets EV. The use of Alflutop in patients with osteoarthritis with NSAID gastropathy. *Farmateka*. 2015;20:21 (In Russ.)].

Таскина ЕА. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Алексеева Л.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Кашеварова Н.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

Лиля А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>