

Применение симптоматических средств замедленного действия при остеоартрите суставов кистей: акцент на параметры микроциркуляции

А.С. Трофимова, В.И. Мазуров, А.А. Шохин, Е.А. Трофимов

ФГБОУ ВО
«Северо-Западный
государственный меди-
цинский университет
им. И.И. Мечникова»
Минздрава России
198015, Российская
Федерация,
Санкт-Петербург,
ул. Кирочная, 41

North-Western State
Medical University
named after I.I. Mechnikov
191015, Russian
Federation,
Saint-Petersburg,
Kirochnaya str., 41

Контакты: Трофимова
Анна Сергеевна,
anna.trofimova@szgmu.ru
Contacts: Anna Trofimova,
anna.trofimova@szgmu.ru

Поступила 10.01.2024
Принята 12.01.2024

Цель исследования — оценка эффективности препарата Алфлутоп (биоактивный концентрат мелких морских рыб), а также его влияния на параметры микроциркуляции у пациентов с остеоартритом (ОА) мелких суставов кистей (ОАК).

Пациенты и методы. В исследование включено 80 больных от 35 до 65 лет с ОА мелких суставов кистей I–II стадии по Kellgren – Lawrence, с болевым синдромом ≥ 40 мм и ≤ 90 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Пациенты были распределены в соотношении 1:1. В исследуемой группе (комбинированной терапии) пациенты получали Алфлутоп по стандартной схеме: 2 мл внутримышечно через день N 10 и мелоксикам 7,5–15 мг в сутки в режиме «по требованию». В группе сравнения (монотерапии) была назначена терапия мелоксикамом 7,5–15 мг в сутки N 20. В ходе наблюдения проводилась оценка динамики боли в суставах по ВАШ, динамики заболевания по ВАШ пациентом и врачом, рассчитывались функциональные индексы Дрейзера и AUSCAN (Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index), капилляроскопия ногтевого ложа (КНЛ) с оценкой числа капилляров и числа альтераций на 1 мм дистального ряда капилляров. Длительность исследования составила 6 недель.

Результаты и обсуждение. К 35-му дню лечения препаратом Алфлутоп в комбинации с мелоксикамом установлено статистически значимое снижение боли и функциональной активности заболевания по ВАШ и индексу AUSCAN ($p < 0,05$) по сравнению с группой монотерапии. Параметры микроциркуляции по данным КНЛ в группе Алфлутоп и мелоксикам оставались стабильными к концу исследования ($p > 0,05$). В группе монотерапии мелоксикамом к 35-му дню наблюдения отмечалось статистически значимое увеличение числа измененных капилляров на 1 мм дистального ряда ногтевого ложа ($p < 0,001$).

Таким образом, Алфлутоп демонстрирует клиническую эффективность при ОА суставов кистей (уменьшает болевой синдром, скованность, улучшает функцию суставов). Кроме того, не исключается эффект Алфлутопа в отношении замедления микроциркуляторных нарушений.

Ключевые слова: остеоартрит, Алфлутоп, VEGF, капилляроскопия ногтевого ложа, микроциркуляция
Для цитирования: Трофимова АС, Мазуров ВИ, Шохин АА, Трофимов ЕА. Применение симптоматических средств замедленного действия при остеоартрите суставов кистей: акцент на параметры микроциркуляции. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):104–108.

THE USE OF SYMPTOMATIC SLOW-ACTING DRUGS FOR OSTEOARTHRITIS OF THE JOINTS OF THE HANDS: ACCENT ON MICROCIRCULATION PARAMETERS

Anna S. Trofimova, Vadim I. Mazurov, Andrei A. Shokhin, Evgeniy A. Trofimov

The aim of the study — to evaluate the effectiveness of the drug Alflutop (bioactive concentrate of small marine fish), as well as its effect on microcirculation parameters in patients with osteoarthritis (OA) of small joints of the hands.

Patients and methods. The study included 80 patients aged 35 to 65 years with OA of small joints of the hands, stage I–II according to Kellgren – Lawrence, with pain ≥ 40 mm and ≤ 90 mm on a visual analogue scale (VAS). Subjects were distributed in 1:1 ratio. In the study group (combined therapy) patients received Alflutop according to the standard scheme: 2 ml intramuscularly every other day N 10 and meloxicam 7.5–15 mg per day in the “on demand” mode. The second group (monotherapy) received meloxicam 7.5–15 mg per day N 20. During the observation, the dynamics of joint pain on the VAS scale, the dynamics of the disease on the VAS scale by the patient and the doctor, the functional Dreiser index and AUSCAN (Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index), nailfold capillaroscopy (NFC) with an assessment of the number of capillaries and the number of alterations per 1 mm of the distal row of capillaries were evaluated. The duration of the study was 6 weeks.

Results and discussion. By the 35th day of treatment with Alflutop in combination with meloxicam, a statistically significant decrease in pain and functional activity of the disease was found according to the VAS indices, the AUSCAN index ($p < 0.05$) compared with the meloxicam monotherapy group. Microcirculation parameters according to NFC data in the Alflutop and meloxicam group remained stable by the end of the study ($p > 0.05$). In meloxicam monotherapy group, by the 35th day of follow-up, there was a significant increase in the number of altered capillaries by 1 mm of the distal row of the nail ($p < 0.001$).

Thus, Alflutop demonstrates clinical efficacy in OA of the joints of the hands (reduces pain, stiffness, improves joint function). In addition, the effect of Alflutop with respect to slowing down microcirculatory disorders is not excluded.

Key words: osteoarthritis, Alflutop, VEGF, nailfold capillaroscopy, microcirculation

For citation: Trofimova AS, Mazurov VI, Shokhin AA, Trofimov EA. The use of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis of the joints of the hands: Accent on microcirculation parameters. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):104–108 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-104-108

Остеоартрит (ОА) является самым распространенным заболеванием опорно-двигательного аппарата, характеризующимся дегенеративными изменениями суставов и хрящевой ткани. Распространенность ОА составляет более 5:1000 населения в возрасте 18 лет и старше [1]. Согласно данным многочисленных исследований, заболеваемость ОА с возрастом неуклонно растет; так, в группе 65–74 лет она составляет 49%, в группе 75–84 года – 61,1%, в группе старше 85 лет – 64,4% [2]. Ежегодно в России регистрируется до 600 тыс. новых случаев ОА [1].

При ОА могут поражаться практически любые суставы, но чаще всего это мелкие суставы кистей, стоп, коленные и тазобедренные суставы. Заболевание имеет прогрессирующий характер, приводит к потере функции суставов и нередко – к инвалидизации таких больных [3].

ОА – мультифакториальное заболевание, в развитии которого играют роль как средовые факторы, так и генетическая предрасположенность. Основными факторами риска считаются женский пол, возраст, ожирение, метаболический синдром, дефицит эстрогенов в постменопаузе, полученные травмы, малоподвижный образ жизни [4].

Механизмы развития ОА связаны с клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса. Макро- и микроразрушения стимулируют неадекватные адаптивные ответы организма, запуская низкоинтенсивное воспаление в тканях сустава [5]. Хроническое воспаление приводит к гипертрофии синовиоцитов и синовииту, активируя синтез воспалительных цитокинов еще до видимой деградации хрящевой ткани. Смещение баланса цитокинов способствует секреции ферментов и других провоспалительных факторов, вызывая морфологические изменения в суставе, такие как дегенерация хряща и образование остеофитов [6].

Процесс воспаления и перестройки костной ткани при ОА опосредован активацией Toll-подобных рецепторов (TLR, Toll-like receptors) и последующим синтезом интерлейкина (ИЛ) 1, который вызывает активацию некоторых факторов транскрипции, таких как NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), p38-MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase) и c-Jun N-терминальная киназа. В дальнейшем эти медиаторы способствуют экспрессии множества генов, продуктами которых являются другие цитокины, хемокины, молекулы адгезии, медиаторы воспаления и ферменты (TNF- α (tumor necrosis factor α), ИЛ-1 β , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β). В результате происходит ингибирование регенерации хряща, усиление его разрушения ферментами и прямое цитотоксическое воздействие на хондроциты. В клетках сустава ИЛ-1 β способен индуцировать собственную секрецию аутокриным способом [7]. Хондроциты также выделяют множество цитокинов, включая ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, которые могут взаимодействовать между собой для регулирования клеточного метаболизма [8].

Сосудистые изменения при ОА связаны с ИЛ-8 и фактором роста эндотелия сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor), которые обладают проангиогенным эффектом. Имеются данные о том, что VEGF, который, как долгое время считалось, является эндотелий-специфичным на основе локализации его рецептора, может также воздействовать на неэндотелиальные типы клеток, проводя активную трансдукцию сигнала. Известно, что VEGF вырабатывается воспаленной синовиальной оболочкой, способствует ангиогенезу и тем самым приводит к инфильтрации сустава различными иммунокомпетентными

клетками [9]. Также существуют последовательные доказательства участия VEGF в патологической неоваскуляризации хряща, особенно при ревматоидном артрите, с увеличением его концентрации в синовиальной жидкости. Исследования рассматривают наличие VEGF-рецептора и его функциональной сигнальной трансдукции в гипертрофических хондроцитах, что может иметь дополнительные дифференцирующие или морфогенные эффекты на образование эндохондральной кости [10, 11].

Доказано, что VEGF обнаруживается при поздних стадиях ОА. Благодаря его свойству увеличивать матриксные металлопротеиназы и уменьшать их ингибиторы (тканевые ингибиторы металлопротеиназ), VEGF, вероятно, играет важную роль в развитии ОА. На поздних стадиях ОА наблюдается инвазия кровеносных сосудов из субхондральной ростковой пластины, синовиит с ангиогенезом и рост остеофитов. В своем исследовании Н. Jansen и соавт. доказали в эксперименте, что при индуцировании ОА у кроликов в поврежденном суставе через 8 недель обнаруживается накопление VEGF, а в группе контроля его накопления не происходит [11]. Также ранее было доказано, что механическая перегрузка хряща приводит посредством индуцируемого гипоксией фактора (HIF, hypoxia-inducible factor) к экспрессии VEGF.

Микросудистые изменения наблюдаются при многих ревматических заболеваниях, в особенности аутоиммунной природы. Основным и наиболее используемым методом оценки сосудов микроциркуляторного русла является капилляроскопия ногтевого ложа (КНЛ) [12]. Хорошо известны капилляроскопические паттерны при системной склеродермии, которые широко используются клиницистами для верификации этого диагноза [13]. Менее изучены изменения капилляров при ревматоидном артрите; чаще всего они описываются в литературе как «неспецифические» [14]. В контексте описанных ранее сосудистых перестроек при ОА вызывает интерес изучение капилляров ногтевого ложа у пациентов данной группы. И.Н. Пенин и соавт. [15] в отечественном сравнительном исследовании описали 20 пациентов с первичным ОА, у которых отмечались расширение и патологическая извитость капилляров (две альтерации) суммарно по всем полям зрения. Схожие данные представлены в датском сравнительном исследовании, где проводилась КНЛ у пациентов с ОА. По результатам 24 (51%) человека из 48 участников исследования имели плотность капилляров ниже средней, у 23 (48%) отмечена капиллярная дезорганизация, 1 (2%) имел геморрагии и 14 (29%) – капиллярные разветвления [14].

Согласно российским и зарубежным рекомендациям, в терапии остеоартрита суставов кистей (ОАК) используются как фармакологические, так и нефармакологические методы. В качестве обезболивания с учетом выраженности боли и факторов риска применяются топические и системные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетамол, антидепрессанты, антиконвульсанты, трамадол. К немедикаментозным методам относят: изменение образа жизни, снижение массы тела, лечебную физкультуру, психотерапию, применение ортезов и бандажей [15, 16].

При установленном диагнозе первичного ОА любой локализации всем пациентам рекомендуется применять симптоматические средства замедленного действия (SYSADOA, symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), которые входят в группу базисных препаратов. SYSADOA

не только обладают обезболивающим и противовоспалительным эффектом, но и способны замедлять прогрессирование заболевания [17, 18].

В настоящем исследовании проводилось изучение лекарственного средства из группы SYSADOA — Алфлутопа. Он представляет собой уникальный биоактивный концентрат, полученный из мелких морских рыб. Механизм его действия связан в первую очередь с ингибированием активации сигнальных путей ядерного фактора NF- κ B и Wnt/b-catenin. Одной из ключевых особенностей препарата Алфлутоп является его способность ингибировать высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-8, а также блокировать клеточные рецепторы основного цитокина воспаления — ИЛ-1 β . Кроме того, лекарственное средство обладает антикатаболическим эффектом, способствуя подавлению активности металлопротеиназ, которые ответственны за расщепление основных компонентов матрикса хряща, таких как протеогликаны и коллаген, что позволяет замедлить его деградацию и защитить структуру. Согласно проведенным исследованиям, Алфлутоп также оказывает влияние на несколько ключевых молекул, играющих роль в сосудистых изменениях при остеоартрите. Особенно значимым является его способность существенно снижать уровень VEGF, что предполагает терапевтический эффект в VEGF-опосредованных деструктивных процессах, ограничивая патологический ангиогенез и последующий воспалительный каскад [19]. Описанные свойства препарата Алфлутоп предполагают его эффективность в замедлении капилляроскопических изменений, в том числе в микрососудах ногтевого ложа. Выдвинутая гипотеза стала поводом для проведения данного научного исследования.

Целью исследования является сравнение эффективности и безопасности комбинированной терапии препаратом Алфлутоп и мелоксикамом в сравнении с монотерапией мелоксикамом, а также оценка капилляроскопических изменений с помощью капилляроскопии ногтевого ложа у пациентов с остеоартритом суставов кистей.

Материалы и методы

В открытое проспективное рандомизированное одноцентровое исследование было включено 80 человек в возрасте от 35 до 65 лет (средний возраст $56,04 \pm 5,48$ года). Все пациенты имели критерияльно (согласно Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology)) верифицированный ОАК 1-й и 2-й рентгенологической стадии, установленной минимум за 3 месяца до включения в исследование. Наблюдение проводилось на базе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное добровольное согласие, протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

До начала исследования больные не принимали препараты из группы SYSADOA и глюкокортикоиды. Исключались пациенты с эрозивными изменениями по рентгенографии суставов кистей, декомпенсированными соматическими заболеваниями, незначительным (<40 по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли) и выраженным (>90 мм по ВАШ боли) болевым синдромом, а также с наличием в анамнезе коагулопатий и приемом антикоагулянтов и антиагрегантов.

Все включенные в исследование пациенты были рандомизированы на две группы (методом конвертов):

1. Исследуемая группа (комбинированной терапии; $n=40$): пациенты, получающие комбинированную фармакологическую терапию препаратом Алфлутоп по 2 мл внутримышечно через день (курс 10 инъекций) и НПВП (мелоксикам 7,5–15 мг/сут.) в режиме «по требованию».

2. Группа сравнения (монотерапии; $n=40$): пациенты, принимающие монотерапию НПВП (мелоксикам 7,5–15 мг/сут.) ежедневно в течение 20 суток.

Обе группы пациентов исходно были сопоставимыми по ключевым параметрам (табл. 1). Длительность исследования составила 35 дней и включала 4 визита: V1 — день старта; V2 — 10 ± 3 день; V3 — 20 ± 3 день; V4 — 35 ± 3 день. На каждом визите производилась оценка безопасности терапии, определение функциональных индексов (индекс Дрейзера (FIHOA, Functional Index for Hand Osteoarthritis), индекс AUSCAN (Australian/Canadian Hand Osteoarthritis Index)), общая оценка болезни врачом (IGA, Investigator Global Assessment) и пациентом (PGA, Patient Global Assessment), а также уровень боли по ВАШ.

В начале исследования и в конечной точке всем пациентам проводилась КНЛ с количественной оценкой плотности капилляров и счетом альтераций на 1 мм дистального ряда капилляров ногтевого ложа. КНЛ проводилась по международным стандартам на цифровом микроскопе Levenhuk DTX 700 Mobi («Левенгук», Россия) с возможностью фотофиксации. Помимо КНЛ, на 1-м и 4-м визите у больных определялся уровень скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по методу Вестергрена и уровень С-реактивного белка.

Из группы комбинированной терапии за период наблюдения выбыл 1 пациент в связи с развитием острого респираторного заболевания. В группе сравнения выбыли 3 пациента — 1 мужчина и 2 женщины — в связи с появлением гастралгий. Аллергических реакций в обеих группах отмечено не было.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием общепринятых статистических методов. Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Клинико-демографические показатели групп перед стартом исследования

| Параметры | Алфлутоп и мелоксикам | Мелоксикам | <i>p</i> |
|----------------------------|-----------------------|---------------------|----------|
| Количество пациентов (ж/м) | 38 женщин/2 мужчины | 37 женщин/3 мужчины | — |
| Возраст, годы | $56,75 \pm 5,80$ | $55,33 \pm 5,10$ | $>0,05$ |
| Длительность болезни, годы | $8,30 \pm 2,39$ | $8,53 \pm 2,49$ | $>0,05$ |
| Масса тела, кг | $73,75 \pm 12,17$ | $75,18 \pm 12,90$ | $>0,05$ |
| Рост, м | $1,67 \pm 0,05$ | $1,65 \pm 0,07$ | $>0,05$ |
| ИМТ, кг/м ² | $26,30 \pm 4,03$ | $27,55 \pm 4,25$ | $>0,05$ |

Примечание: ИМТ — индекс массы тела

Результаты и обсуждение

В конечной точке исследования (V4) в обеих группах отмечалась положительная динамика лечения в виде статистически значимого уменьшения боли, улучшения функционального состояния, а также в оценке заболевания врачом и пациентом (табл. 2). Однако в исследуемой группе эффективность терапии была статистически значимо выше по ВАШ боли, индексам AUSCAN, IGA и PGA ($p<0,05$).

Наступление статистически значимого снижения боли (ВАШ боли, PGA) отмечается к 20-му дню в обеих группах, однако уровень боли на 35-й день наблюдения (V4) был статистически значимо ниже в исследуемой группе ($32,40\pm3,46$ и $34,50\pm4,40$ мм соответственно) в сравнении с группой монотерапии мелоксикамом ($34,90\pm3,77$ и $37,33\pm4,17$ мм соответственно).

При оценке результатов проводимых функциональных тестов Дрейзера и AUSCAN за период исследования отмечается статистически значимое ($p<0,05$) улучшение показателей к 35-му дню в обеих группах лечения: в группе комбинированной терапии индекс Дрейзера снизился с $15,10\pm4,11$ до $8,28\pm2,43$ балла, индекс AUSCAN – с $708,8\pm117,1$ до $459,8\pm85,7$ мм. В группе сравнения индекс Дрейзера к концу наблюдения уменьшился с $14,93\pm3,32$ до $9,10\pm2,52$ балла соответственно, AUSCAN – с $711,0\pm129,9$ до $512,0\pm117,7$ мм. Однако в группе комбинации улучшение функционального индекса AUSCAN оказалось более значимым ($p<0,05$) не только внутри группы, но и в сравнении с группой мелоксикама – $459,75\pm85,7$ мм в группе комбинации к 35-му дню против $512,00\pm117,7$ мм в группе мелоксикама.

По лабораторным показателям в обеих группах исследования статистически значимого снижения уровня

СОЭ к 35-му дню достигнуть не удалось, при этом в группе комбинированной терапии в конце исследования определено статистически значимое снижение уровня С-реактивного белка по сравнению с исходными показателями в этой группе (с $2,05\pm1,11$ до $1,85\pm0,90$ г/л).

С целью динамической оценки состояния микроциркуляторного русла у пациентов обеих групп на 1-м и 4-м визите выполнялась КНЛ с оценкой числа капилляров на 1 мм дистального ряда капилляров и числа альтераций (измененных капилляров) на 1 мм.

К заключительному визиту (V4) число капилляров в обеих группах статистически значимо не изменилось. Однако непрерывный прием НПВП увеличивает число альтераций дистального ряда капилляров ногтевого ложа, что статистически значимо наблюдается в группе сравнения: до лечения число альтераций составляло $3,63\pm0,87$ капилляра на 1 мм, к 35-му дню – $4,18\pm0,84$ капилляра на 1 мм ($p=0,001$) (табл. 3).

Таким образом, получены данные о том, что применение препарата Алфлутоп у пациентов с ОАК является эффективным, что подтверждается статистически значимым уменьшением болевого синдрома и улучшением функциональной способности суставов кистей.

Также в ходе проведенного исследования получены некоторые данные, свидетельствующие о влиянии препарата Алфлутоп на замедление развития нарушений микроциркуляции, а именно отсутствие прогрессирования уменьшения числа капилляров и увеличения числа измененных капилляров дистального ряда ногтевого ложа по данным КНЛ. Полученные результаты обосновывают целесообразность проведения дальнейших более длительных исследований по изучению микроциркуляторного русла на большей когорте пациентов.

Таблица 2. Сравнительная динамика показателей альгофункциональных индексов пациентов в разбивке по визитам и группам

| Показатели | V1 | | V2 | | V3 | | V4 | |
|--------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|------------------|-----------------------|-------------------|
| | алфлутоп и мелоксикам | мелоксикам | алфлутоп и мелоксикам | мелоксикам | алфлутоп и мелоксикам | мелоксикам | алфлутоп и мелоксикам | мелоксикам |
| ВАШ боли, мм | $55,55\pm5,89$ | $56,23\pm4,90$ | $41,15\pm5,55$ | $47,75\pm4,05$ | $36,73\pm3,83^*$ | $37,59\pm4,02^*$ | $32,40\pm3,46^{**}$ | $34,90\pm3,77^*$ |
| IGA, мм | $56,08\pm4,38$ | $54,38\pm4,54$ | $40,93\pm6,26$ | $42,25\pm4,28$ | $37,90\pm5,18^*$ | $39,60\pm4,41^*$ | $34,50\pm4,40^{**}$ | $37,33\pm4,17^*$ |
| PGA, мм | $57,93\pm7,52$ | $58,80\pm7,00$ | $52,43\pm5,67$ | $54,48\pm5,96$ | $48,58\pm4,88^*$ | $50,45\pm4,38^*$ | $44,38\pm3,51^{**}$ | $46,93\pm3,52^*$ |
| FIHOA, мм | $15,10\pm4,11$ | $14,93\pm3,32$ | $12,00\pm3,31$ | $12,65\pm2,84$ | $9,48\pm2,64^*$ | $10,48\pm2,48$ | $8,28\pm2,43^*$ | $9,10\pm2,52^*$ |
| AUSCAN, мм | $708,8\pm117,1$ | $711,0\pm129,9$ | $615,3\pm108,2$ | $636,8\pm132,4$ | $546,5\pm101,4$ | $569,0\pm120,4$ | $459,8\pm85,7^{**}$ | $512,0\pm117,7^*$ |

Примечание: ВАШ – визуальная аналоговая шкала; IGA – Investigator Global Assessment; PGA – Patient Global Assessment; FIHOA – Functional Index for Hand Osteoarthritis; AUSCAN – Australian/Canadian Hand Osteoarthritis Index; * – статистическая значимость различий ($p<0,05$) по сравнению с исходным уровнем в группе; ** – статистическая значимость различий ($p<0,05$) между группами

Таблица 3. Показатели капилляроскопии ногтевого ложа при оценке дистального ряда капилляров исследуемых групп пациентов

| Группы | Количество капилляров на 1 мм | | Статистическая значимость различий между группами (p) | Количество альтераций на 1 мм | | Статистическая значимость различий между группами (p) |
|-------------------------|-------------------------------|---------------|---|-------------------------------|---------------|---|
| | V1 | V4 | | V1 | V4 | |
| Комбинированной терапии | $8,48\pm0,82$ | $8,48\pm0,78$ | 0,751 | $3,70\pm1,02$ | $3,83\pm0,81$ | 0,211 |
| Монотерапия | $8,35\pm1,05$ | $8,30\pm1,02$ | 0,752 | $3,63\pm0,87$ | $4,18\pm0,84$ | 0,001 |

Прозрачность исследования

Исследование проведено при спонсорской поддержке компании «Биотехнос». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018; 46(1):32–39. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32–39 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39
2. Ткачева ОН, Воробьева НМ, Котовская ЮВ, Остроумова ОД, Черняева МС, Силутина МВ, и др. Распространенность гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):168–178. [Tkacheva ON, Vorob'eva NM, Kotovskaya YuV, Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Silyutina MV, et al. Prevalence of geriatric syndromes in persons over 65 years: The first results of the EVCALIPT study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3985 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3985
3. Лила АМ, Мазуров ВИ, Мартынов АИ, Загородный НВ, Алексеева ЛИ, Чичасова НВ, и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита 2022. *Современная ревматология*. 2022;16(6):106–116. [Lila AM, Mazurov VI, Martynov AI, Zagorodny NV, Alekseeva LI, Chichasova NV, et al. Resolution of the consensus of the Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis, 2022. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):106–116 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-106-116
4. Мазуров ВИ (ред.). Клиническая ревматология. Руководство для врачей; 3-е изд., переработанное и дополненное. М.: Е-нот; 2021. [Mazurov VI (ed.). *Clinical rheumatology. Guide for physicians*; 3rd edition, revised and enlarged. Moscow: E-noto; 2021 (In Russ.)].
5. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):580–592. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136
6. Molnar V, Matišić V, Kodvanj I, Bjelica R, Jeleč Ž, Hudetz D, et al. Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9208. doi: 10.3390/ijms22179208
7. Aigner T, McKenna L, Zien A, Fan Z, Gebhard PM, Zimmer R. Gene expression profiling of serum- and interleukin-1 beta-stimulated primary human adult articular chondrocytes – a molecular analysis based on chondrocytes isolated from one donor. *Cytokine*. 2005;31(3):227–240. doi: 10.1016/j.cyt.2005.04.009
8. Henrotin YE, De Groote DD, Labasse AH, Gaspar SE, Zheng SX, Geenen VG, et al. Effects of exogenous IL-1 beta, TNF alpha, IL-6, IL-8 and LIF on cytokine production by human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 1996;4(3):163–173. doi: 10.1016/s1063-4584(96)80012-4
9. Haywood L, McWilliams DF, Pearson CI, Gill SE, Ganesan A, Wilson D, et al. Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2173–2177. doi: 10.1002/art.11094
10. Fay J, Varoga D, Wruck CJ, Kurz B, Goldring MB, Pufe T. Reactive oxygen species induce expression of vascular endothelial growth factor in chondrocytes and human articular cartilage explants. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R189. doi: 10.1186/ar2102
11. Jansen H, Meffert RH, Birkenfeld F, Petersen W, Pufe T. Detection of vascular endothelial growth factor (VEGF) in moderate osteoarthritis in a rabbit model. *Ann Anat*. 2012;194(5):452–456. doi: 10.1016/j.aanat.2012.01.006
12. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C. Capillaroscopy and rheumatic diseases: State of the art. *Z Rheumatol*. 2006;65(4):290–296. doi: 10.1007/s00393-006-0071-2
13. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000;27(1):155–160.
14. Anyfanti P, Angeloudi E, Dara A, Arvanitaki A, Bekiari E, Kitas GD, et al. Nailfold videocapillaroscopy for the evaluation of peripheral microangiopathy in rheumatoid arthritis. *Life (Basel)*. 2022;12(8):1167. doi: 10.3390/life12081167
15. Пенин ИН, Маслянский АЛ, Конради АО, Мазуров ВИ. Возможности капилляроскопии ногтевого ложа в дифференциальной диагностике иммуновоспалительных и ревматологических заболеваний. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2020;12(3):21–26. [Penin IN, Maslyanskiy AL, Konradi AO, Mazurov VI. Possibilities of nailfold capillaroscopy in the differential diagnosis of immuno-inflammatory and rheumatological diseases. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(3):21–26 (In Russ.)]. doi: 10.17816/mechnikov43996
16. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlma JW, et al.; ESCISIT. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: Report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):8–17. doi: 10.1136/ard.2007.084772
17. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Лила АМ. Остеоартрит суставов кистей: распространенность, факторы риска, фенотипы, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2022;16(6):98–105. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Lila AM. Osteoarthritis of hand joints: Prevalence, risk factors, phenotypes, diagnosis, treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):98–105 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-98-105
18. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Обновленные рекомендации по ведению пациентов с остеоартритом суставов кистей. *РМЖ*. 2020;28(7):2–8. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Updated recommendations for the patient management with hand osteoarthritis. *RMJ*. 2020;28(7):2–8 (In Russ.)].
19. Buse E, Dumitriu B, Olariu L, Ene D, Bojinca M, Papacoea T. Cellular and molecular activity of a standardized small sea fish extract in an experimental model of primary human cartilage cells. *Roman J Rheumatol*. 2018; 27(1):23–31 doi:10.37897/RJR.2018.1.4

Трофимова А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5926-7912>

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

Шохин А.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5440-237X>

Трофимов Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3236-4485>