

Мультиморбидность и плеiotропные эффекты базисных препаратов, применяемых для лечения остеоартрита

Л.И. Алексеева^{1,2}, Т.А. Раскина³, Е.А. Таскина¹, А.М. Лила^{1,2}, Е.Л. Насонов¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1
³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, 650056, Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Данный обзор систематизирует современные данные о взаимосвязи остеоартрита (ОА) и коморбидных состояний, демонстрируя их взаимное негативное влияние. Особое внимание уделено базисным препаратам, в частности кристаллическому глюкозамину — сульфату, который обладает позитивными плеiotропными эффектами и оказывает влияние не только на ОА, но и на сопутствующие заболевания. Продемонстрирован его потенциал в улучшении кардиометаболического статуса, микробиоты кишечника; снижении рисков нарушений углеводного обмена, подагры, деменции и смертности.

Ключевые слова: мультиморбидность, остеоартрит, плеiotропные эффекты, SYSADOA, глюкозамин
Для цитирования: Алексеева ЛИ, Раскина ТА, Таскина ЕА, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Мультиморбидность и плеiotропные эффекты базисных препаратов, применяемых для лечения остеоартрита. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(4):331–337.

MULTIMORBIDITY AND PLEIOTROPIC EFFECTS OF BASIC DRUGS USED FOR THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

Liudmila I. Alekseeva^{1,2}, Tatiana A. Raskina³, Elena A. Taskina¹, Aleksander M. Lila^{1,2}, Evgeny L. Nasonov¹

This review systematizes current data on the relationship between osteoarthritis (OA) and comorbid conditions, demonstrating their mutual negative influence. Particular attention is paid to basic drugs, in particular crystalline glucosamine sulfate, which have positive pleiotropic effects and affect not only OA, but also comorbidities. Its potential is demonstrated in improving cardiometabolic status, intestinal microbiota; reducing the risks of carbohydrate metabolism disorders, gout, dementia and mortality.

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

For citation: Alekseeva LI, Raskina TA, Taskina EA, Lila AM, Nasonov EL. Multimorbidity and pleiotropic effects of basic drugs used for the treatment of osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(4):331–337 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2025-331-337

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Russian 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
³Kemerovo State Medical Academy 650056, Russian Federation, Kemerovo, Voroshilova str., 22A

Контакты: Алексеева Людмила Ивановна, dr.alekseeva@gmail.com
Contacts: Liudmila Alekseeva, dr.alekseeva@gmail.com

Поступила 03.06.2025
Принята 17.06.2025

Остеоартрит (ОА) — одна из основных проблем здравоохранения во всех странах, что обусловлено прежде всего его постоянно возрастающей распространенностью. По разным оценкам, ОА страдает приблизительно 10–16% населения планеты, при этом число заболевших ОА в мире с 1990 по 2019 г. выросло на 48% [1]. За этот же период количество лет, прожитых с инвалидностью вследствие ОА, увеличилось на 114,5% [2]. Ежегодно в Российской Федерации диагноз ОА впервые устанавливается более чем 600 тыс. пациентов [3]. Результаты эпидемиологического исследования, проведенного сотрудниками ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, показали, что ОА коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13% населения России старше 18 лет [4]. По прогнозам Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology), к 2050 г. ОА будут страдать 17,37 млн человек в возрасте 45–64 лет и 29,39 млн человек в возрасте 65 лет и старше. Более того, недавно были опубликованы результаты исследования E. Kovari и соавт. [5], указывающие на ассоциацию ОА с увеличением риска смертности. В 2018 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США

(FDA, Food and Drug Administration) признало ОА серьезным заболеванием, при котором необходимо наблюдение за больными и начало лечения уже на ранних стадиях его развития.

ОА — заболевание с высокой коморбидностью. Так, в метаанализе 2020 г., в который было включено 42 исследования из 16 стран (средний возраст участников варьировал от 51 до 76 лет), было продемонстрировано, что общая распространенность любых сопутствующих заболеваний у пациентов с ОА составила 67% (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 57–74) по сравнению с 56% (95% ДИ: 44–68) у лиц без ОА, то есть при ОА вероятность наличия какой-либо сопутствующей патологии в 1,2 раза выше, чем при отсутствии ОА, а вероятность наличия трех и более сопутствующих заболеваний при ОА в 2,5 раза выше, чем у лиц без ОА. Результаты данного систематического обзора свидетельствуют о том, что среди нозологических форм при ОА наиболее часто встречаются артериальная гипертензия (АГ), депрессия, язвенная болезнь, острое нарушение мозгового кровообращения [6].

Коморбидность при ОА сокращает продолжительность жизни. Так, при наличии боли, индексе коморбидности Чарльстона 6,4 и среднем числе нозологий 7,3 средняя

продолжительность жизни составляет 72,3 года, в то время как при отсутствии болей в суставах, индексе коморбидности 4,9 и среднем числе нозологий 5,2 этот показатель увеличивается до 78,5 года [7].

По данным международного метаанализа 2021 г., в который были включены 10 723 участника из шести когорт четырех стран, показано, что участники с симптоматическим ОА имели на 35–37% больший риск летального исхода: относительный риск (ОР) – 1,35 (95% ДИ: 1,12–1,63) для участников с болью, обусловленной ОА, и ОР=1,37 (95% ДИ: 1,22–1,54) для участников с рентгенологическим ОА в сочетании с болью) [8].

В исследовании, выполненном на английской когорте больных ОА коленного и тазобедренного суставов (1163 больных в возрасте старше 35 лет – 503 мужчины и 660 женщин), были проанализированы все причины смертности в течение 14-летнего периода наблюдения. Показано, что смертность в когорте больных ОА была выше, чем в общей популяции (ОР=1,55; 95% ДИ: 1,41–1,70). Основными причинами смерти явились сердечно-сосудистая патология и деменция. Смертность увеличивалась с возрастом и была выше среди больных мужского пола. Установлено, что повышенный риск смерти имели больные, сообщившие о таких сопутствующих заболеваниях, как сахарный диабет (СД), заболевания органов дыхания и пищеварения, наличие инвалидности [9].

В метаанализе 15 когортных исследований (табл. 1) продемонстрирован высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при ОА [10]. Основным патогенетическим объяснением взаимосвязи ССЗ и ОА является наличие системного медленно прогрессирующего воспаления, имеющего особое значение у пациентов старших возрастных групп. Принципиальное клиническое значение в оси «ОА – ССЗ» имеет боль. Наличие боли опосредует симпатoadrenalовые реакции, которые и лежат в основе дестабилизации коморбидной патологии.

В исследовании М.М. Rahman и соавт. [11] у больных ОА независимо от пола отмечался повышенный риск развития стенокардии (ОР=1,7; 95% ДИ: 1,43–2,17 и ОР=1,84; 95% ДИ: 1,59–2,14 для мужчин и женщин соответственно)

и хронической сердечной недостаточности (ОР=1,50; 95% ДИ: 1,3–1,97 и ОР=1,81; 95% ДИ: 1,49–2,21 для мужчин и женщин соответственно). Частота ишемического инсульта в когорте больных ОА была в 1,5 раза выше, чем в группах сравнения (1,93 против 1,26 на 100 человеко-лет), скорректированный ОР=1,34 (95% ДИ: 1,09–1,66).

В метаанализе исследований, результаты которых были опубликованы ранее 2019 г. (табл. 1), продемонстрировано, что у пациентов с ОА наблюдалась высокая частота факторов риска ССЗ, таких как гипергликемия, повышение уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, а также индекс массы тела выше рекомендованного Всемирной организацией здравоохранения [12]. В более поздних систематических обзорах показано, что ОА тазобедренного и коленного суставов увеличивает риск субклинического атеросклероза (ОР=1,15; 95% ДИ: 1,01–1,31), ССЗ (ОР=1,13; 95% ДИ: 1,05–1,22) [13] и АГ (ОР=1,701; 95% ДИ: 1,411–2,052) [13].

В 2015 г. К.В. King и соавт. [15] опубликовали литературный обзор, в котором оценивалась взаимосвязь между ОА и СД. В анализ были включены научные исследования, проведенные у больных ОА, а также на моделях ОА у животных и на клеточных культурах в период с 1962 по 2014 г. Результаты анализа показали, что хроническая гипергликемия может усугублять течение ОА и ускорять катаболизм суставного хряща. В этом же году появились данные о распространенности ОА среди пациентов с СД (табл. 1). Авторы предположили, что избыток глюкозы в крови и инсулинорезистентность негативно влияют на метаболизм костной ткани, провоцируя развитие остеофитов и склероз субхондральной кости [16].

Взаимодействие между коморбидными состояниями не всегда бывает очевидным. Например, ожирение, особенно лептин-зависимое, АГ, СД, ишемическая болезнь сердца, травма сустава – общеизвестные сопутствующие состояния для ОА. В то же время депрессия, суицидальное поведение, синдром сухого глаза, деструкция стекловидного тела, рак легких или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) были охарактеризованы как значимые коморбидные ОА заболевания относительно недавно.

Таблица 1. Распространенность сопутствующих заболеваний при остеоартрите

Авторы, год	Объем исследования	Распространенность сопутствующих заболеваний у лиц с ОА	Номер источника
Wang H. et al., 2016	Метаанализ, 15 исследований; n=358 944, в том числе 80 911 пациентов с ОА и 29 213 пациента с ССЗ	Продемонстрировано, что риск ССЗ у пациентов с ОА выше на 24% (ОР=1,24; 95% ДИ: 1,12–1,37)	10
Rahman M.M. et al., 2013	Популяционное исследование; n=40,817; средний возраст 66 лет; 71% – женщины	Показано, что вероятность возникновения ССЗ среди лиц с ОА на 45% выше, чем у лиц того же возраста, не имеющих ОА	11
Mathieu S. et al., 2019	Метаанализ; 24 501 311 пациентов с ОА; 116 124 120 человек – контрольная группа	Выявлено 227 случаев инфаркта миокарда у 3550 пациентов с ОА (частота возникновения – 7,5%; 95% ДИ: 3,0–13,8%) и 616 случаев инфаркта миокарда у 12 444 лиц контрольной группы (частота возникновения – 6,0%; 95% ДИ: 2,8–10,3%). Метаанализ трех продольных исследований выявил значительно повышенный риск инфаркта миокарда (ОР=1,22; 95% ДИ: 1,02–1,45) и инсульта (ОР=1,43; 95% ДИ: 1,38–1,48) у пациентов с ОА.	12
Louati K. et al., 2015	Метаанализ 49 исследований; 32 137 пациентов с СД	Распространенность ОА среди пациентов с СД составила 29,5±1,2%. Наиболее значимая связь выявлена между СД и ОА коленных суставов (ОР=1,64; 95% ДИ: 1,17–2,29) и суставов кистей (ОР=1,31; 95% ДИ: 1,07–1,61)	16
Huang S.W. et al., 2015	Когортное исследование; 35 149 пациентов с ОА; 70 298 человек – контрольная группа	Частота развития деменции среди больных ОА статистически значимо выше: 21,7 против 14,7 на 10 000 человеко-лет в группе без ОА; ОР=1,32 (95% ДИ: 1,17–1,50)	18

Примечание: ОА – остеоартрит; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОР – относительный риск; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; СД – сахарный диабет

Так, в 2017 г. были опубликованы результаты изучения коморбидных состояний у больных ХОБЛ (52 643 больных в возрасте 40–89 лет). У 92% больных ХОБЛ было выявлено по крайней мере одно из 11 коморбидных состояний. Наиболее часто встречались патология коронарных сосудов (47,8%), ОА (43,8%) и СД 2-го типа (40,9%) [17].

ОА ассоциирован с высоким риском развития депрессивных состояний и деменции (табл. 1). Так, в исследовании, выполненном на Тайваньской популяции, ОР развития деменции в когорте с ОА составил 1,32 (95% ДИ: 1,17–1,50) [18]. По данным клиники Мауо, среди 24 оцененных хронических состояний наибольший вклад в развитие депрессии наблюдался в отношении СД у лиц в возрасте менее 60 лет и ревматоидного артрита/ОА у лиц старше 60 лет. Авторы предполагают, что основной механизм развития депрессии у больных ОА связан с хронической болью, высокой частотой инвалидизации и хроническим воспалением [19].

Исследования последних лет указывают на значительную регуляторную роль микробиоты кишечника (МБК) в нейроэндокринных и иммунологических функциях, тем самым демонстрируя ее участие во многих патологических процессах [20]. Недавние исследования подтверждают участие МБК в гомеостазе костей и, таким образом, в инициации и прогрессировании ОА. Во многих работах были продемонстрированы мышинные модели дегенеративного заболевания суставов, вызванного диетой с высоким содержанием жиров, механической перегрузкой, хирургическим вмешательством и даже редактированием генов с целью повышения восприимчивости потомства к ОА [21]. Во всех случаях МБК, по-видимому, способствовала прогрессированию ОА.

У пациентов с ОА наблюдается значительный дисбиоз МБК, что свидетельствует о патогенном сдвиге микробного состава, связанном с ОА [22–24]. Это подтверждает концепцию о том, что при биологическом стрессе микробы в желудочно-кишечном тракте могут быть выведены из равновесия, способствуя возникновению патологических изменений, которые приводят к проявлению различных расстройств, особенно ОА. Так, в Роттердамском исследовании III (включено 1444 пациента с ОА тазобедренного и/или коленного сустава) была обнаружена прочная связь между повышенными показателями WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) и обилием бактерий *Streptococcus* с провоспалительным профилем [25]. S. Coulson и соавт. [26] сравнили применение 3000 мг/день зеленых мидий (GLM, green lipped mussle) и 3000 мг/день глюкозамина (ГА) у пациентов с ОА в течение 12 недель и оценили терапевтическую эффективность в отношении МБК. В группе GLM наблюдалось увеличение численности *Bifidobacterium* и уменьшение количества *Enterococcus* и дрожжей, тогда как в группе ГА наблюдалось уменьшение числа *Bacteroides* и увеличение содержания дрожжей и колиформ, в первую очередь *Escherichia coli*. Количество *Clostridia* было уменьшено в обеих группах, что является мощным иммуномодулятором, который уменьшает воспаление, улучшает показатели WOMAC и уменьшает симптомы ОА.

Консенсус относительно механизмов участия МБК в генезе и течении воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата не установлен. Гипотезы, объясняющие связь дисбактериоза кишечника и развития ОА, многочисленны. Обсуждается роль слабо-выраженного воспаления кишечника [27, 28], повышенного

уровня микробного липополисахарида [29], метаболической эндотоксемии [30, 31], метаболического воспаления, опосредованного макрофагами, присутствующими в различных местах, таких как печень, мышцы, висцеральный жир, поджелудочная железа, толстая кишка и даже мозг [32, 33], и метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, дислипидемия, АГ, резистентность к инсулину ± непереносимость глюкозы, провоспалительные и протромботические состояния) [34, 35]. Наличие воспалительных продуктов и микробных генетических продуктов в суставе указывает на временную связь между МБК и артритом [36].

Учитывая бремя ОА и необходимость определения профилактических и терапевтических вмешательств, Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, ОА и заболеваний опорно-двигательного аппарата (ESCEO, European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) была создана рабочая группа для рассмотрения потенциального вклада МБК в развитие ОА, по результатам работы которой выделены три основных аспекта: во-первых, МБК взаимодействует со многими общепризнанными факторами риска ОА; во-вторых, некоторые наблюдательные или интервенционные исследования подтверждают вклад МБК в генез ОА; в-третьих, взаимодействия между лекарствами и МБК необходимо учитывать при лечении ОА.

ОА — мультиморбидное заболевание, поэтому при разработке тактики ведения таких пациентов нужно оценивать как сопутствующие заболевания, так и лекарственные средства, назначаемые для их лечения. Наличие у пациента с ОА нескольких болезней поднимает вопрос о полипрагмазии и необходимости учитывать не только возможные нежелательные явления тех или иных препаратов, но и их негативное взаимодействие. В 2020 г. на конгрессе ESCEO были приведены данные о том, что при СД 2-го типа существует 133 потенциальных серьезных взаимодействия лекарственных средств, а при депрессии — 89. Это тем более важно у пожилых больных ОА, у которых часто встречаются обе эти нозологии [37].

Во всех имеющихся клинических рекомендациях на первом месте стоят нефармакологические методы, адаптированные к потребностям и предпочтениям пациента. Назначение базисной медикаментозной терапии сразу после установления диагноза ОА вызывает разногласия, в основе которых лежат многие причины, такие как высокая мультиморбидность, высокая гетерогенность ОА и, как следствие, высокая гетерогенность популяции больных, включенных в метаанализы, что может влиять на эффективность проводимого лечения, неоднородность симптоматических средств замедленного действия (SYSADOA, Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis).

Среди препаратов SYSADOA наибольшая доказательная база имеется для ГА и хондроитина. ГА — аминоксахарид, который входит в состав некоторых тканей, включая хрящ, и присутствует в структуре гликозаминогликана (ГАГ), гепарансульфата и гиалуронана. Биодоступность ГА при приеме внутрь составляет 25%. При приеме ГА сульфата (ГС) в терапевтических дозах он поступает как в плазму, так и в синовиальную жидкость, при этом его концентрация в синовиальной жидкости составляет 3,22–18,1 мкмоль/дл, период полувыведения ГА — около 15 ч.

Структурно-модифицирующее действие ГА состоит в активации анаболических процессов в хондроцитах,

ХРЯЩ	СИНОВИЯ	СУБХОНДРАЛЬНАЯ КОСТЬ
<p>Противовоспалительное действие Снижение активности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • фосфолипазы А2 • индуцибельной NO-синтазы • ЦОГ-2 • ПГЕ2-синтазы • NF-κB <p>Антикатаболическое и анаболическое действие Снижение активности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • матричных металлопротеиназ • агреканы-5 <p>Активация:</p> <ul style="list-style-type: none"> • синтез гликозаминогликанов 	<p>Противовоспалительное действие Снижение активности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ФНО-α, ИЛ-1 • NO • ПГЕ2 <p>Антикатаболическое действие Повышение активности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гиалуронсинтазы • продукции гиалуроновой кислоты • продукции глюкозаминогликанов <p>Угнетение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • сигнальных путей митоген-активируемой протеинкиназы <p>Антиангиогенное действие Активация:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тромбоспондина 	<p>Антирезорбтивное действие Снижение активности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RANKL <p>Повышение активности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • олеопротегерина

Рис. 1. Множественность эффектов глюкозамина: NO – оксид азота; ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2; ПГЕ2 – простагландин E2; NF-κB – ядерный фактор «каппа-би» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ИЛ – интерлейкин; RANKL – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

так как ГА является предшественником ГАГ в реакциях синтеза компонентов внеклеточного матрикса (рис. 1). Симптом-модифицирующее действие ГА связано с его способностью уменьшать ядерную транслокацию транскрипционного фактора NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) за счет разных механизмов, в частности за счет ацетилирования белка-ингибитора NF-κB (рис. 1).

В классических экспериментальных моделях ГА стимулировал продукцию ГАГ и протеогликанов, ингибировал индуцированную интерлейкином (ИЛ) 1 активность агрекиназы в хондроцитах, замедляя деградацию агрекана. Описаны новые механизмы противовоспалительного действия ГА: подавление продукции ИЛ-1β, индуцированной циклооксигеназой (ЦОГ) 2 и ИЛ-6, без влияния на ЦОГ-1. Уменьшение повреждения хряща (структурно-модифицирующее действие препарата) было выявлено в эксперименте на животных.

Эффективность ГА при ОА показана во многих клинических исследованиях и обзорах. По данным Кокрановского обзора 2005 г. [38], включающего 20 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), терапия ГС приводила к статистически значимому уменьшению интенсивности боли в суставах и улучшению функции по индексам Лекена и WOMAC по сравнению с плацебо. В метаанализе P. Eriksen и соавт. [39] еще раз подтверждена эффективность ГА. В 2018 г. Journal of the American Medical Association опубликовал большой систематический обзор (47 РКИ; n=22 037), также показавший, что ГС и хондроитин сульфат (ХС) обладают структурно-модифицирующим действием [40]. Сетевой метаанализ, в котором оценивалась эффективность препаратов, чаще всего назначаемых для лечения ОА коленного сустава (79 РКИ высокого качества; n=15 609), продемонстрировал, что ГА и ХС, имевшие статус лекарственных препаратов, витамин D, внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты и комбинация гиалуроновой кислоты с триамцинолоном статистически значимо уменьшали боль и улучшали функцию суставов. Дополнительный анализ данных выявил, что кристаллический ГА и ХС замедляли сужение суставной щели при ОА коленных суставов: средняя разница сужения соста-

вила 0,27 мм (95% ДИ: 0,09–0,46) для ГС и 0,13 мм (95% ДИ: 0,01–0,25) для ХС по сравнению с плацебо [41].

В условиях multimorbidity и связанной с ней полипрагмазии, столь характерных для ОА, чрезвычайный интерес представляют возможные плейотропные эффекты препаратов из группы SYSADOA [42]. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что ГА может играть определенную роль в профилактике ССЗ [43] и снижении смертности [44]. В исследовании на животных показано, что ГА увеличивает продолжительность жизни за счет имитации низкоуглеводной диеты [45], а исследования на людях последовательно демонстрируют защитный эффект низкоуглеводной диеты на развитие ССЗ [46]. В других исследованиях на животных установлено, что противовоспалительные свойства ГА могут играть профилактическую роль в развитии атеросклероза [47].

В проспективном когортном исследовании была изучена связь между привычным употреблением добавок ГА и риском развития сердечно-сосудистых событий (смерть от ССЗ, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт) почти у полумиллиона взрослых в Британском биобанке. Было проанализировано потенциальное изменение эффекта под влиянием других известных факторов риска ССЗ. В этом крупном проспективном исследовании обычное употребление ГА было связано со снижением риска общих сердечно-сосудистых событий на 15% и отдельных сердечно-сосудистых событий на 9–22% (смерть от ССЗ, ИБС и инсульт). Такие ассоциации не зависели от традиционных факторов риска, включая пол, возраст, доход, индекс массы тела, физическую активность, здоровое питание, употребление алкоголя, статус курения, СД, гипертонию, высокий уровень холестерина, артрит, употребление наркотиков и различных пищевых добавок [48].

В нескольких исследованиях *in vitro* сообщалось, что ГА изменяет метаболизм глюкозы и индуцирует резистентность к инсулину, однако эти результаты не были подтверждены в исследованиях на людях, в то время как долгосрочное клиническое исследование (3 года) с участием 212 пациентов показало, что в группе применявших ГА наблюдалось незначительное снижение уровня глюкозы [49]. Предыдущие исследования демонстрируют, что ГА может

влиять на состояние воспаления [50, 51], которое также было связано с метаболизмом глюкозы, резистентностью к инсулину и риском развития СД 2-го типа [52].

В проспективном исследовании, проведенном Н. Ма и соавт. [53], были проанализированы 404 508 участников из Британского биобанка, которые не страдали диабетом на исходном этапе и заполнили анкету об использовании добавок. За 8,1 года наблюдения было задокументировано 7 228 случаев СД 2-го типа. Употребление ГА было связано со значительно более низким риском данного заболевания (ОР=0,83; 95% ДИ: 0,78–0,89) после корректировки на возраст, пол, индекс массы тела, расу, факторы образа жизни, историю заболеваний и использование других добавок. У участников с более высоким исходным уровнем С-реактивного белка в крови эта обратная связь была более выражена, чем при более низком уровне этого маркера воспаления ($p=0,02$). Оценка генетического риска СД 2-го типа не изменила эту связь ($p=0,99$). Авторы приходят к выводу, что обычное употребление ГА было связано со снижением риска развития СД 2-го типа на 17%. Эта связь не зависела от традиционных факторов риска СД 2-го типа, социально-экономических факторов и использования других добавок.

В исследовании М. Ли и соавт. [54] было проанализировано влияние ГА на риск развития подагры. На исходном этапе 53 433 (22,1%) женщины и 30 685 (15,8%) мужчин сообщили о постоянном употреблении ГА. За средний период наблюдения 12,1 года у 1 718 (0,7%) женщин и 5 685 (2,9%) мужчин развилась подагра. После многофакторной корректировки на основные факторы риска применение ГА было связано со значительно более низким риском обострения подагры у женщин (ОР=0,81; 95% ДИ: 0,71–0,92), но не у мужчин (ОР=1,05; 95% ДИ: 0,97–1,13) по сравнению с отказом от употребления ($p<0,001$). Показатели генетического риска подагры существенно не изменили связь между употреблением ГА и риском обострения подагры как у мужчин ($p=0,548$), так и у женщин ($p=0,183$). Авторы приходят к выводам, что регулярное употребление ГА было связано с более низким риском развития подагры у женщин, но не у мужчин.

В когортное исследование, проведенное G. Li и соавт. [55], в период с 2006 по 2010 г. были включены 439 393 участника (средний возраст 56 лет; 53% женщин), которые наблюдались до 2020 г. О регулярном приеме ГА в начале исследования сообщили 82 603 (18,80%) из них. За время наблюдения был задокументирован 1 971 (0,45%) случай рака легких. Употребление ГА было статистически значимо связано со снижением риска его развития (ОР=0,84; 95% ДИ: 0,75–0,92; $p<0,001$) и смертности от этого заболевания (ОР=0,88; 95% ДИ: 0,81–0,96; $p=0,002$) в полностью скорректированных моделях. Более сильная связь между употреблением ГА и снижением риска развития рака легких наблюдалась у участников с семейным анамнезом этого заболевания по сравнению с участниками, которые не имели таких родственников. Авторы, основываясь на данных этого общенационального проспективного когортного исследования, делают выводы о том, что регулярное употребление ГА было в значительной степени связано со снижением риска развития рака легких и смертности от него.

В когортном рандомизированном исследовании, проведенном J. Zheng и соавт. [56], за период наблюдения в течение 8,9 года было зарегистрировано 2 458 случаев деменции от всех причин, 924 случая болезни Альцгеймера (БА) и 491 случай сосудистой деменции. При многофак-

торном анализе ОР развития деменции от всех причин, БА и сосудистой деменции у пациентов, принимавших ГА, составил 0,84 (95% ДИ: 0,75–0,93), 0,83 (95% ДИ: 0,71–0,98) и 0,74 (95% ДИ: 0,58–0,95) соответственно. Обратная связь между употреблением ГА и БА оказалась сильнее среди участников в возрасте старше 60 лет ($p=0,04$). Авторы считают, что результаты этой крупномасштабной работы свидетельствуют о потенциальных причинно-следственных связях между употреблением ГА и более низким риском развития деменции.

В популяционное проспективное когортное исследование, в котором оценивали смертность от всех причин и смертность от ССЗ, рака, заболеваний органов дыхания и пищеварения, были включены 495 077 женщин и мужчин (средний возраст 56,6±8,1 года) из исследования Британского биобанка. Участники были набраны с 2006 по 2010 г. и находились под наблюдением до 2018 г. На исходном этапе 19,1% участников сообщили о регулярном употреблении добавок с ГА. За период наблюдения в среднем 8,9 года было зарегистрировано 19 882 случая смерти от всех причин, включая 3 802 случая смерти от ССЗ, 8 090 – от рака, 3 380 – от респираторных заболеваний, 1 061 – от заболеваний пищеварительной системы. В многофакторных скорректированных анализах ОР смертельных случаев, связанных с употреблением ГА, составил 0,85 (95% ДИ: 0,82–0,89) для смертности от всех причин; 0,82 (95% ДИ: 0,74–0,90) – для смертности от ССЗ; 0,94 (95% ДИ: 0,88–0,99) – для смертности от рака; 0,73 (95% ДИ: 0,66–0,81) – для смертности от респираторных заболеваний; 0,74 (95% ДИ: 0,62–0,90) – для смертности от болезней органов пищеварения. Обратная связь употребления ГА со смертностью от всех причин, по-видимому, была несколько сильнее среди курильщиков, которые курят в настоящее время, чем среди тех, кто не курит в настоящее время ($p=0,00080$). Таким образом, регулярный прием ГА был связан с более низкой смертностью от всех причин, включая рак, ССЗ, респираторные и пищеварительные заболевания [57].

В 2023 г. принята Резолюция международного мультидисциплинарного совета экспертов «Мультиморбидность при ОА и плейотропные эффекты симптоматических средств замедленного действия». В Резолюции подчеркивается, что лечение больного ОА в реальной клинической практике должно быть основано на индивидуальной оценке состояния здоровья с учетом коморбидных заболеваний, а имеющиеся данные о внесуставных эффектах SYSADOA важно учитывать при индивидуализированном лечении пациентов с различными коморбидными состояниями. Учитывая данные исследований, приведенных в статье, можно сделать вывод о важности раннего назначения и регулярного приема препаратов из группы SYSADOA, особенно у пациентов с коморбидными состояниями.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

- Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: A Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10264):1711-1712. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
- Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9-21. [Alexeeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
- Галушко ЕА, Большакова ТЮ, Виноградова ИБ, Иванова ОН, Лесняк ОМ, Меньшикова ЛВ, и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(1):11-17. [Galushko EA, Bolshakova TY, Vinogradova IB, Ivanova ON, Lesnyak OM, Menshikova LV, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):11-17 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-136
- Kovari E, Kaposi A, Bekes G, Kiss Z, Kurucz R, Mandl P, et al. Comorbidity clusters in generalized osteoarthritis among female patients: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(2):183-191. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.001
- 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*. 2020;72(7):991-1000. doi: 10.1002/acr.24008
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
- Leyland KM, Gates LS, Sanchez-Santos MT, Nevitt MC, Felson D, Jones G, et al.; PCCOA Steering Committee. Knee osteoarthritis and time-to all-cause mortality in six community-based cohorts: An international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(3):529-545. doi: 10.1007/s40520-020-01762-2
- Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Jüni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: Population based cohort study. *BMJ*. 2011;342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165
- Wang H, Bai J, He B, Hu X, Liu D. Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2016;6:39672. doi: 10.1038/srep39672
- Rahman MM, Kopec JA, Cibere J, Goldsmith CH, Anis AH. The relationship between osteoarthritis and cardiovascular disease in a population health survey: A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3(5):e002624. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002624
- Mathieu S, Couderc M, Tournadre A, Soubrier M. Cardiovascular profile in osteoarthritis: A meta-analysis of cardiovascular events and risk factors. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):679-684. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.06.013
- Macêdo MB, Santos VMOS, Pereira RMR, Fuller R. Association between osteoarthritis and atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2022;161:111734. doi: 10.1016/j.exger.2022.111734
- Xie Y, Zhou W, Zhong Z, Zhao Z, Yu H, Huang Y, et al. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperglycemia were positively associated with knee osteoarthritis, while dyslipidemia showed no association with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(2):711-724. doi: 10.1007/s10067-020-05216-y
- King KB, Rosenthal AK. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: Update on clinical evidence and molecular mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(6):841-850. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.031
- Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: Systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000077. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000077
- Schwab P, Dhamane AD, Hopson SD, Moretz C, Annavarapu S, Burslem K, et al. Impact of comorbid conditions in COPD patients on health care resource utilization and costs in a predominantly Medicare population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:735-744. doi: 10.2147/COPD.S112256
- Huang SW, Wang WT, Chou LC, Liao CD, Liou TH, Lin HW. Osteoarthritis increases the risk of dementia: A nationwide cohort study in Taiwan. *Sci Rep*. 2015;5:10145. doi: 10.1038/srep10145
- Ryu E, Chamberlain AM, Pendegraft RS, Petterson TM, Bobo WV, Pathak J. Quantifying the impact of chronic conditions on a diagnosis of major depressive disorder in adults: A cohort study using linked electronic medical records. *BMC Psychiatry*. 2016;16:114. doi: 10.1186/s12888-016-0821-x
- Lazar V, Ditu LM, Pircalabioru GG, Gheorghe I, Curutiu C, Holban AM, et al. Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer. *Front Immunol*. 2018;9:1830. doi: 10.3389/fimmu.2018.01830
- Favazzo LJ, Hendsi H, Villani DA, Soniwala S, Dar QA, Schott EM, et al. The gut microbiome-joint connection: Implications in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(1):92-101. doi: 10.1097/BOR.0000000000000681
- Schott EM, Farnsworth CW, Grier A, Lillis JA, Soniwala S, Dadourian GH, et al. Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity. *JCI Insight*. 2018;3(8):e95997. doi: 10.1172/jci.insight.95997
- Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, Yan Z, Guilak F. Induction of osteoarthritis and metabolic inflammation by a very high-fat diet in mice: Effects of short-term exercise. *Arthritis Rheum*. 2012;64(2):443-453. doi: 10.1002/art.33332
- Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):761-765. doi: 10.1136/ard.2008.106930
- Boer CG, Radjabzadeh D, Uitterlinden AG, Kraaij R, van Meurs JB. The role of the gut microbiome in osteoarthritis and joint pain. *Osteoarthr. Cartil*. 2017;25:S10. doi: 10.1016/j.joca.2017.02.033
- Coulson S, Butt H, Vecchio P, Gramotnev H, Vitetta L. Green-lipped mussel extract (*Perna canaliculus*) and glucosamine sulphate in patients with knee osteoarthritis: Therapeutic efficacy and effects on gastrointestinal microbiota profiles. *Inflammopharmacology*. 2013;21(1):79-90. doi: 10.1007/s10787-012-0146-4
- Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(1):22-30. doi: 10.1016/j.joca.2014.10.002
- Liu Y, Ding W, Wang HL, Dai LL, Zong WH, Wang YZ, et al. Gut microbiota and obesity-associated osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(9):1257-1265. doi: 10.1016/j.joca.2019.05.009
- Wang J, Gu X, Yang J, Wei Y, Zhao Y. Gut microbiota dysbiosis and increased plasma LPS and TMAO levels in patients with preeclampsia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:409. doi: 10.3389/fcimb.2019.00409
- Hao X, Shang X, Liu J, Chi R, Zhang J, Xu T. The gut microbiota in osteoarthritis: Where do we stand and what can we do? *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):42. doi: 10.1186/s13075-021-02427-9
- Boutagy NE, McMillan RP, Frisard MI, Hulver MW. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? *Biochimie*. 2016;124:11-20. doi: 10.1016/j.biochi.2015.06.020

32. Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: A step forward. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):3-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213864
33. Chadha R. Revealed aspect of metabolic osteoarthritis. *J Orthop.* 2016;13(4):347-351. doi: 10.1016/j.jor.2016.06.029
34. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine.* 2013;80(6):568-573. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.007
35. Berenbaum F, Griffin TM, Liu-Bryan R. Review: Metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):9-21. doi: 10.1002/art.39842
36. Turrone S, Pedersini P, Villafañe JH. The human gut microbiome and its relationship with osteoarthritis pain. *Pain Med.* 2021;22(7):1467-1469. doi: 10.1093/pm/pnaa422
37. Алексеева ЛИ, Лила АМ. Базисная терапия остеоартрита: современный взгляд на применение препаратов глюкозамина и хондроитина. *Современная ревматология.* 2021;15(2):112-119. [Alexeeva LI, Lila AM. Osteoarthritis background therapy: Current view on the glucosamine and chondroitin therapy. *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(2):112-119 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-112-119
38. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2005(2):CD002946. doi: 10.1002/14651858.CD002946.pub2
39. Eriksen P, Bartels EM, Altman RD, Bliddal H, Juhl C, Christensen R. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(12):1844-1855. doi: 10.1002/acr.22376
40. Gregori D, Giacobelli G, Minto C, Barbetta B, Gualtieri F, Azzolina D, et al. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018;320(24):2564-2579. doi: 10.1001/jama.2018.19319
41. Beaudart C, Lengelé L, Leclercq V, Geerinck A, Sanchez-Rodriguez D, Bruyère O, et al. Symptomatic efficacy of pharmacological treatments for knee osteoarthritis: A systematic review and a network meta-analysis with a 6-month time horizon. *Drugs.* 2020;80(18):1947-1959. doi: 10.1007/s40265-020-01423-8
42. Филатова ЮС, Ялыцева НВ, Леонтьева ЕА. Плейотропные эффекты терапии остеоартрита. *Медицинский совет.* 2024;18(22):96-104. [Filatova YS, Yaltseva NV, Leontieva EA. Pleiotropic effects of osteoarthritis therapy. *Medical Council.* 2024;(22):96-104 (In Russ.)]. doi: 10.21518/ms2024-53
43. Sibbritt D, Adams J, Lui CW, Broom A, Wardle J. Who uses glucosamine and why? A study of 266,848 Australians aged 45 years and older. *PLoS One.* 2012;7:e41540. doi: 10.1371/journal.pone.0041540
44. Bell GA, Kantor ED, Lampe JW, Shen DD, White E. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol.* 2012;27:593-603. doi: 10.1007/s10654-012-9714-6
45. Weimer S, Priebs J, Kuhlow D, Groth M, Priebe S, Mansfeld J, et al. D-glucosamine supplementation extends life span of nematodes and of ageing mice. *Nat Commun.* 2014;5:3563. doi: 10.1038/ncomms4563
46. Bazzano LA, Hu T, Reynolds K, Yao L, Bunol C, Liu Y, et al. Effects of low-carbohydrate and low-fat diets: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;161(5):309-318. doi: 10.7326/M14-0180
47. Yao D, Xu L, Xu O, Li R, Chen M, Shen H, et al. O-linked β -N-acetylglucosamine modification of A20 enhances the inhibition of NF- κ B (nuclear factor- κ B) activation and elicits vascular protection after acute endoluminal arterial injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(6):1309-1320. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310468
48. Ma H, Li X, Sun D, Zhou T, Ley SH, Gustat J, et al. Association of habitual glucosamine use with risk of cardiovascular disease: Prospective study in UK Biobank. *BMJ.* 2019;365:11628. doi: 10.1136/bmj.11628
49. Patti ME, Virkamäki A, Landaker EJ, Kahn CR, Yki-Järvinen H. Activation of the hexosamine pathway by glucosamine *in vivo* induces insulin resistance of early postreceptor insulin signaling events in skeletal muscle. *Diabetes.* 1999;48(8):1562-1571. doi: 10.2337/diabetes.48.8.1562
50. Yomogida S, Hua J, Sakamoto K, Nagaoka I. Glucosamine suppresses interleukin-8 production and ICAM-1 expression by TNF- α -stimulated human colonic epithelial HT-29 cells. *Int J Mol Med.* 2008;22(2):205-211.
51. Azuma K, Osaki T, Wakuda T, Tsuka T, Imagawa T, Okamoto Y, et al. Suppressive effects of N-acetyl-D-glucosamine on rheumatoid arthritis mouse models. *Inflammation.* 2012;35(4):1462-1465. doi: 10.1007/s10753-012-9459-0
52. Hu FB, Stampfer MJ. Is type 2 diabetes mellitus a vascular condition? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(10):1715-1716. doi: 10.1161/01.ATV.0000094360.38911.71
53. Ma H, Li X, Zhou T, Sun D, Liang Z, Li Y, et al. Glucosamine use, inflammation, and genetic susceptibility, and incidence of type 2 diabetes: A prospective study in UK biobank. *Diabetes Care.* 2020;43(4):719-725. doi: 10.2337/dc19-1836
54. Liu M, Ye Z, Zhang Y, Yang S, Wu Q, Zhou C, et al. Associations of habitual glucosamine supplementation with incident gout: A large population based cohort study. *Biol Sex Differ.* 2022;13(1):52. doi: 10.1186/s13293-022-00461-z
55. Li G, Zhang X, Liu Y, Zhang J, Li L, Huang X, et al. Relationship between glucosamine use and the risk of lung cancer: Data from a nationwide prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2022;59(3):2101399. doi: 10.1183/13993003.01399-2021
56. Zheng J, Ni C, Zhang Y, Huang J, Hukportie DN, Liang B, et al. Association of regular glucosamine use with incident dementia: Evidence from a longitudinal cohort and Mendelian randomization study. *BMC Med.* 2023;21(1):114. doi: 10.1186/s12916-023-02816-8
57. Li ZH, Gao X, Chung VC, Zhong WF, Fu Q, Lv YB, et al. Associations of regular glucosamine use with all-cause and cause-specific mortality: A large prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):829-836. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217176

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

Раскина Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5804-4298>

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

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

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