

Эффективность комплексной терапии с применением инъекционной формы хондроитина сульфата и гиалуроната натрия при остеоартрите коленного сустава

Е.А. Беляева, О.С. Авдеева

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Медицинский институт, Тула, Россия

Резюме

Цель. Проведено исследование эффективности комплексной терапии остеоартрита (ОА) коленного сустава в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 125 пациентов в возрасте от 50 до 70 лет, из них 25 мужчин и 100 женщин, с диагнозом ОА коленного сустава, III рентгенологической стадии по Келлгрэну–Лоуренсу. Средний возраст пациентов составлял $62 \pm 3,21$ года, средняя продолжительность заболевания – $9,4 \pm 2,8$ года. Пациенты рандомизированы на три группы по 35 человек, одна группа (20 человек) была контрольной. Пациенты группы 1 получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) + Инъектран 200 мг внутримышечно (в/м) через день №25. В группе 2 пациенты получали НПВП + Ферматрон 1% 2 мл с интервалом 7 дней внутрисуставно (в/с) №3. В группе 3 – НПВП + Инъектран 200 мг в/м через день №25 + Ферматрон 1% 2 мл с интервалом 7 дней в/с №3. В контрольной группе (20 человек) пациенты получали только НПВП. Оценка симптомов заболевания проводилась при помощи индекса WOMAC до начала терапии, через 8 и 12 нед. лечения. Интенсивность боли при ходьбе оценивалась по визуальной аналоговой шкале.

Результаты. В группах, получавших один из препаратов Инъектран (И; группа 1) или Ферматрон (Ф; группа 2), динамика снижения боли при ходьбе была сопоставимой и составила чуть более 30% в обеих группах, это достоверные значения по сравнению с исходными ($p < 0,01$). В группе 3, где применялись оба препарата Инъектран + Ферматрон (И+Ф), боль при движении уменьшилась более чем на 50% от исходных значений, т.е. совместное применение двух препаратов одновременно позволило улучшить результаты лечения в 1,5 раза. Также исследовалась потребность пациентов в НПВП до и после проведенной терапии. Во всех группах исследования пациенты смогли снизить дозу применяемых НПВП. В контрольной группе 80% пациентов сохранили к 8-й неделе прежнюю дозу НПВП, тогда как в группе 3 (И+Ф) только 5,7%, в группе 2 (Ф) – 17,1%, в группе 1 (И) – 11,5%. Межгрупповые различия достоверны ($p < 0,001$). Число пациентов, полностью отказавшихся от НПВП, было наибольшим в группе 3 (И+Ф; 22,8%), что в 2 раза больше, чем в группе 2 (Ф; 11,4%), и в 4 раза больше, чем в группе 1 (И; 5,7%), различия достоверны ($p < 0,01$).

Заключение. К окончанию терапии снижение суммарного индекса WOMAC в наибольшей степени отмечено в группе 3 (И+Ф) – более чем на 50%, в 1-й (И) и 2-й (Ф) группах – более чем на 40%, в контрольной группе – на 20%. Во всех группах через 12 нед. отмечалась тенденция к сохранению и даже нарастанию эффекта от проведенной терапии.

Ключевые слова: остеоартрит, коленный сустав, хондроитин сульфат, гиалуронат натрия, комплексная терапия.

Для цитирования: Беляева Е.А., Авдеева О.С. Эффективность комплексной терапии с применением инъекционной формы хондроитина сульфата и гиалуроната натрия при остеоартрите коленного сустава. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (5): 96–102. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000213

The effectiveness of complex therapy using the injectable form of chondroitin sulfate and sodium hyaluronate with osteoarthritis of the knee joint

E.A. Belyaeva, O.S. Avdeeva

Tula State University, Medical Institute, Tula, Russia

Aim. The study on the effectiveness of complex therapy for osteoarthritis (OA) of the knee joint was conducted in real clinical practice.

Materials and methods. The survey involved 125 patients aged from 50 to 70 years (25 men and 100 women) with a diagnosis of knee joint OA (the III roentgenologic Kellgren–Lawrence stage). The average age of the patients was 62 ± 3.21 , the average duration of the disease – 9.4 ± 2.8 years. Patients were randomly assigned to three groups of 35 people, the control group had 20 patients. Group 1 patients received non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) + Injectran (Chondroitin sulfate) 200 mg intramuscularly (I.M.) every other day No. 25. In group 2, patients received NSAIDs + Fermatron 1% 2 ml with an interval of 7 days intra-articularly (I.A.) No. 3. In group 3 – NSAIDs + Injectran 200 mg (I.M.) every other day No. 25 + Fermatron 1% 2 ml with an interval of 7 days (I.A.) No. 3. In the control group (20 people), patients received only NSAIDs. Evaluation of the symptoms was carried out using the WOMAC index before the start of the therapy, after 8 and 12 weeks of treatment. The intensity of pain while walking was estimated on a visual analogue scale.

Results. In the groups that received Injectran (I; group 1) or Fermatron (F; group 2), the dynamics of pain while walking reduction was comparable and had slightly more than 30% in both groups, the figures are reliable in comparison with initial data ($p < 0.01$). In group 3, where both Injectran + Fermatron (I+F) were used, the pain while moving decreased by more than 50% in comparison with initial data, i.e. combined use of two medications at the same time allowed to improve the results of treatment by 1.5 times. Patients' need for NSAIDs before and after therapy was also investigated. In all the groups, patients were able to reduce the dose of NSAIDs. In the control group, 80% of patients had the same dose of NSAIDs by the end of the 8th week, whereas in group 3 (I+F) – only 5.7%, in group 2 (F) – 17.1%, in group 1 (I) – 11.5%. Intergroup differences are valid ($p < 0.001$). The number of patients who completely withdraw NSAIDs was the largest in group 3 (I+F; 22.8%), which is 2 times more than in group 2 (F; 11.4%) and 4 times more than in group 1 (I; 5.7%), the differences are valid ($p < 0.01$).

Conclusion. By the end of the therapy, the decline in the WOMAC index was mostly in group 3 (I+F) – more than 50%, in the 1st (I) and 2nd (F) groups – more than 40%, in the control group – 20%. After 12 weeks in all the groups there was a tendency to maintain and even increase the effect of the therapy.

Keywords: osteoarthritis, knee joint, chondroitin sulfate, sodium hyaluronate, complex therapy.

For citation: Belyaeva E.A., Avdeeva O.S. The effectiveness of complex therapy using the injectable form of chondroitin sulfate and sodium hyaluronate with osteoarthritis of the knee joint. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (5): 96–102. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000213

ВАШ – визуальная аналоговая шкала
в/м – внутримышечно
в/с – внутрисуставно
ГК – гиалуроновая кислота
И – инъектран
ИЛ – интерлейкин

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОА – остеоартрит
Ф – ферматрон
ФНО- α – фактор некроза опухоли- α
ХС – хондроитина сульфат

Проблема терапии остеоартрита (ОА) коленного сустава имеет большое социально-экономическое значение в связи с высокой распространенностью этой патологии и прогнозируемым ростом в последующие годы [1, 2]. Поскольку по-прежнему ОА является частой причиной инвалидизации, а результаты его лечения во многих случаях не оправдывают ожидания, поэтому постоянно проводится поиск новых схем лечения, разрабатываются подходы к терапии, с учетом новых знаний об этом заболевании.

В 1911 г. Т. Muller предложил выделить группу заболеваний суставов дегенеративно-дистрофической природы как «arthrosis deformans», где ОА отводилось ведущее место. Положение об ОА как о дистрофически-дегенеративном заболевании суставов полностью сформировалось в середине 1980-х годов, когда было определено, что хондроциты имеют низкую метаболическую активность и поэтому не способны восстановить поврежденный хрящ. Также считалось, что вследствие отсутствия васкуляризации хрящ не может ответить обычной воспалительной реакцией на раздражение [3].

Во второе десятилетие XXI века в связи с развитием молекулярной биологии стало возможным изучение патогенеза ОА на субклеточном уровне, и это прояснило природу заболевания [4–7].

Четко доказано, что ОА не просто болезнь износа (болезнь «wear and tear»), а скорее аномальное ремоделирование суставных тканей, управляемое множеством провоспалительных факторов (доказано участие провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), а также матриксных металлопротеиназ, оксида азота и др.), продуцируемых прежде всего субхондральной костью и синовиальной оболочкой. Патологическое ремоделирование формирует функциональную дисфункцию всех суставных структур с развитием однотипных патобиохимических изменений и клинических проявлений. Местная продукция провоспалительных цитокинов оказывает влияние на инициацию и усугубление других возрастзависимых и метаболических заболеваний. Воспаление рассматривается как основной фактор развития и прогрессирования ОА [4–8].

Можно предполагать, что одновременное воздействие по трем направлениям (подавление воспаления, замедление деструкции – «хондропротекция» – сдвиг баланса в сторону анаболических процессов в хряще и вискозупплементация) позволит добиться не только симптоматического эффекта, но и воздействия на механизмы развития и прогрессирования ОА, что будет обеспечивать более высокую эффективность терапии.

Для разработки этой гипотезы на базе кафедры внутренних болезней медицинского института ТулГУ предпринято исследование эффективности комплексной терапии ОА коленного сустава в реальной клинической практике. В качестве основных лекарственных препаратов использовались хондроитина сульфат (ХС), инъекционная форма 100 мг

в 1 мл, 2 мл, торговое название «Инъектран» и гиалуронат натрия 1% 2 мл в преднаполненном шприце, торговое название «Ферматрон».

Все пациенты также принимали НПВП в режиме «по требованию». Исследование получило название ТРИО (фермаТрон + Инъектран при ОА коленного сустава).

Выбор препаратов обусловлен наличием обширной доказательной базы по применению ХС и гиалуроната натрия при ОА. А также тем фактом, что данные препараты обладают хорошей переносимостью и рекомендованы ведущими международными экспертными организациями для лечения ОА [9–15].

В препарате Инъектран ХС представлен в виде гомогенизированной субстанции (БИОИБЕРИКА С.А.У., Испания) MV 7–13 kDa, получаемой из трахеи телят. Соотношение сульфатных групп в препарате (по данным клинических испытаний): хондроитин-4-сульфат – 53,9%, хондроитин-6-сульфат – 37,2%. Наилучшая абсорбция и биодоступность обеспечивается низкой молекулярной массой. Наилучший эффект препарата – близким к составу хряща человека соотношением ХС-4/ХС-6 (61%:34%). ХС 4-го типа – маркер «молодости» хряща. Современные исследования убедительно доказали, что с возрастом уменьшается содержание в хрящевой ткани ХС 4-го типа и увеличивается содержание ХС 6-го типа. ХС 4-го типа обладает лучшей способностью аккумулировать влагу и имеет лучшие амортизационные свойства [16].

Ферматрон относится к IV поколению препаратов гиалуроновой кислоты, имеет оптимальную молекулярную массу 1,1–2,2 млн Да, примерно соответствующий молекулярной массе нормальной синовиальной жидкости, изготовлен путем бактериальной ферментации. Стерилизация препарата проводится по методу микроембранной фильтрации с сохранением максимальной нативности препарата, стабилизация pH осуществляется фосфатным буферным раствором, идентичным человеческому. Ферматрон в концентрации 1% выбран, с одной стороны, из соображений экономической целесообразности. С другой стороны, мы предположили, что если положительный терапевтический эффект 1% формы выпуска будет обнаружен в ходе исследования, то эффект от более вязких и концентрированных форм гиалуроновой кислоты будет как минимум сопоставимым.

Всего в исследовании приняли участие 125 пациентов в возрасте от 50 до 70 лет, из них 25 мужчин и 100 женщин. Критерии включения в исследование: установленный диагноз первичного ОА коленного сустава, рентгенологическая стадия III по Келлгрену–Лоуренсу, боль не менее 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), потребность в системном приеме НПВП. Критерии исключения: внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты в течение 3 мес, предшествующих исследованию, прием глюкозамина сульфата или ХС за 1,5 мес до исследования,

Сведения об авторах:

Авдеева Ольга Степановна – ассистент каф. внутренних болезней

Контактная информация:

Беляева Елена Александровна – д.м.н., проф. каф. внутренних болезней, тел.: +7(910)942-57-91; e-mail: belyaeva@yandex.ru

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа 1 (И; n=35)	Группа 2 (Ф; n=35)	Группа 3 (И + Ф; n=35)	Контрольная группа (n=20)
Средний возраст, лет	63,0±3,5	61,1±4,8	63,8±4,1	62,2±2,3
Пол, м/ж	8/27	6/29	7/28	4/16
Средняя продолжительность заболевания, лет	9,6±2,1	10,4±1,8	9,8±2,4	10,8±2,3

Таблица 2. Коморбидная патология

Нозология	n (%): n=125, мужчин – 25, женщин – 100
АГ	121 (96,8)
ИБС	121 (96,8)
ХБП (СКФ≥50)	27 (21,6)
СД без инсулинопотребности	43 (34,4)
ЯБ в анамнезе	32 (25,6)
БА, ХОБЛ	13 (10,4)

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЯБ – язвенная болезнь, БА – бронхиальная астма, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

вторичный ОА, оперативные вмешательства на коленном суставе, болезни крови, прием оральных антикоагулянтов и варфарина, онкозаболевания. Средний возраст пациентов составлял 62±3,21 года, средняя продолжительность заболевания 9,4±2,8 года. Соотношение мужчин и женщин в каждой группе было сопоставимо (табл. 1). Пациенты рандомизированы на три группы по 35 человек, одна группа была контрольной.

Пациенты группы 1 (35 человек) получали НПВП + Инъектран (И) 200 мг внутримышечно (в/м) через день №25. Пациенты группы 2 (35 человек) – НПВП + Ферматрон (Ф) 1% 2 мл с интервалом 7 дней внутрисуставно (в/с) №3. В группе 3 пациенты (35 человек) получали НПВП + Инъектран 200 мг в/м через день №25 + Ферматрон 1% 2 мл с интервалом 7 дней в/с №3.

В контрольной группе пациенты (20 человек) получали только НПВП. Эта группа сформировалась из пациентов, которые по разным причинам не могли или не хотели применять другие препараты.

Оценка симптомов заболевания проводилась при помощи индекса WOMAC до начала терапии и через 8 и 12 нед терапии. Интенсивность боли при ходьбе оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Также исследовалась потребность пациентов в НПВП до и после проведенной терапии. Этот критерий мы посчитали важным, так как в реальной клинической практике отмечалась высокая коморбидность, у 89 (71,2%) человек имелось 2 и более заболевания, у большинства пациентов присутствовала сердечно-сосудистая и другая патология, требующая минимизации системного применения НПВП для снижения риска нежелательных реакций (табл. 2).

В исследовании применен факторный протокол 2х2, чтобы оценить роль каждого исследуемого фактора (в нашем случае – лекарственного препарата) по отдельности и в комбинации, а также результаты отсутствия влияния обоих факторов.

Мы сознательно отбирали пациентов с III рентгенологической стадией ОА, чтобы оценить лечебные воздействия у больных с наиболее выраженными симптомами заболевания.

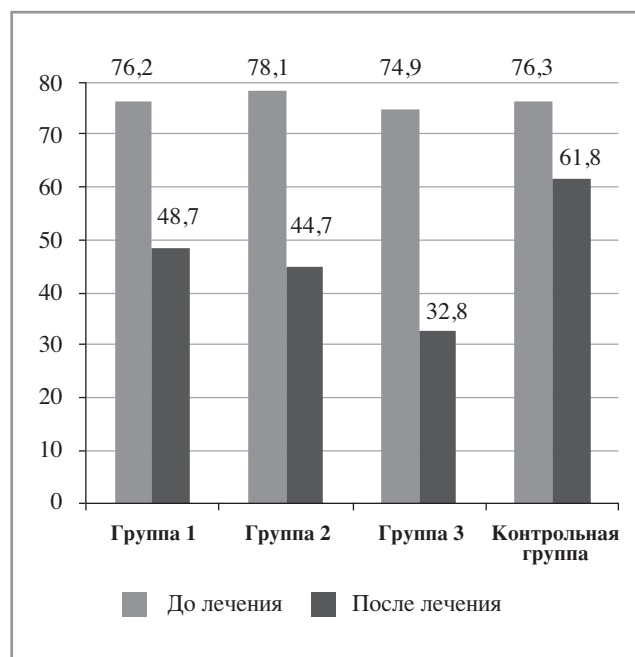


Рис. 1. Динамика боли при ходьбе до лечения и через 8 нед.

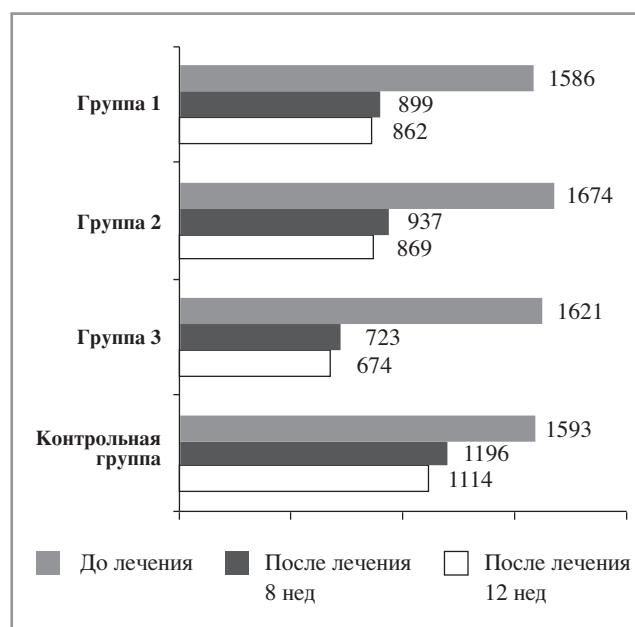


Рис. 2. Значение суммарного индекса WOMAC.

Лечение завершили все пациенты. У 3 пациентов при введении Ферматрона отмечались болевые ощущения в месте инъекции, которые самостоятельно исчезли в течение суток. При применении Инъектрана нежелательных реакций не отмечено.

Таблица 3. Потребность в НПВП через 8 нед после начала лечения [n (%)]

	Группа 1 (И; n=35)	Группа 2 (Ф; n=35)	Группа 3 (И+Ф; n=35)	Контрольная группа (n=20)
Отказались от приема НПВП	2 (5,7)	4 (11,4)	8 (22,8)	
Снизили дозу НПВП на 50% и более	16 (45,7)	16 (45,7)	21 (60)	1 (5)
Снизили дозу НПВП на 25%	13 (37,1)	9 (25,8)	3 (8,5)	3 (15)
Сохранили прежнюю дозу НПВП	4 (11,5)	6 (17,1)	2 (5,7)	16 (80)



Рис. 3. Динамика показателей боли по WOMAC.

Оценка боли при ходьбе по ВАШ до начала терапии и сразу после ее окончания выделена отдельно, поскольку именно эта характеристика очень важна для врача и определяет готовность пациента расширять двигательную активность (рис. 1). Выявлено, что уменьшение боли при ходьбе имело место во всех группах. В группах, получавших один из препаратов И (группа 1) или Ф (группа 2), динамика снижения болевого синдрома была сопоставимой и составила чуть более 30% в обеих группах, это достоверные значения по сравнению с исходными ($p < 0,01$). В группе 3, где применялись оба препарата И+Ф, боль при движении уменьшилась более чем на 50% от исходных значений, т.е. совместное применение двух препаратов одновременно позволило улучшить результаты лечения в 1,5 раза. Межгрупповые различия достоверны ($p < 0,05$). В контрольной группе этот показатель недостоверен.

Во всех группах исследования пациенты смогли снизить дозу применяемых НПВП (табл. 3). В контрольной группе 80% пациентов сохранили к 8-й неделе исследования прежнюю дозу НПВП, тогда как в группе И+Ф только 5,7%, в группе Ф – 17,1%, в группе И – 11,5%. Межгрупповые различия достоверны ($p < 0,001$). Число пациентов, отказавшихся от НПВП, было наибольшим в группе И+Ф (22,8%), что в 2 раза больше, чем в группе Ф (11,4%), и в 4 раза больше, чем в группе И (5,7%), различия достоверны ($p < 0,01$). Большинство больных во всех группах исследования, за исключением контрольной, смогли снизить дозу НПВП в 2 раза.



Рис. 4. Динамика показателей скованности по WOMAC.



Рис. 5. Динамика показателей функциональной способности по WOMAC.

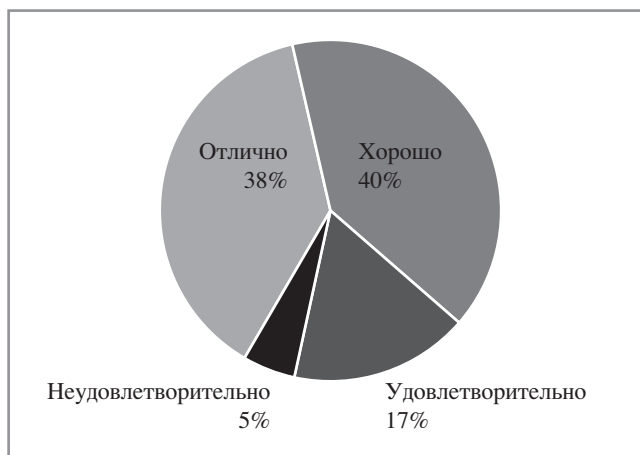


Рис. 6. Оценка эффективности лечения пациентами. Группа 3.

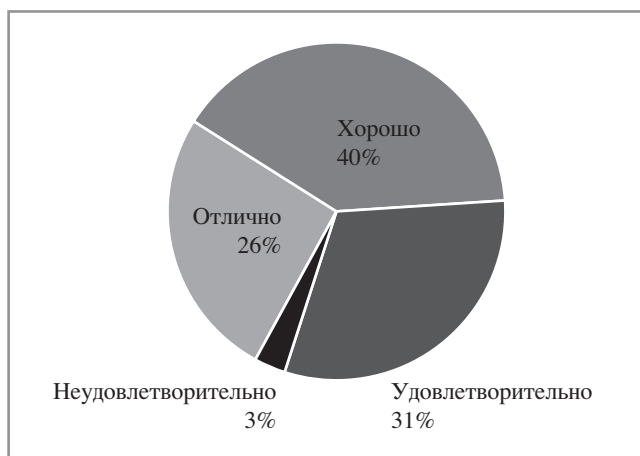


Рис. 7. Оценка эффективности лечения пациентами. Группа 2.

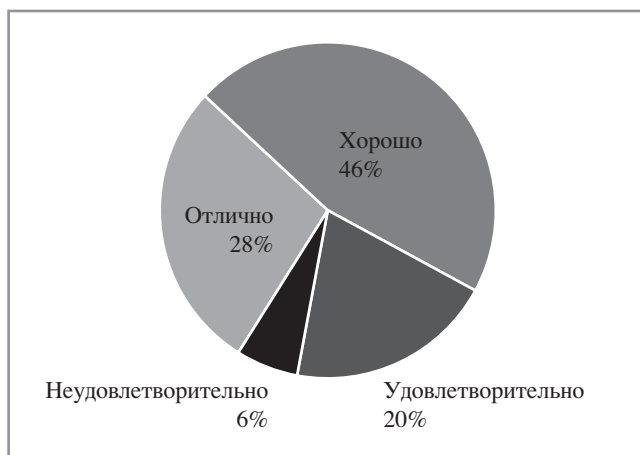


Рис. 8. Оценка эффективности лечения пациентами. Группа 1.

К окончанию терапии снижение суммарного индекса WOMAC в наибольшей степени отмечено в группе 3 (И+Ф) – более чем на 50%, в 1-й (И) и 2-й (Ф) группах – более чем на 40%, в контрольной группе – на 20%. Во всех группах через 12 нед отмечалась тенденция к сохранению и даже нарастанию эффекта от проведенной терапии

(рис. 2). Таким образом, наблюдается эффект последствия, достигающий наибольшей выраженности при совместном применении Инъектрона и Ферматрона в группе 3. Межгрупповые различия (между 1-й и 3-й, 2-й и 3-й группами) к 12-й неделе наблюдения достоверны, $p < 0,05$.

Применение каждого из препаратов (Инъектрона и Ферматрона) по отдельности имело высокую эффективность в отношении влияния на ведущие симптомы ОА у пациентов с тяжелым течением заболевания и III рентгенологической стадией по Келлгрэну. Однако совместное применение двух препаратов потенцировало лечебное действие каждого из них, о чем свидетельствует динамика таких показателей, как боль, скованность, функциональная недостаточность в группе 3, получавшей Ферматрон и Инъектрон одновременно (рис. 3–5).

После завершения курса лечения в группе 3 (И+Ф) показатели боли уменьшились в 2 раза, в группах 1 (И) и 2 (Ф) более чем на 30%. В контрольной группе результат существенно ниже – 15%. Функциональные нарушения при совместном применении И+Ф в группе 3 регрессировали на 64% от исходного уровня, в группе 1 (И) уменьшились на 52%, в группе 2 (Ф) – на 47%, а в контрольной группе – менее чем на 30%. Показатели скованности в группе 3 (И+Ф) уменьшились на 41%, во 2-й (Ф) – на 31%, в 1-й (И) – на 35%, в контрольной – на 9% от начальных значений.

Пациенты с III рентгенологической стадией и высокой интенсивностью болевого синдрома часто становятся кандидатами на эндопротезирование коленного сустава. Успешная терапия боли и воспаления у этой группы больных способна отсрочить эндопротезирование или сохранить сустав. Также важно понимать, что всегда есть пациенты с противопоказаниями к проведению эндопротезирования, которые нуждаются в облегчении симптомов заболевания методами консервативной терапии.

Особого внимания заслуживает тот факт, что во всех исследуемых группах у большей части пациентов удалось снизить суммарную недельную дозу системных НПВП на 25% и 50%, а в некоторых случаях больные смогли полностью отказаться от приема препаратов этой группы. Наряду с уменьшением клинических проявлений заболевания, ограничение приема системных НПВП является важнейшим результатом, влияющим на качество жизни пациентов, поскольку в нашем исследовании и в реальной клинической практике большинство из них имеют сердечно-сосудистую патологию, при которой применение НПВП в высоких и средних дозах в постоянном режиме нежелательно из-за угрозы дестабилизации артериального давления, прогрессирования хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек и повышения риска сердечно-сосудистых событий. В условиях коморбидности это имеет большое значение, так как позволяет уменьшить вероятность лекарственных взаимодействий и снизить риски нежелательных реакций.

Основными симптомами, ухудшающими качество жизни при ОА коленного сустава, являются боль и нарушение функции. Облегчение этих симптомов ассоциируется у пациента с эффективностью проводимой терапии. Для врача отсутствие боли и прогрессирующих функциональных нарушений означает, что пациент отвечает на проводимое лечение и имеет возможность сохранить сустав.

Результаты лечения самими пациентами в целом оценены положительно, без выраженных межгрупповых различий (рис. 6–8). Преобладали хорошие и отличные оценки терапии, это связано с оправданием ожиданий пациентов в плане уменьшения болей в суставе в покое и при движении. Неудовлетворительные и удовлетворительные результаты были преимущественно у лиц с нейропатической болью

и депрессивными проявлениями. Таким пациентам в дальнейшем может быть рекомендовано применение дулоксетина, прегабалина и габапентина, низких доз трамадола. При неэффективности всех использованных медикаментозных методов лечения данная категория больных может быть направлена на эндопротезирование сустава.

Согласно результатам проведенного исследования, сочетанное применение Инъектрона и Ферматрона позволяет к 8-й неделе лечения уменьшить болевой синдром более чем на 50%, способствует сокращению скованности на 41% и приводит к уменьшению функциональных нарушений на 64% от исходных показателей и расширению двигательной активности у пациентов с ОА коленного сустава. К 12-й неделе наблюдения, через месяц после окончания применения препаратов, положительный эффект не только сохраняется, но и нарастает, продолжается регресс клинической симптоматики. Эта тенденция отмечается во всех трех основных группах исследования.

Результативность комплексной терапии с применением Ферматрона и Инъектрона оказалась выше, чем применение каждого из препаратов по отдельности, также показавшее хорошую эффективность. Каждый из использованных в исследовании препаратов (И и Ф) оказывает не только симптоматическое, но и патогенетическое действие.

Гиалуронат натрия влияет на синовиальный гомеостаз путем восстановления вязкоэластичных свойств синовиальной жидкости, стабилизации коллагеновых волокон капсулы и лигаментарного аппарата, восстановления скорости транспорта метаболитов от клеток через синовиальную среду в лимфатические сосуды и поддержания нормального уровня транссиновиального обмена за счет барьерной и механической функции гиалуроновой кислоты (ГК), а на мик-

роуровне происходит восстановление вязкоэластичного окружения клеточных структур синовиальной оболочки, ноцицепторов, угнетение миграции, фагоцитоза и высвобождения простагландинов под действием ГК и стимуляция выработки собственной ГК синовиоцитами [17–19].

ХС, согласно данным многочисленных исследований, повышает эластичность и механическую прочность хряща, обеспечивает гидратацию и накопление ГК, повышает секрецию внеклеточного матрикса (коллаген, аннексин, агрекан) и факторов роста (PENK, CTGF) соединительной ткани, тормозит деградацию хряща путем блокирования протеаз (SERPINA3, SERPIN1), повышает активность хондроитинсульфатных гликозилтрансфераз, отвечающих за реконструкцию соединительной ткани [9, 20–22].

Противовоспалительное действие его реализуется путем связывания с рецептором CD44 и снижения транскрипции провоспалительного сигнального фактора NF-κB, снижения активности провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α), ингибирования синтеза матриксных металлопротеиназ и простагландина E, подавления синтеза ИЛ-1-индуцированной экспрессии циклооксигеназы-2 и повышение уровня тромбоспондина-1 – ингибитора ангиогенеза [9, 13, 20–22].

Заключение

Причиной успеха комплексной терапии может быть взаимодействие ХС и гиалуроната, при котором ХС защищает ГК от воздействия гиалуронидазы путем угнетения ее активности и потенцирования противовоспалительного действия и регуляторного эффекта на метаболизм хряща.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):120-4 [Balabanova RM, Erdes ShF. The prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012-2013. *Scientific and practical rheumatology*. 2015;53(2):120-4 (In Russ.)].
2. Фаломеева О.Н., Галушка Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России и США. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(4):4-13 [Falomeeva ON, Galushka EA, Erdes ShF. The prevalence of rheumatic diseases in Russia and the United States. *Scientific and practical rheumatology*. 2008;46(4):4-13 (In Russ.)].
3. Шумада И.В. Диагностика и лечение дегенеративно-дистрофических поражений суставов. Киев: Здоров'я, 1990 [Shumada IV. Diagnosis and treatment of degenerative-dystrophic lesions of the joints. Kiev: Zdorovya, 1990 (In Russ.)].
4. Xia B, Di Chen, Zhang J, et al. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms. *Calcif Tissue Int*. 2014;95(6):495-505.
5. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21:16-21.
6. Дубиков А.И. Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы. *Современная ревматология*. 2013;(2):82-8 [Dubikov A.I. Osteoarthritis: an old disease, new approaches. *Modern rheumatology*. 2013;(2):82-8 (In Russ.)].
7. Каратеев А.И., Лила А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):70-81 [Karateev AI, Lila AM. Osteoarthritis: a modern clinical concept and some promising therapeutic approaches. *Scientific and practical rheumatology*. 2018;56(1):70-81 (In Russ.)].
8. Robinson L, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):580-92.
9. Лила А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю., Назаренко А.Г., Гоголев А.Ю. Молекулярные эффекты хондрогада при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология. Нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):88-97 [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, Nazarenko AG, Gogolev AYU. Molecular effects of chondrogard in osteoarthritis and herniated intervertebral disk. *Neurology. Neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(3):88-97 (In Russ.)].
10. Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Никитин А.В., Бурдина Н.С., Барсукова Н.А. «Ступенчатая» терапия хондроитина сульфатом у больных остеоартритом на поликлиническом этапе. *Современная ревматология*. 2017;11(3):77-80 [Vasilieva LV, Evstratova EF, Nikitin AV, Burdina NS, Barsukova NA. "Stepwise" therapy of chondroitin sulfate in patients with osteoarthritis at the polyclinic stage. *Modern Rheumatology*. 2017;11(3):77-80 (In Russ.)].
11. Каратеев А.Е., Лила А.М. Российский опыт применения инъекционных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: обзор клинических исследований. *Современная ревматология*. 2018;12(1):33-40 [Karateev AE, Lila AM. Russian experience of using injectable forms of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a review of clinical studies. *Modern rheumatology*. 2018;12(1):33-40 (In Russ.)].
12. Иммаметдинова Г.Р., Чичасова Н.В. Хондроитина сульфат при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность с позиций доказательной медицины. *Русский медицинский журнал*. 2016;22:1481-8 [Imametdinova GR, Chichasova NV. Chondroitin sulfate in diseases of the musculoskeletal system: efficacy and safety from the standpoint of evidence-based medicine. *Russian Medical Journal*. 2016;22:1481-8 (In Russ.)].
13. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Antiinflammatori activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998 May 6;(Suppl A):14-21.
14. Bruyere O, Cooper CC, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253-63.

15. Bruyere O, Cooper CC, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence- based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4):3-11.
16. Епифанов В.А. Остеохондроз позвоночника: диагностика, лечение, профилактика. Изд. 2. М.: МЕДпресс-информ, 2004 [Epifanov VA. Spinal osteochondrosis: diagnosis, treatment, profilatika. Ed. 2. Moscow: MEDpress-inform, 2004 (In Russ.)].
17. Федорищев И.А. Гиалуроновая кислота. Монография. М., 2011; 237 с. [Fedorishchev IA. Hyaluronic acid. Moscow, 2011; 237 p. (In Russ.)].
18. Henrotin Y, Raman R, Richette P, et al. Consensus statement in viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of OA. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(2):140-9.
19. Yasui T, Acatsuca M, Tobetto K, et al. The effect of hyaluronan on interleukin-1 alpha- induced prostaglandin E2 production in human OA sinovial cells. *Agents Actions.* 1992;37(1-2):155-6.
20. Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. Chondroitin-4-sulfate inhibits NF-kB translocation and caspase activation in collagen-induced arthritis in mice. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008 Dec;16(12):1474-83.
21. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology.* 2011 Dec;19(6):299-306.
22. Imada K, Oka H, Kawasaki D, et al. Antiarthritic action mechanisms of natural chondroitin sulfate in human articular chondrocytes and synovial fibroblasts. *Biol Pharm Bull.* 2010;33(3):410-4.

Поступила 04.02.2019