

Современные возможности фармакологической коррекции нейроиммунного поражения суставов у пациентов с остеоартритом коленного сустава в условиях long COVID

Сарвилина И.В.¹, Дыдыкина И.С.², Лиля А.М.³

¹ООО «Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
¹Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности парентеральной формы фармацевтического хондроитина сульфата (ХС) при нейроиммунном поражении суставов у пациентов с ранним остеоартритом (ОА) коленных суставов (КС) в условиях long COVID.

Пациенты и методы. Проведено открытое проспективное контролируемое рандомизированное исследование, продолжительность которого составила 50 дней активной контролируемой терапии. В исследование включено 82 пациента (возраст 57–63 года, мужчин – 29, женщин – 53) с клиническими симптомами раннего ОА КС на фоне подтвержденного long COVID 2-го типа (персистенция симптомов 4–12 нед после инфицирования SARS-CoV2). Диагноз ОА установлен в соответствии с обновленными классификационными критериями раннего ОА КС (2018).

Пациенты были рандомизированы в две группы: 1-я группа – основная (n=42) и 2-я группа – контрольная (n=40). Пациенты обеих групп принимали целекоксиб в дозе 200 мг с возможностью уменьшения дозы до 100 мг или полной отмены препарата при необходимости. Пациенты 1-й группы дополнительно получали парентеральную форму ХС (Хондрогард®) раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения, 100 мг/мл. Исходно (1-й день) и на 50-й день исследования у всех пациентов оценивали интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), степень функциональной недостаточности (ФН) суставов по индексу Лекена, проводили УЗИ КС, исследовали уровни СРБ, D-димера, фибриногена, интерлейкина (ИЛ) 1β, ИЛ6. Наличие SARS-CoV2 определяли методом полимеразной цепной реакции в соскобе со слизистой оболочки полости носа и ротоглотки, проводили качественный протеомный анализ (1-2DE, MALDI-TOF/TOF-MS, база данных PathCards). Безопасность терапии оценивали по шкалам ВОЗ и Наранжо.

Результаты и обсуждение. Установлено, что терапия ХС хорошо переносилась и сопровождалась значимым уменьшением интенсивности боли по ВАШ (U-test=5,71; p<0,0001), ФН по шкале Лекена (U-test=6,32; p<0,0001), проявлений синовита и тендинита в группе, получавшей ХС и целекоксиб, по сравнению с группой контроля. На фоне лечения ХС отмечено статистически значимое (p<0,0001) снижение уровня провоспалительных маркеров в сыворотке крови (СРБ, ИЛ6, ИЛ1β), D-димера и фибриногена. Протеомный анализ показал уменьшение в сыворотке крови пациентов 1-й группы содержания зотаксина 1, ИЛ8, ИЛ15, интерферона индуцибельного белка 10 при увеличении экспрессии фактора роста нервных волокон, антагониста рецептора ИЛ1.

Заключение. Применение фармацевтического ХС в парентеральной форме в сочетании с пероральным целекоксибом у пациентов с ранним ОА КС, клинические признаки которого манифестировали после инфицирования SARS-CoV2 и сохранялись в условиях long COVID, способствовало уменьшению выраженности боли и скованности в КС, а также улучшению функциональных возможностей.

Ключевые слова: остеоартрит; long COVID; хондроитина сульфат; Хондрогард.

Контакты: Ирина Владиславовна Сарвилина; isarvilina@mail.ru

Для ссылки: Сарвилина ИВ, Дыдыкина ИС, Лиля АМ. Современные возможности фармакологической коррекции нейроиммунного поражения суставов у пациентов с остеоартритом коленного сустава в условиях long COVID. Современная ревматология. 2022;16(3):67–74. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-67-74

Current possibilities of pharmacological correction of neuroimmune joint damage in patients with knee osteoarthritis in long COVID conditions

Sarvilina I.V.¹, Dydykina I.S.², Lila A.M.³

¹LLC "Medical Center" Novomeditcina", Rostov-on-Don; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow
¹74, Socialisticheskaya street, Rostov-on-Don 344002, Russia; ²34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia;
³2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia

Objective: to evaluate the efficacy and safety of the parenteral form of pharmaceutical chondroitin sulfate (CS) in neuroimmune joint damage in patients with early knee osteoarthritis (OA) in long COVID.

Patients and methods. An open prospective controlled randomized study was conducted, its duration was 50 days of active controlled therapy. The study included 82 patients (age 57–63 years, men – 29, women – 53) with clinical symptoms of early knee OA and confirmed long COVID type 2 (persistence of symptoms 4–12 weeks after infection with SARS-CoV2). The diagnosis of OA was established in accordance with the updated classification criteria for early knee OA (2018).

Patients were randomized into two groups: group 1 – the main group (n=42) and group 2 – control group (n=40). Patients in both groups received celecoxib at a dose of 200 mg with the possibility of reducing the dose to 100 mg or completely discontinuing the drug if necessary. Patients of the 1st group additionally received a parenteral form of CS (Chondroguard® solution for intramuscular and intraarticular administration, 100 mg/ml). At baseline (Day 1) and on the 50th day of the study, pain intensity was assessed in all patients using a visual analogue scale (VAS), the degree of functional impairment (FI) of the joints according to the Lequesne index, ultrasound of the knee joint was performed, CRP, D-dimer, fibrinogen, interleukin (IL) 1 β , IL6 levels were studied. The presence of SARS-CoV2 was determined by polymerase chain reaction in scrapings from the mucous membrane of the nasal cavity and oropharynx, and a qualitative proteomic analysis was performed (1-2DE, MALDI-TOF/TOF-MS, PathCards database). The safety of therapy was assessed using the WHO and Naranjo scales.

Results and discussion. It was established that CS therapy was well tolerated and was accompanied by a significant decrease in pain intensity according to VAS (U-test=5.71; p<0.0001), in FI according to the Lequesne scale (U-test=6.32; p<0.0001), in manifestations of synovitis and tendinitis in the group treated with CS and celecoxib, compared with the control group. During the treatment by CS a statistically significant (p<0.0001) decrease in the level of pro-inflammatory markers in the blood serum (CRP, IL6, IL1 β), D-dimer and fibrinogen was noted. Proteomic analysis showed a decrease in the blood serum of patients of the 1st group of eotaxin 1, IL8, IL15, interferon γ inducible protein 10 levels, and an increase in the expression of nerve fiber growth factor β , an antagonist of the IL1 receptor.

Conclusion. The use of pharmaceutical parenteral CS in combination with oral celecoxib in patients with early OA of the knee joint, the clinical signs of which manifested after infection with SARS-CoV2 and persisted in long COVID conditions, contributed to a decrease in the severity of pain and stiffness in the knee joint, as well as improved functional capabilities.

Keywords: osteoarthritis; long COVID; chondroitin sulfate; Chondroguard.

Contact: Irina Vladislavovna Sarvilina; isarvilina@mail.ru

For reference: Sarvilina IV, Dydykina IS, Lila AM. Current possibilities of pharmacological correction of neuroimmune joint damage in patients with knee osteoarthritis in long COVID conditions. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3): 67–74. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-67-74.

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное заболевание суставов, оказывающее негативное влияние на здоровье пациента и систему здравоохранения в целом. Частота ОА в разных регионах мира колеблется от 13,6 до 41,7%. Поражение крупных суставов (коленного – КС – и тазобедренного) – самая распространенная форма ОА. В России в общей структуре ревматических заболеваний (РЗ) на ОА приходится 45–49%, а первичная заболеваемость неуклонно увеличивается [1]. Среди лиц 65 лет и старше почти 45% женщин имеют симптомы и 70% – рентгенологические признаки ОА. Постоянная боль в суставах примерно в 25% случаев приводит к потере повседневной активности.

Боль при ОА – самый изнуряющий симптом, который существенно влияет на качество жизни пациентов [2, 3]. Сегодня патогенез заболевания рассматривают не просто как дегенерацию суставного хряща, а как воспалительное повреждение, затрагивающее все структуры сустава: хрящ, субхондральную кость, синовиальную оболочку, связки, капсулу, мышцы [4]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что персистирующее низкоинтенсивное системное воспаление – важный фактор риска развития ОА наряду с избыточной массой тела и ожирением, недостаточной физической активностью, женским полом [5, 6].

С 2005 г. в отечественной литературе стал использоваться термин «нейроревматология», выделению которого способствовали изучение неврологических и психических проявлений РЗ и разработка подходов к их диагностике и лечению [7, 8]. За рубежом понятие «neuro-rheumatology» появилось в 2020–2021 гг. [9] на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая сопровождается выраженной полиорганной патологией, в том числе поражением суставов

[10], а также гипервоспалением [11]. При COVID-19 гипервоспаление связано со значительной активацией цитокинов, хемокинов и других провоспалительных медиаторов, повышенной продукцией белков острой фазы: ферритина, СРБ, интерлейкина (ИЛ) 6 и др., аутоиммунными реакциями. Этот неконтролируемый иммунный ответ может приводить к повреждению разных органов, включая центральную нервную систему (ЦНС) и суставы [6]. Сходные воспалительные реакции, но низкой степени интенсивности наблюдаются при ОА [4].

Неврологические осложнения COVID-19 часто регистрируются у пациентов с хроническими заболеваниями и тяжелым течением коронавирусной инфекции. Например, частота поражения ЦНС при COVID-19, протекающем на фоне РЗ, составляет 40–70% [12].

Ослабление репаративного ответа на повреждение, усиление чувствительности к катаболическим стимулам лежат в основе хронического воспаления, ассоциированного с возрастом, старением костной ткани и повышением ее хрупкости, повреждением хряща, возникновением боли в суставах, мышцах, гиповитаминозом D, дефицитом кальция, когнитивными и сердечно-сосудистыми нарушениями. Эти процессы наблюдаются при COVID-19 и являются триггером различных клинических проявлений, в том числе раннего ОА или фенотипа, подобного ОА. В ряде работ выявлены схожие механизмы воздействия SARS-CoV-2 и ОА на эндотелий, жировую ткань и функцию нейронов, которые также обуславливают ускоренный процесс старения организма [13]. Широко известно, что любые нарушения иммунной системы влекут за собой изменение функции эндокринной, нервной и других систем. Нейроиммунное воспаление рассматривается как

одно из звеньев патогенеза многих хронических воспалительных заболеваний, включая ОА.

В настоящее время при лечении ОА используется мультимодальный подход с применением немедикаментозных (физиотерапия, ортезы, контроль массы тела, лечебная физкультура) и медикаментозных средств. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к наиболее часто назначаемым при ОА лекарственным средствам. Однако их применение связано с высоким риском развития побочных эффектов, особенно у лиц старшего возраста. В связи с этим представляется актуальным поиск дополнительных методов лечения, способных облегчить боль и обеспечить хорошую переносимость и безопасность терапии [14].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность парентеральной формы фармацевтического хондроитина сульфата (ХС) в составе препарата Хондрогард®, раствор для внутримышечного (в/м) и внутрисуставного (в/с) введения¹, у пациентов с ранним ОА КС, клинические признаки которого проявились в условиях long COVID.

Пациенты и методы. Дизайн исследования. На базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва) и ООО «Медицинский центр «Новомедицина» (Ростов-на-Дону) проведено открытое проспективное контролируемое рандомизированное исследование.

Критерии включения в исследование: пациенты обоего пола старше 18 лет с подтвержденным long COVID 2-го типа (персистенция симптомов 4–12 нед после инфицирования SARS-CoV2) и клиническими признаками раннего ОА КС, интенсивность которых увеличивалась на фоне инфекции и сохранялась после ее разрешения, не получавшие терапию боли на протяжении минимум 10 дней до включения в исследование; подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз раннего ОА КС был установлен на основании обновленных классификационных критериев раннего ОА, представленных F.P. Luyten и соавт. [15] на рабочем совещании IEKO (International Early Knee Osteoarthritis work-shop) в 2018 г.

Критерии не включения: наличие аутоиммунных, онкологических заболеваний, болезней крови, психических расстройств, умеренных и тяжелых когнитивных нарушений, болезни Паркинсона, обострений сердечно-сосудистых заболеваний, высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, хронической болезни почек (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин), декомпенсированного сахарного диабета (СД) и заболеваний щитовидной железы, печеночной недостаточности, старческой астении, гипергидратации, жалоб на диспепсию, обострения язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки за последний год, хронического эрозивного гастрита; перенесенный до включения в исследование и продолжавшийся более 6 мес COVID-19; кровотечения и склонность к кровоточивости, тромбозам; беременность и период лактации; терапия на момент включения в исследование пероральными формами ХС и/или глюкозамина, диациреина, неомыляемыми соединениями авокадо и сои; индивидуальная непереносимость ХС и целекоксиба; участие в другом клиническом исследовании препаратов из группы симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), НПВП, диациреина, неомыляемых соединений авокадо и сои; административные причины.

Исследуемая популяция. В исследование включено 82 пациента (возраст – 57–63 года, мужчин – 29, женщин – 53), которые были распределены в две группы: 1-я группа – основная (n=42), 2-я группа – контрольная (n=40). Пациенты обеих групп получали целекоксиб в дозе 200 мг/сут с возможностью уменьшения дозы до 100 мг/сут или полной отмены препарата при необходимости. Пациентам 1-й группы дополнительно назначали парентеральную форму ХС (Хондрогард® раствор для в/м и в/с введения, 100 мг/мл): первые 3 инъекции – в/м через день в дозе 100 мг/сут; при хорошей переносимости, начиная с 4-й инъекции, – в/м через день 200 мг/сут, на курс – 25 инъекций. Продолжительность исследования составила 50 дней активной контролируемой терапии.

Визиты и методы регистрации исходов. Интенсивность боли в КС определяли по ВАШ, тяжесть функциональных нарушений (ФН) суставов – по индексу Лекена. Безопасность терапии оценивали по шкале ВОЗ и шкале Наранжо исходно (1-й день, визит 1) и на 50-й день исследования (визит 2). Воспалительные изменения в пораженных суставах (синовит и тендинит) выявляли на основании данных УЗИ (изменения синовиальной оболочки, количество жидкости в супрапателлярной и инфрапателлярной сумке, наличие кист Бейкера, толщина и характер изменения сухожилий). Регистрировали динамику уровня высокочувствительного СРБ, D-димера, фибриногена, ИЛ1β, ИЛ6, которые определяли в сыворотке крови на платформе автоматического иммунохимического анализатора Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария), а также данных качественного протеомного анализа крови (одно-, двумерный электрофорез в полиакриламидном геле, времяпролетная масс-спектрометрия с лазерной десорбцией/ионизацией, база данных PathCards). Всем пациентам проведен анализ на SARS-CoV2 методом полимеразной цепной реакции в соскобе со слизистой оболочки полости носа и ротоглотки. Лабораторные тесты выполняли на базе ООО «Медицинский центр «Новомедицина» (Ростов-на-Дону).

Мониторинг безопасности терапии ХС включал оценку частоты, характера, выраженности, длительности нежелательных явлений (НЯ) и их связи с приемом препарата по шкалам ВОЗ и Наранжо, согласно международному словарю нежелательных реакций, возникающих при применении лекарственных препаратов для медицинского применения (Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology, MedDRA).

Конечные точки исследования. При каждом визите проводили оценку по конечным точкам безопасности, включая частоту предполагаемой нежелательной лекарственной реакции (НЛР), подозреваемой серьезной нежелательной лекарственной реакции (СНЛР), значимых патологических клинических объективных и субъективных проявлений, значимых лабораторных параметров и конечных точек эффективности, включая изменение общего балла по ВАШ и тяжести ФН по индексу Лекена относительно исходного уровня.

Статистический анализ. Для оценки полученных результатов использовали пакет статистических программ для биомедицинских исследований Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), XLSTAT version 2019.3.2 (Addinsoft, США). Рандомизацию проводили методом стратифицированной случайной выборки на основе текущего файла данных пациентов с применением стратифицирующих переменных (возраст, масса тела, рост, пол, длительность постменопаузы, среднее

¹CS-Bioactive© «Биоиберики С.А.У.» (Испания); ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (Россия).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Клинико-anamnestic характеристика пациентов 1-й и 2-й групп с ранним ОА КС и long COVID 2-го типа
Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients of the 1st and 2nd groups with early knee OA and long COVID type 2

Показатель	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=40)	1-я группа/2-я группа, U-тест*, фемр**, р
Средний возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	59,9 [59; 61]	60,0 [58,75; 61]	0,43*; 0,669
Женщины, n (%)	27 (64,3)	26 (65)	0,21**; >0,05
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	26,5 [24; 31,2]	28 [26,4; 29,4]	1,86*; 0,063
Длительность постменопаузы, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,6 [8; 11]	10,1 [9; 11]	0,96*; 0,337
АГ, n (%)	31 (73,8)	28 (70)	0,38**; >0,05
Преходящее нарушение мозгового кровообращения, n (%)	4 (9,5)	5 (12,5)	0,43**; >0,05
СД без конечно-органных поражений, n (%)	9 (21,4)	11 (27,5)	0,64**; >0,05
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, n (%)	15 (35,7)	18 (45)	0,86**; >0,05
Хронические неспецифические заболевания легких, n (%)	19 (45,2)	16 (40)	0,48**; >0,05
Среднее число коморбидных заболеваний, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,2 [3; 4]	3,2 [3; 4]	0,75*; 0,412
Индекс коморбидности Charlson, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [5; 6]	5,5 [5; 6]	0,19*; 0,851
Интенсивность боли по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	58,4 [58; 60]	58,2 [58; 60]	1,35**; 0,176
Продолжительность обострения болевого синдрома в КС, дни, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14 [13; 15]	14,5 [14; 15]	2,18*; 0,072

Примечание. U-тест – значение U-критерия Манна–Уитни; фемр – значение точного критерия Фишера; р – различия между 1-й и 2-й группой; АГ – артериальная гипертензия.

число коморбидных заболеваний, индекс коморбидности Charlson, интенсивность боли по ВАШ, продолжительность обострения болевого синдрома в КС, рентгенологическая стадия ОА по Kellgren–Lawrence). Для расчета объема выборки, необходимого для 90% мощности обнаружения значимого различия при применении стандартного и оптимизированного режимов лечения ОА КС в стадии обострения в условиях long COVID, использовали статистическую программу Statistica 10.0.

Проверку на нормальность распределения количественных данных проводили с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Данные представлены как медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, для сравнения двух относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака, применяли точный критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ООО «Новомедицина» (протокол № 2 от 01.12.2020).

На 50-й день исследования уменьшить дозу цеlexоксига или полностью отменить его удалось соответственно у 8 (19%) и 34 (81%) пациентов 1-й группы по сравнению с 35 [87,5%] и 5 [12,5%] пациентами 2-й группы (фемр: 11,74 / <0,01).

Результаты. Между 1-й и 2-й группами не отмечено значимых различий по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), длительности постменопаузы у женщин, среднему числу коморбидных заболеваний и индексу коморбидности Charlson, интенсивности боли по ВАШ (≥ 45 мм), продолжительности обострения болевого синдрома в КС (табл. 1).
Оценка безопасности лечения. В обеих группах не зарегистрировано СНЛР или НЯ, потребовавших прекращения лечения.

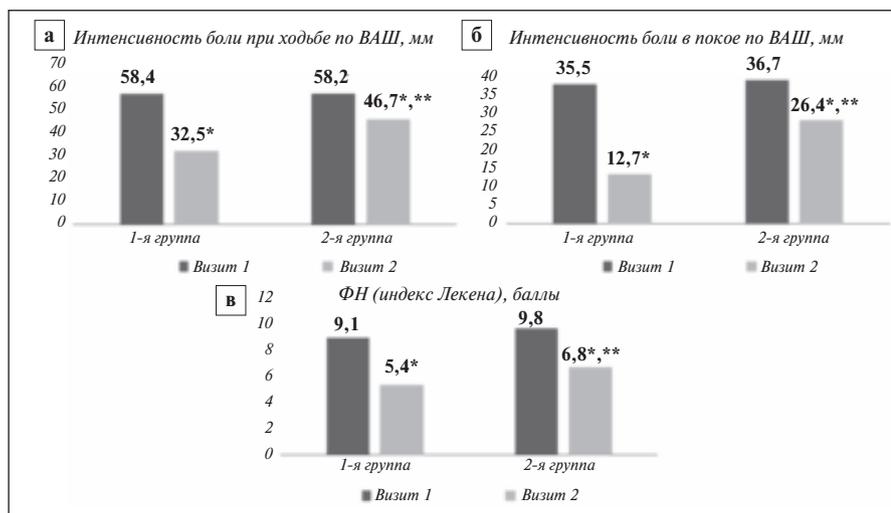


Рис. 1. Динамика боли в КС (а, б) и ФН (в) у пациентов 1-й и 2-й групп. * – $p < 0,0001$ при сравнении 1-й и 2-й групп исходно и на 50-й день исследования; ** – $p < 0,05$ при сравнении 1-й и 2-й групп через 50 дней наблюдения

Fig 1. Dynamics of knee pain (a, b) and FI (c) in patients of the 1st and 2nd groups. * – $p < 0.0001$ when comparing the 1st and 2nd groups at baseline and on the 50th day of the study; ** – $p < 0.05$ when comparing the 1st and 2nd groups after 50 days of observation

Оценка эффективности лечения. На протяжении наблюдения в 1-й и 2-й группах отмечено статистически значимое уменьшение интенсивности боли в КС при ходьбе и в покое по ВАШ, ФН суставов по индексу Лекена. При этом ко времени визита 2 в 1-й группе наблюдалось более выраженное снижение интенсивности боли и степени ФН (рис. 1).

В 1-й группе было обнаружено статистически значимое уменьшение уровня провоспалительных маркеров (ИЛ6 и ИЛ1 β) и СРБ. Во 2-й группе статистически значимых изменений изучаемых показателей не выявлено (рис. 2).

Анализ динамики прокаогуляционных факторов (D-димера и фибриногена) показал статистически значимое уменьшение их уровней до референсных значений в 1-й группе по сравнению со 2-й группой (рис. 3).

По данным протеомного анализа крови у пациентов обеих групп выявлен характерный качественный состав (профиль) белков-маркеров прогрессирования ОА КС: высокая экспрессия эотаксина 1, ИЛ8 и ИЛ15, интерферон γ индуцибельного белка 10 при снижении концентрации фактора роста нервных волокон β и антагониста рецептора ИЛ1. В динамике у больных основной группы экспрессия белков-маркеров прогрессирования ОА КС сопровождалась статистически значимым уменьшением высокой экспрессии эотаксина 1, ИЛ8 и ИЛ15, интерферон γ индуцибельного белка 10 при существенном увеличении уровня в крови фактора роста нервных волокон β , антагониста рецептора ИЛ1, тогда как в контрольной группе наблюдалась лишь тенденция к снижению экспрессии эотаксина 1 в сыворотке крови (табл. 2).

У пациентов обеих групп была отмечена положительная динамика в отношении уменьшения количества сочетанных признаков синовита и тендинита по результатам УЗИ суставов, но более выраженной она была в 1-й группе [исходно: n=14; 50-й день: n=4; p (Фетр)=0,01], по сравнению со 2-й группой (исходно: n=15; 50-й день: n=7; p (Фетр)=0,45; p (Фетр) 1-я группа/2-я группа = 0,04].

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали, что в условиях long COVID к 50-му дню наблюдения у большинства пациентов с ранним ОА КС наиболее выраженное уменьшение интенсивности боли и ФН, а также статистически значимое снижение уровня ИЛ6 и ИЛ1 β в сыворотке крови, в том числе более быстрое достижение референсных значений D-димера и фибриногена, наблюдались в группе пациентов, получавших комбинированную терапию ХС в парентеральной форме и целекоксиб, по сравнению с больными, принимавшими только целекоксиб. Одновременно

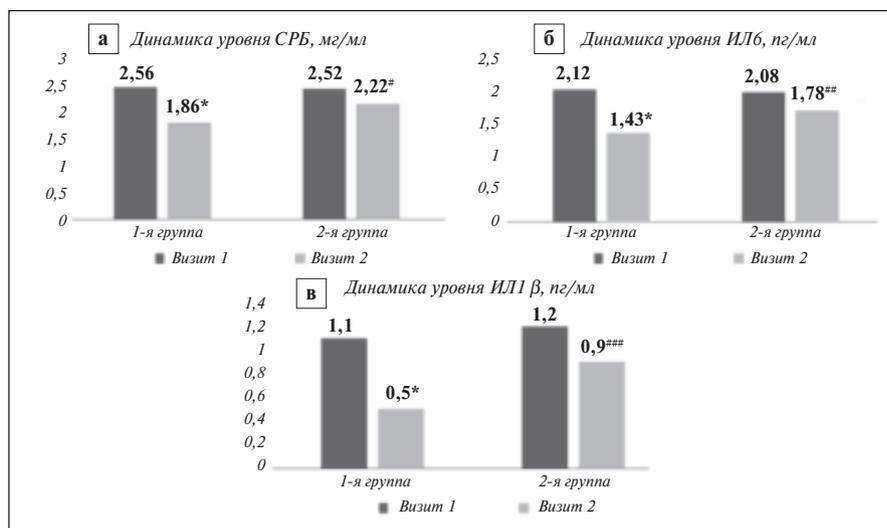


Рис. 2. Динамика уровня провоспалительных маркеров в сыворотке крови пациентов 1-й и 2-й групп. * – $p < 0,0001$ между 1-й и 2-й группами в 1-й день и на 50-й день исследования; [†] – $p = 0,044$; ^{##} – $p < 0,001$; ^{###} – $p = 0,002$

Fig. 2. Dynamics of the level of pro-inflammatory markers in the blood serum of patients of the 1st and 2nd groups. * – $p < 0.0001$ between the 1st and 2nd groups on the 1st day and on the 50th day of the study; [†] – $p = 0.044$; ^{##} – $p < 0.001$; ^{###} – $p = 0.002$

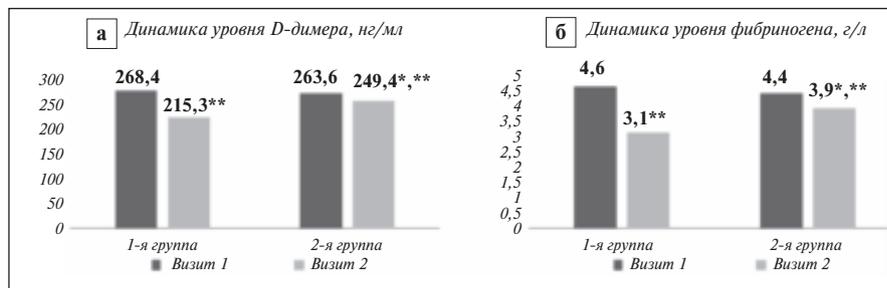


Рис. 3. Динамика уровня системных прокаогуляционных факторов в крови у пациентов 1-й и 2-й групп. * – $p < 0,05$ различия показателей во 2-й группе исходно и на 50-й день исследования; ^{**} – $p < 0,0001$ – различия показателей в 1-й группе исходно и на 50-й день исследования

Fig. 3. Dynamics of the level of systemic procoagulant factors in the blood in patients of the 1st and 2nd groups. * – $p < 0.05$ differences in indicators in the 2nd group at baseline and on the 50th day of the study; ^{**} – $p < 0.0001$ – differences in indicators in the 1st group at baseline and on the 50th day of the study

было обнаружено, что изменение клинической симптоматики и показателей лабораторных тестов у больных, леченных ХС и целекоксибом, сопровождалось характерной динамикой экспрессии белков-маркеров прогрессирования раннего ОА КС. У этих пациентов на 50-й день исследования выявлено статистически значимое снижение высокой экспрессии эотаксина 1, ИЛ8, ИЛ15, интерферон γ индуцибельного белка 10 при существенном увеличении экспрессии фактора роста нервных волокон β в сыворотке крови, антагониста рецептора ИЛ1 в плазме крови, а также наиболее выраженные изменения экспрессии фактора роста нервных волокон β , антагониста рецептора ИЛ1, ИЛ8 и ИЛ15 по сравнению с монотерапией целекоксибом.

Уменьшение интенсивности экспрессии в крови интерферон γ индуцибельного белка 10 у пациентов с ранним ОА КС в условиях long COVID при применении парентеральной формы ХС в сочетании с целекоксибом, вероятно, сопро-

Таблица 2. Динамика экспрессии белков-маркеров прогрессирования ОА КС у пациентов 1-й и 2-й групп
Table 2. Dynamics of expression of protein markers of progression of knee OA in patients of the 1st and 2nd groups

Белок (молекулярная масса)	Частота обнаружения экспрессии белка в плазме крови исходно, %		1-я группа/2-я группа исходно, федр; р	Частота обнаружения экспрессии белка в плазме крови на 50-й день, %		1-я группа/2-я группа на 50-й день*, федр; р
	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=40)		1-я группа (n=42)	2-я группа (n=40)	
Эотаксин 1 (8,4 кДа)	37 (88,1)	35 (87,5)	0,081; >0,05	21 (50)	29 (72,5)	3,97; <0,01 1,70; >0,01 2,11; >0,01
Фактор роста нервных волокон β (13,6 кДа)	12 (28,6)	15 (37,5)	0,85; >0,05	31 (73,8)	18 (45)	4,29; <0,01 0,68; >0,05 2,69; <0,01
Антагонист рецептора ИЛ1 (18 кДа)	4 (9,5)	6 (15)	0,76; >0,05	22 (52,4)	10 (25)	4,55; <0,01 1,13; >0,05 2,59; <0,01
ИЛ8 (8,8 кДа)	35 (83,3)	36 (90)	0,89; >0,05	17 (40,5)	34 (85)	4,22; <0,01 0,09; >0,05 4,37; <0,01
ИЛ15 (12,9 кДа)	38 (90,5)	36 (90)	0,08; >0,05	22 (52,4)	31 (77,5)	4,12; <0,01 1,54; >0,05 2,42; <0,01
Интерферон γ индуцибельный белок 10 (8,7 кДа)	39 (92,8)	37 (92,5)	0,07; >0,05	27 (64,3)	34 (85)	3,39; <0,01 1,08; >0,05 2,19; >0,01

Примечание. р – различия между 1-й и 2-й группой.

вождается аналогичной динамикой его экспрессии в синовиальной жидкости, так как данный белок связан с активностью инфильтрирующих макрофагоподобных и фибробластоподобных клеток в синовиальной оболочке у больных ОА. Известно, что индукция интерферон γ индуцибельного белка 10 опосредуется специфическими молекулами адгезии, в связи с чем можно предположить подавление синтеза интегрин (CD11b и CD18) и межклеточных молекул адгезии 1 на фоне приема ХС. Результирующим иммуноопосредованным эффектом ХС является уменьшение интенсивности привлечения специфических субпопуляций Т-лимфоцитов (Th1) из кровотока в синовиальные суставы [16–18]. Очевидно, что устранение дисбаланса в субпопуляциях Th1/Th2-лимфоцитов на фоне терапии парентеральной формой ХС является ключевой точкой в разрыве порочного круга патогенеза этой патологии [19–21]. Кроме того, уменьшение интенсивности экспрессии в крови интерферон γ индуцибельного белка 10, а также статистически значимое снижение уровней СРБ и D-димера в крови на фоне приема парентеральной формы ХС при раннем ОА КС могут свидетельствовать об уменьшении степени тяжести течения самого long COVID, который рассматривается как триггер ускоренного старения организма [22].

Существенное увеличение экспрессии фактора роста нервных волокон β к 50-му дню исследования у пациентов основной группы свидетельствует об активной экспрессии CD4+ Т-лимфоцитами рецепторов к этому фактору, увеличению уровня антител IgG к нуклеокапсидному белку SARS-CoV2 и нейтрализующих антител, что соответствует эффективной реконвалесценции больных. Кроме подавления воспаления в синовиальных тканях сустава, фактор роста нервных волокон β предотвращает или уменьшает дегенерацию нейронов, участвует в процессе восстановления миелина и баланса в работе симпатической нервной системы и системы болевой сенситизации, препятствует протеолизу гликопротеина VI на тромбоцитах при COVID-19. Следовательно, опосредованный фактором роста нервных волокон β эффективный нейроиммунный механизм действия ХС может объяснить снижение интенсивности боли и ФН при раннем ОА КС и long COVID [23, 24].

ИЛ1 синтезируется в синовиальных клетках, фибробластах, мастоцитах и играет важную роль в развитии коморбидных состояний (ОА, СД, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний). В связи с этим увеличение интенсивности экспрессии антагониста рецептора ИЛ1 в крови при использовании ХС в парентеральной форме и целекоксиба подтверждает снижение интенсивности воспалительной реакции в тканях сустава [25].

Уменьшение ко-продукции ИЛ1β и эозинофильного хемотаксического белка зотаксина 1 в крови на 50-й день при добавлении ХС в парентеральной форме к целекоксибу свидетельствует

о наличии в механизме действия ХС противоаллергического компонента, так как следствием сниженной продукции эотаксина является уменьшение локального рекрутинга эозинофилов из кровеносных микрососудов в участки аллергического воспаления синовиальной ткани сустава с одновременным снижением хемоаттракции и активации лейкоцитов. В ранее проведенных исследованиях было показано, что ХС регулирует формирование гранул гистамина и его высвобождение из тучных клеток, уменьшая уровень ИЛ1 β , что было подтверждено результатами нашего клинического исследования [26]. Применение ХС при раннем ОА КС и long COVID может способствовать уменьшению активации тучных клеток вследствие блокады толл-подобных рецепторов (TLR), которая сопровождается уменьшением высвобождения провоспалительных медиаторов цитокинового шторма (ИЛ6, ИЛ1 β , фактора некроза опухоли α), проницаемости синовиальной оболочки сустава и проникновения SARS-CoV-2 в синовиальные ткани, синовиальную жидкость с последующим поражением хондроцитов [27–29].

Снижение экспрессии одного из основных провоспалительных цитокинов – ИЛ-8 – в крови пациентов с ранним ОА КС на 50-й день после применения ХС в парентеральной форме и цеlexоксима, зарегистрированное в настоящем исследовании, может объясняться влиянием хондропротектора на опосредованный ИЛ8 механизм ограничения усиленной в условиях long COVID миграции нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и эозинофилов к участку тканевого повреждения в суставах со снижением активности воспаления, интенсивности боли и ФН [30]. При этом первичной точкой приложения ХС являются TLR, блокирование которых приводит к снижению активности NF- κ B посредством гипометилирования ДНК [31].

Подавление экспрессии ИЛ15 доказывает наличие в механизме действия ХС звена, связанного с уменьшением секреции металлопротеиназ в синовиальных тканях и болевой сенситизации [32, 33].

Заключение. Увеличения числа пациентов с РЗ после перенесенного COVID-19 делает актуальным поиск универсальных патобиохимических маркеров фенотипа заболевания, подобного ОА. Выявление таких маркеров позволит разработать оптимальную стратегию лечения, предусматривающую использование всего спектра эффектов лекарственных препаратов, включая профилактику ранних признаков старения.

Фармакотерапия нейроиммунных расстройств при COVID-19, в том числе затрагивающих формирование раннего ОА, может быть основана на применении генно-инженерных биологических препаратов, способствующих снижению воспаления, и SYSADOA, в частности ХС.

Результаты проведенного исследования показали, что применение ХС в парентеральной форме в сочетании с пероральным цеlexоксимом у пациентов с ранним ОА КС, клинические признаки которого манифестировали после инфицирования SARS-CoV2 и сохранились в условиях long COVID, способствовало уменьшению выраженности боли и скованности в КС, а также улучшению функциональных возможностей. Клиническое улучшение сопровождалось статистически значимым снижением уровней провоспалительных маркеров (ИЛ6 и ИЛ1 β) и СРБ, прокоагуляционных факторов (D-димера и фибриногена), а также статистически значимым уменьшением высокой экспрессии эотаксина 1, ИЛ8 и ИЛ15, интерферон γ индуцибельного белка 10 при существенном увеличении уровня в крови фактора роста нервных волокон β , антагониста рецептора ИЛ1. Отмечено также уменьшение количества сочетанных признаков синовита и тендинита по данным УЗИ КС.

ХС фармацевтического качества представлен в России препаратом Хондрогард®, для которого имеется надежная доказательная база, включая метаанализ клинических исследований [34].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020 г. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 g. 448 p.]
2. Li JF, Miller L, Block J. Quality of Life in Patients with Knee Osteoarthritis: A Commentary on Nonsurgical and Surgical Treatments. *Open Orthop J*. 2013 Nov 13;7:619–23. doi: 10.2174/1874325001307010619. eCollection 2013.
3. Kawano M, Araujo I, Castro M, Matos M. Assessment of quality of life in patients with knee osteoarthritis. *Acta Ortop Bras*. Nov-Dec 2015;23(6):307–10. doi: 10.1590/1413-785220152306150596.
4. Sharma A, Jagga S, Lee S, Nam J. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2013 Sep 30;14(10):19805–30. doi: 10.3390/ijms141019805.
5. Scanzello C. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jan;29(1):79–85. doi: 10.1097/BOR.0000000000000353.
6. Robinson W, Lepus C, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Oct;12(10):580–92. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136. Epub 2016 Aug 19.
7. Грачев ЮВ. Нейроревматология – междисциплинарное клиническое направление. Характеристика и классификация неврологических проявлений системных ревматических заболеваний. *Нейронауки*, 2005;(1):54–7. [Grachev YuV. *Neurorheumatology is an interdisciplinary clinical field. Characteristics and classification of neurological manifestations of systemic rheumatic diseases. Neurosci*, 2005;(1):54–7. (In Russ.)].
8. Раскина ТА, Семенов ВА, Королева МВ, Летаева МВ. Неврологические проявления системных ревматических заболеваний. Возможности фармакологической коррекции. *Современная ревматология*. 2011;5(4):61–5. [Raskina TA, Semenov VA, Koroleva MV, Letayeva MV. Neurological manifestations of systemic rheumatic diseases. Possibilities of pharmacological correction. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(4):61–65. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2011-701
9. Goglin S, Cho T. Clinical approach to neuro-rheumatology. *J Neurol Sci*. 2021 Dec 15;431:120048. doi: 10.1016/j.jns.2021.120048. Epub 2021 Nov 6
10. Чучалин АГ, редактор. Микронутриенты против коронавирусов. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 112 с. [Chuchalin AG, editor. *Mikronutrienty protiv koronavirusov* [Micronutrients against coronaviruses]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 112 p.]
11. Schett G, Sticherling M, Neurath M. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol*. 2020 May;20(5):271–2. doi: 10.1038/s41577-020-0312-7.
12. Najjar S, Najjar A, Chong D, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports.

- J Neuroinflammation*. 2020 Aug 6;17(1):231. doi: 10.1186/s12974-020-01896-0.
13. Lauwers M, Au M, Yuan Sh, Wen Ch. COVID-19 in Joint Ageing and Osteoarthritis: Current Status and Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 10;23(2):720. doi: 10.3390/ijms23020720.
14. Yusuf E. Pharmacologic and Non-Pharmacologic Treatment of Osteoarthritis. *Curr Treat Options Rheumatol*. 2016;2:111-25. doi:10.1007/s40674-016-0042-y.
15. Luyten FP, Bierma-Zeinstra S, Dell'Accio F, et al. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Feb;47(4):457-463. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.08.006. Epub 2017 Aug 9.
16. Kunkel S, Lukacs N, Kasama T, Strieter R. The role of chemokines in inflammatory joint disease. *J Leukoc Biol*. 1996 Jan;59(1):6-12. doi: 10.1002/jlb.59.1.6.
17. Gerard C, Rollins B. Chemokines and disease. *Nat Immunol*. 2001 Feb;2(2):108-15. doi: 10.1038/84209.
18. Luster A, Ravetch J. Biochemical characterization of a interferon-inducible cytokine (IP-10). *J Exp Med*. 1987 Oct 1;166(4):1084-97. doi: 10.1084/jem.166.4.1084.
19. Miossec P, van den Berg W. Th1/Th2 cytokine balance in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997 Dec;40(12):2105-15. doi: 10.1002/art.1780401203.
20. Yin Z, Siegert S, Neure L, et al. The elevated ratio of interferon gamma-/interleukin-4-positive T cells found in synovial fluid and synovial membrane of rheumatoid arthritis patients can be changed by interleukin-4 but not by interleukin-10 or transforming growth factor beta. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Nov;38(11):1058-67. doi: 10.1093/rheumatology/38.11.1058.
21. Canete J, Martinez S, Farres J, et al. Differential Th1/Th2 cytokine patterns in chronic arthritis: interferon gamma is highly expressed in synovium of rheumatoid arthritis compared with seronegative spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis*. 2000 Apr;59(4):263-8. doi: 10.1136/ard.59.4.263.
22. Haroun R, Osman W, Eessab A. Interferon-induced protein 10 (IP-10) and serum amyloid A (SAA) are excellent biomarkers for the prediction of COVID-19 progression and severity. *Life Sci*. 2021 Mar 15;269:119019. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119019. Epub 2021 Jan 14.
23. Freund-Michel V, Frossard N. The Nerve Growth Factor and Its Receptors in Airway Inflammatory Diseases. *Pharmacol Ther*. 2008 Jan;117(1):52-76. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.07.003. Epub 2007 Aug 22.
24. Wijeyewickrema L, Gardiner E, Gladigau E, et al. Nerve growth factor inhibits metalloproteinase-disintegrins and blocks ectodomain shedding of platelet glycoprotein VI. *J Biol Chem*. 2010 Apr 16;285(16):11793-9. doi: 10.1074/jbc.M110.100479. Epub 2010 Feb 17.
25. Dayer JM, Oliviero F, Punzi L. A Brief History of IL-1 and IL-1 Ra in Rheumatology. *Front Pharmacol*. 2017 May 23;8:293. doi: 10.3389/fphar.2017.00293. eCollection 2017.
26. Conti P, Caraffa A, Tete G, et al. Mast cells activated by SARS-CoV-2 release histamine which increases IL-1 levels causing cytokine storm and inflammatory reaction in COVID-19. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Sep-Oct;34(5):1629-32. doi: 10.23812/20-2EDIT.
27. Zhang Zh, Ai G, Chen L, et al. Associations of immunological features with COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021 Aug 3;21(1):738. doi: 10.1186/s12879-021-06457-1.
28. Kempuraj D, Selvakumar G, Ahmed M, et al. COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *Neuroscientist*. Oct-Dec 2020;26(5-6):402-14. doi: 10.1177/1073858420941476. Epub 2020 Jul 18.
29. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лила АМ и др. Толл-подобные рецепторы как компонент патофизиологии остеоартрита: противовоспалительное, анальгетическое и нейропротекторное действие. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):123-9. [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. Toll-like receptors as a part of osteoarthritis pathophysiology: anti-inflammatory, analgesic and neuroprotective effects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):123-129. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129.
30. Wojdasiewicz P, Poniatowski L, Szukiewicz D. The Role of Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:561459. doi: 10.1155/2014/561459. Epub 2014 Apr 30.
31. Takahashi A, de Andres M, Hashimoto K, et al. Epigenetic regulation of interleukin-8, an inflammatory chemokine, in osteoarthritis. Abstracts. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov;23(11):1946-54. doi: 10.1016/j.joca.2015.02.168.
32. Scanzello C, Umoh E, Pessler F, et al. Local cytokine profiles in knee osteoarthritis: elevated synovial fluid interleukin-15 differentiates early from end-stage disease. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Aug;17(8):1040-8. doi: 10.1016/j.joca.2009.02.011. Epub 2009 Mar 6.
33. Sun J, Sun L, Liu J, et al. Serum interleukin-15 levels are associated with severity of pain in patients with knee osteoarthritis. *Dis Markers*. 2013;35(3):203-6. doi: 10.1155/2013/176278. Epub 2013 Sep 2.
34. Торшин ИЮ, Лила АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):388-99. [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoe-pidemiologiya*. 2020;13(4):388-99. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.04.2022/23.05.2022/28.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Сарвилина И.В. <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>

Дыдыкина И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

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