

# Мультиморбидность при остеоартрите и плейотропные эффекты симптоматических средств замедленного действия. Резолюция международного мультидисциплинарного совета экспертов

Мазуров В.И.<sup>1</sup>, Ли́ла А.М.<sup>2,3</sup>, Алексе́ева Л.И.<sup>2,3</sup>, Баймухамедов Ч.Т.<sup>4</sup>, Исаева Б.Г.<sup>5</sup>,  
Искра Д.А.<sup>6</sup>, Каримов М.Ю.<sup>7</sup>, Мирахмедова Х.Т.<sup>8</sup>, Мкртумян А.М.<sup>9</sup>, Набиева Д.А.<sup>10</sup>,  
Наумов А.В.<sup>11</sup>, Ткачева О.Н.<sup>11</sup>, Трофимов Е.А.<sup>1</sup>, Хохлова М.Н.<sup>12</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии  
им. В.А. Насоновой», Москва; <sup>3</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия не-  
прерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; <sup>4</sup>Центр болезней суставов,  
Шымкент; <sup>5</sup>НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы;  
<sup>6</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;  
<sup>7,8,10</sup>Ташкентская медицинская академия, Ташкент; <sup>9</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-  
стоматологический университет», Москва; <sup>11</sup>Российский геронтологический научно-клинический центр  
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, Москва; <sup>12</sup>ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации,  
восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения Москвы», филиал № 1 Клиника  
спортивной медицины, Москва

<sup>1</sup>Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; <sup>2</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;  
<sup>3</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1; <sup>4</sup>Республика Казахстан, 160013, Шымкент,  
ул. Сасбукаева, 32А; <sup>5</sup>Республика Казахстан, 050012, Алматы, ул. Толе Би, 94; <sup>6</sup>Россия, 194044,  
Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; <sup>7,8,10</sup>Республика Узбекистан, 100109, Ташкент, ул. Фараби, 2;  
<sup>9</sup>Россия, 127006, Москва, Долгоруковская ул., 4; <sup>11</sup>Россия, 129226, Москва, 1-я Леонова ул., 16;  
<sup>12</sup>Россия, Москва, 105120, ул. Земляной Вал, 53

В последние десятилетия во всем мире наблюдается увеличение распространенности остеоартрита (ОА) — одного из самых инвалидирующих заболеваний, являющегося значительным бременем для общества. В рамках международного мультидисциплинарного совещания эксперты разных специальностей (ревматологи, неврологи, эндокринологи, гериатры, реабилитологи, травматологи-ортопеды) из России, Узбекистана и Казахстана указали на важность индивидуализированного подхода к пациентам с ОА с учетом коморбидных заболеваний, выделили наиболее актуальные и распространенные клинические фенотипы ОА, обсудили хорошо известные симптом- и структурно-модифицирующие эффекты комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата, а также новые данные о дополнительных (плейотропных) свойствах этих препаратов, которые могут оказывать благоприятное влияние на течение коморбидных заболеваний. В резолюции совета экспертов суммированы результаты обсуждений и выделены вопросы, важные для дальнейшей разработки терапевтических подходов и рекомендаций по ведению таких пациентов.

**Ключевые слова:** остеоартрит; мультиморбидность; плейотропные эффекты; глюкозамин; хондроитин сульфат; фенотип; Терафлекс.

**Контакты:** Людмила Ивановна Алексеева; [dr.alekseeva@gmail.com](mailto:dr.alekseeva@gmail.com)

**Для ссылки:** Мазуров ВИ, Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ., Баймухамедов ЧТ, Исаева БГ, Искра ДА, Каримов МЮ, Мирахмедова ХТ, Мкртумян АМ, Набиева ДА, Наумов АВ, Ткачева ОН, Трофимов ЕА, Хохлова МН. Мультиморбидность при остеоартрите и плейотропные эффекты симптоматических средств замедленного действия. Резолюция международного мультидисциплинарного совета экспертов. Современная ревматология. 2023;17(5):123–131. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-123-131

**Multimorbidity in osteoarthritis and pleiotropic effects of slow-acting symptomatic drugs.  
Resolution of the multidisciplinary International Expert Council  
Mazurov V.I.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>2,3</sup>, Alekseeva L.I.<sup>2,3</sup>, Baymukhamedov Ch.T.<sup>4</sup>, Isaeva B.G.<sup>5</sup>,**

**Iskra D.A.<sup>6</sup>, Karimov M.Yu.<sup>7</sup>, Mirakhmedova H.T.<sup>8</sup>, Mkrtumyan A.M.<sup>9</sup>, Nabieva D.A.<sup>10</sup>,  
Naumov A.V.<sup>11</sup>, Tkacheva O.N.<sup>11</sup>, Trofimov E.A.<sup>1</sup>, Khokhlova M.N.<sup>12</sup>**

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg;

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>3</sup>Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>4</sup>Center of Joint Diseases, Shymkent;

<sup>5</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty; <sup>6</sup>Military Medical Academy named after S.M.

Kirov, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg; <sup>7,8,10</sup>Tashkent Medical Academy, Tashkent; <sup>9</sup>Moscow State Medical Dentistry University, Moscow;

<sup>11</sup>Russian Gerontological Research Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>12</sup>Moscow Centre for Research and Practice in

Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow Healthcare Department, Moscow

<sup>141</sup>, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia; <sup>234A</sup>, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>32/1</sup>, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; <sup>432A</sup>, Sasbukaeva Street, Shymkent 160013,

Kazakhstan; <sup>594</sup>, Tole Bi Street, Almaty 050012, Kazakhstan; <sup>66</sup>, Akademik Lebedev Street, St. Petersburg 194044,

Russia; <sup>7,8,10,2</sup>, Farabi Street, Tashkent 100109, Uzbekistan; <sup>94</sup>, Dolgorukovskaya Street, Moscow 127006, Russia;

<sup>1116</sup>, Ist Leonova Street, Moscow 129226, Russia; <sup>1253</sup>, Zemlyanoy Val Street, Moscow 105120, Russia

*In recent decades, the prevalence of osteoarthritis (OA), one of the most disabling diseases, has increased worldwide, which imposes a significant burden on society. At the international multidisciplinary meeting, experts of various specialties (rheumatology, neurology, endocrinology, geriatrics, rehabilitation, traumatology and orthopedics) from Russia, Uzbekistan, and Kazakhstan discussed the importance of an individualized approach to the treatment of patients with OA, taking into account comorbidities, identified the most important and common clinical phenotypes of the disease, discussed known symptom- and structure-modifying effects of a combination of glucosamine and chondroitin sulfate, and new data on additional (pleiotropic) effects of these drugs that may have a positive impact on the course of comorbid diseases and conditions. The resolution of the Expert Council summarizes the results of the discussion and focuses on issues that are important for the further development of therapeutic approaches and recommendations for the management of such patients.*

**Keywords:** osteoarthritis; multimorbidity; pleiotropic effects; glucosamine; chondroitin sulfate; phenotype; Theraflex.

**Contact:** Lyudmila Ivanovna Alekseeva; [dr.alekseeva@gmail.com](mailto:dr.alekseeva@gmail.com)

**For reference:** Mazurov VI, Lila AM, Alekseeva LI, Baymukhamedov ChT, Isaeva BG, Iskra DA, Karimov MYu, Mirakhmedova HT, Mkrtumyan AM, Nabieva DA, Naumov AV, Tkacheva ON, Trofimov EA, Khokhlova MN. Multimorbidity in osteoarthritis and pleiotropic effects of slow-acting symptomatic drugs. Resolution of the multidisciplinary International Expert Council. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):123–131. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-123-131

Целью международного мультидисциплинарного совещания экспертов являлась оценка распространенности и особенностей течения остеоартрита (ОА) при наличии сочетанной патологии с точки зрения мультидисциплинарного подхода (влияние метаболического синдрома, эндокринных, сердечно-сосудистых, неврологических и других заболеваний, в том числе в пожилом возрасте) для создания алгоритмов индивидуальных подходов к лечению и прогноза при различных фенотипах ОА. Кроме того, в задачи экспертов входило определение современной стратегии фармакотерапии ОА у пациентов с коморбидными заболеваниями, учитывая возможные дополнительные эффекты наиболее часто применяемых симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), таких как глюкозамин (ГА) и хондроитина сульфат (ХС).

ОА — одно из самых распространенных заболеваний. Согласно современным представлениям, ОА характеризуется клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- или микроповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы. Фактически это заболевание всего организма, в основе которого лежит системное воспаление низкой интенсивности, свойственное и другим патологиче-

ским состояниям, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет (СД) 2-го типа (СД2).

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]. Ежегодно в Российской Федерации диагноз ОА впервые устанавливается более чем 600 тыс. пациентов, но эти данные не позволяют корректно оценить его распространенность, поскольку не все больные обращаются за медицинской помощью [2]. Результаты эпидемиологического исследования, проведенного сотрудниками ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», показали, что ОА коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13% населения России старше 18 лет [3].

#### Фенотипы ОА

Клиническая гетерогенность ОА является одной из основных причин получения разных результатов во многих клинических исследованиях и обосновывает необходимость разработки персонализированных терапевтических подходов [4]. В последнее время исследования в области ОА сосредоточены на изучении его молекулярных и клинических фенотипов, которые могут различаться по этиологическим факторам, патологическим путям развития, скорости про-

грессирования поражения и т. д. Выделение и характеристика различных фенотипов ОА, т. е. дифференциация пациентов в зависимости от преобладающего механизма развития болезни, могут служить основой для разработки тактики лечения, позволяя перейти от недостаточно эффективной симптоматической к более эффективной болезнью-модифицирующей терапии, а также разрабатывать профилактические подходы на базе фенотипически детерминированных факторов риска [5].

В процессе обсуждения эксперты пришли к согласию в определении основных клинических фенотипов: *метаболического, воспалительного, посттравматического, микрокристаллического, остеопоротического и смешанного*.

#### **Метаболический синдром, СД, ССЗ и ОА. Метаболический фенотип ОА**

ОА и СД2 часто сосуществуют вследствие их высокой распространенности и общих факторов риска. До половины пациентов с СД2 (29–47%) имеют ту или иную форму артрита, наиболее часто ОА [6, 7]. В крупном метаанализе, включающем 49 эпидемиологических исследований с общим числом участников более 1,1 млн, показано повышение риска развития ОА у пациентов с СД2 по сравнению с популяцией без СД2: относительный риск (ОР) – 1,46 (95% доверительный интервал, ДИ 1,08–1,96) [6].

Кроме того, СД2 является независимым фактором риска развития тяжелого ОА. Так, частота эндопротезирования при наличии СД2 оказалась почти в 3 раза выше, чем при его отсутствии: соответственно 17,7 (95% ДИ 9,4–30,2) и 5,3 (95% ДИ 4,1–6,6) на 1000 человеко-лет ( $p=0,001$ ) [8]. При этом как краткосрочные, так и отдаленные результаты операций у пациентов с СД2 намного хуже. Известно, что любые хирургические вмешательства у пациентов с СД2 ассоциированы с повышенным риском послеоперационных инфекций и летальности [9].

В связи с очевидной взаимосвязью ОА с метаболическим синдромом и СД2 изучение причин и механизмов патогенеза этих заболеваний является весьма актуальным [10]. Известно, что биомеханические свойства хрящевой ткани в значительной степени зависят от состава внеклеточного матрикса. Существуют доказательства того, что метаболические нарушения, связанные с СД, также изменяют и состав внеклеточного матрикса хряща. Исследования на животных моделях СД показали, что при нарушении обмена глюкозы происходит снижение выработки коллагена в хрящевой и костной ткани на 48–54% [11, 12] и повышение катаболизма протеогликанов (ПТГ) и гликозаминогликанов (ГАГ): активность ферментов, разрушающих ГАГ у мышей с экспериментальным СД была увеличена примерно в 3–10 раз по сравнению с группой контроля без СД [13].

Особенно важен вклад ожирения в развитие и быстрое прогрессирование ОА. Несомненны биомеханические эффекты лишнего веса (повышение нагрузки на сустав и связочный аппарат) при прямохождении. Кроме того, ожирение имеет хорошо известные метаболические последствия, которые усугубляют течение ОА [14]. К ним относятся повышенная продукция воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), и адипокинов (например, лептина и резистина), которые способствуют развитию воспаления и могут ускорить прогрессирование ОА [15].

Снижение физической активности при ОА связано с выраженностью симптомов и уже само по себе ассоциируется с повышением риска ССЗ и смертности. За последнее десятилетие в ряде наблюдательных исследований установлено, что пациенты с ОА подвержены повышенному риску преждевременной смерти по сравнению с общей популяцией. Метаанализ данных эпидемиологических исследований показал наличие значимой ассоциации ОА с увеличением общей смертности (ОР 1,18; 95% ДИ 1,08–1,28) и смертности от ССЗ (ОР 1,21; 95% ДИ 1,10–1,34). Риск смерти оказался выше для исследований, проведенных в Европе, при генерализованном ОА и у пациентов с рентгенологически подтвержденным диагнозом ОА [16].

#### **Особенности ведения пациентов с ОА в геронтологической практике. Остеопоротический фенотип ОА**

ОА у пациентов пожилого и старческого возраста является не только распространенным, но и одним из главных заболеваний, влияющих на продолжительность активной жизни, ее качество, появление зависимостей и потерю автономности [17]. Кроме того, в недавно опубликованном метаанализе установлено, что при наличии постоянной боли ОА на 35–37% увеличивает общую смертность [18]. Немаловажно, что ОА – одна из причин развития старческой астении [19, 20], которая приводит к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, к утрате автономности и смерти [21]. Считается, что старческая астения – частое осложнение тяжелых стадий ОА [22] и эндопротезирования тазобедренных и коленных суставов [23]. Синдром падений и саркопении также служат серьезными причинами снижения качества и продолжительности жизни в популяции старше 60 лет [24, 25].

У пациентов старших возрастных групп ОА нередко сочетается с остеопорозом, что выделяется многими авторами как «остеопоротический фенотип ОА». Такое сочетание взаимно усиливает прогрессирование обоих заболеваний и требует комплексного подхода к лечению [26]. Выделение остеопоротического фенотипа ОА послужило стимулом для проверки в клинических исследованиях антиостеопоротической терапии (бисфосфонаты, кальцитонин, стронция рanelат) [27].

#### **Воспалительный фенотип ОА**

Для воспалительного фенотипа ОА характерен синовит как проявление локализованного, более тяжелого и выраженного воспалительного процесса в суставе. Такие пациенты могут быть идентифицированы с помощью методов визуализации и определения сывороточных биомаркеров [28, 29]. Воспаление синовиальной оболочки связано с прогрессирующей недостаточностью сустава, и у некоторых пациентов с ОА противовоспалительная терапия может способствовать сохранению структуры хряща. Выделение воспалительного фенотипа ОА стало основанием для проведения клинических исследований, направленных на изучение эффективности генно-инженерных биологических препаратов (антител к ФНО $\alpha$  и др.) в лечении ОА [27, 30].

#### **Посттравматический фенотип ОА**

Травма сустава является существенным фактором риска развития ОА. Повреждение суставного хряща может происходить как сразу, так и через несколько лет после травмы.



Даже при восстановлении биомеханики сустава (фиксация внутрисуставных переломов, реконструкция поврежденных связок) частота развития посттравматического ОА (ПТОА) варьируется от 20 до 50% и более [31]. ПТОА поражает более молодых пациентов и характеризуется довольно быстрым прогрессированием.

В последнее время активно изучается роль воспаления в патогенезе ПТОА [32, 33]. В развитии ПТОА задействованы молекулярные и клеточные механизмы. Особенности воспалительной реакции после травмы подчеркивают ее роль в формировании ПТОА: признаки воспаления выявляются в ранние сроки после повреждения сустава, характерно низкоинтенсивное воспаление; оно может развиваться даже в отсутствие нестабильности сустава после травмы; степень/тяжесть первоначальной травмы влияет на выраженность синовита, который способствует дальнейшему повреждению хряща и является модифицируемым проявлением ПТОА.

После травмы все ткани сустава вовлечены в воспалительный процесс, поэтому его развитие могут поддерживать различные типы клеток. Синовиальная оболочка, суставной хрящ и субхондральная кость реагируют на травму изменением метаболической активности и экспрессии провоспалительных белков, отмечается подавление синтеза коллагена и ПТГ в суставном хряще. Оставшиеся жизнеспособные хондроциты отвечают на травму повышенной синтетической активностью и сверхэкспрессией матриксных металлопротеиназ и провоспалительных медиаторов, что приводит к деструкции хрящевого матрикса [34]. Ранняя хондропротекторная терапия может замедлить процесс апоптоза хондроцитов, который развивается как непосредственно в результате травмы, так в более поздние сроки вследствие воспаления [35].

#### Микрокристаллический фенотип ОА

Здоровый суставной хрящ устойчив к минерализации внеклеточного матрикса. Эта резистентность обеспечивается за счет синтеза ингибиторов кальцификации и поддержания суставных хондроцитов в зрелом состоянии, без гипертрофической дифференциации. Потеря ПТГ, которая часто наблюдается на самых ранних стадиях ОА, способствует кальцификации суставного хряща, так как ПТГ являются мощными ингибиторами минерализации [36]. Предполагается, что кальцификация — раннее явление, возникающее до начала разрушения хряща. Частота обнаружения кристаллов пирофосфата кальция увеличивается на поздней стадии ОА, в то же время кристаллы основных фосфатов кальция (гидроксиапатита и др.) чаще выявлялись на более ранней стадии болезни, что, по мнению исследователей, указывает на их участие в развитии заболевания [37]. Образование кальцийсодержащих кристаллов — активный, высокорегулируемый и сложный биологический процесс, который инициируется хондроцитами и модифицируется генетическими факторами, нарушением регуляции митофагии или апоптоза, воспалением и активацией специфических клеточных сигнальных путей. Кристаллы запускают ответные реакции в хондроцитах, фибробластах и макрофагах, что приводит к воспалению, гибели клеток и катаболизму хряща [38]. Было показано, что кристаллы кальция создают реальное микрокристаллическое «напряжение» для хондроцитов и синовиоцитов, активируя хондроциты так же, как и ранее известные и хорошо описанные механические, окислительные или биохимические виды стресса при ОА [39].

#### Смешанный фенотип ОА

Данный фенотип был выделен в связи с возможностью сочетания нескольких фенотипов ОА у одного пациента.

#### Место SYSADOA в лечении ОА, согласно текущим рекомендациям

Современные рекомендации по лечению ОА предполагают комплексное, системное ведение пациента. В сентябре 2021 г. были утверждены клинические рекомендации (КР) Минздрава России по диагностике и лечению ОА коленных и тазобедренных суставов [40, 41], в создании которых принимали участие специалисты трех ассоциаций: травматологи-ортопеды, ревматологи и реабилитологи. КР описывают комплекс немедикаментозных и медикаментозных средств для болезнь-модифицирующего и симптоматического лечения пациента. Однако в них недостаточно освещены вопросы диагностики и консервативных методов терапии, хотя и представлены основные группы лекарственных средств, применяемых в настоящее время.

Начиная с самых ранних стадий ОА, рекомендовано в качестве средств базисной терапии на длительный срок назначать ГА, ХС и их комбинацию. Российские эксперты заключают, что для структурно-модифицирующего действия этих препаратов продолжительность лечения должна составлять не менее 2 лет. В КР подчеркивается, что, в отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), после прекращения лечения препараты ГА и ХС могут демонстрировать эффект последствия в течение 2–4 мес. При достижении требуемого уровня анальгезии на фоне приема ГА и ХС доза НПВП может быть снижена, что приводит к уменьшению частоты связанных с их назначением неблагоприятных явлений. Если клинический эффект после 3 мес лечения ГА и ХС отсутствует, то такая терапия должна быть прекращена [40, 41]. Остаются нерешенными вопросы, касающиеся сочетанной терапии ОА и сопутствующих (коморбидных) заболеваний, которые имеются у большинства пациентов с ОА, возможности уменьшения полипрагмазии, снижения риска лекарственных взаимодействий, а также недостаточной приверженности терапии.

В Европейских клинических согласительных рекомендациях ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) назначение пероральных форм ГА и/или ХС рассматривается как первый шаг в лечении ОА. Неомыляемые соединения сои и авокадо упоминаются в качестве возможной альтернативы ГА и ХС [42]. Специалисты США изменили свой подход к ведению пациентов с ОА: ХС рекомендован при ОА суставов кистей [43].

Чтобы найти консенсус между основными клиническими рекомендациями в России, Европе и США, в 2019 г. был проведен международный совет экспертов. Было отмечено, что применение комбинации ГА и ХС имеет преимущества перед монотерапией этими препаратами. Эксперты определили, что оптимальными терапевтическими дозами являются 800–1200 мг/сут ХС и 1500 мг/сут ГА [44].

Необходимо отметить, что ни одна из международных ассоциаций не выделяет возможность применения парентеральных SYSADOA для лечения ОА. Очевидно, что достичь структурно-модифицирующего эффекта при помощи парентеральных средств невозможно из-за ограниченного по длительности курса инъекций, и в наших странах такие препараты применяются в качестве альтернативы на первоначальном этапе лечения ОА.

### Современный взгляд на фармакодинамику ГА и ХС

Классические представления о механизме действия ГА и ХС предполагают их участие в синтезе соединительной ткани, предотвращении процессов разрушения хряща и стимулировании регенерации хрящевой ткани, т. е. антикатаболический и анаболический эффекты. Было установлено, что введение экзогенного ГА стимулирует продукцию ГАГ и ПТГ в хрящевой ткани, замедляет деградацию агрекана, проявляет собственное умеренное противовоспалительное действие за счет подавления синтеза ИЛ1 $\beta$ . На животных моделях было показано структурно-модифицирующее действие препарата (уменьшение повреждения хряща). В свою очередь, ХС увеличивает синтез коллагена II типа, ГАГ и ПТГ хрящевого матрикса хондроцитами, ингибирует синтез эластазы и гиалуронидазы, матриксных металлопротеиназ, стимулирует образование гиалуроновой кислоты синовиальных клетками, поддерживая вязкость синовиальной жидкости. ХС подавляет воспалительный процесс, ингибируя ядерный фактор NF- $\kappa$ B, снижая синтез провоспалительных медиаторов и ферментов катаболизма. ХС влияет и на субхондральную кость при ОА, ингибируя выработку циклооксигеназы (ЦОГ) 2, простагландина E<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>) и металлопротеиназ, уменьшает процессы резорбции субхондральной кости, подавляя экспрессию RANKL и активируя синтез остеопротегерина [45].

Клинически эти эффекты проявляются анальгетическим действием [46] и улучшением функции суставов, а при инструментальной визуализации может отмечаться замедление прогрессирования структурных изменений хряща [47]. В недавнем крупном наблюдательном исследовании с участием 1102 пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов, длительно использовавших комбинированный препарат ГА и ХС (Терафлекс®), продемонстрированы существенное снижение не только выраженности боли, но и потребности пациентов в регулярном или периодическом применении НПВП, а также хорошие показатели безопасности такой терапии [48].

Помимо данных о классических эффектах ГА и ХС в тканях сустава (благоприятное действие на хрящевую и соединительную ткань, субхондральную кость), имеются сведения и об их внесуставном действии.

### SYSADOA: возможные дополнительные эффекты ХС и ГА у пациентов с ОА и коморбидными заболеваниями

На сегодняшний день опубликованы данные о том, что лечение ОА базисными SYSADOA (ХС) может сопровождаться снижением кардиоваскулярного риска. В недавнем исследовании случай-контроль было оценено 23 585 случаев острого инфаркта миокарда (ОИМ) и 117 405 пациентов группы контроля. Применение ХС сопровождалось снижением риска развития ОИМ на 43% (скорректированное отношение шансов, ОШ 0,57; 95% ДИ 0,46–0,72). При этом применение ГА не было связано ни с повышением, ни с уменьшением риска развития ОИМ (скорректированное ОШ 0,86; 95% ДИ 0,66–1,08) [49].

В настоящее время установлено, что системное воспаление играет существенную роль в формировании и повреждении атеросклеротических бляшек и развитии сердечно-сосудистых осложнений [50–52], а также в нарушении липидного обмена у пациентов с избыточной массой тела или ожирением [53]. Подтверждением этой концепции яв-

ляется повышение в крови у больных с ишемической болезнью сердца уровня маркеров этого патологического процесса: СРБ, ИЛ6, ФНО $\alpha$ , фибриногена, молекул адгезии и др. [54–56]. В связи с этим влияние ГА и ХС на уровень маркеров системного воспаления может способствовать снижению сердечно-сосудистого риска. Как было показано, ХС ингибирует факторы воспаления, связанные с NF- $\kappa$ B, что в конечном счете снижает активность ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ФНО $\alpha$  и ПГЕ<sub>2</sub>, а также экспрессию ЦОГ2 [57, 58]. А в недавнем исследовании NHANES, в котором приняли участие почти 10 тыс. взрослых в возрасте 25 лет и старше, применение ГА и ХС было связано со значительным уменьшением уровня СРБ [59, 60].

Современные данные говорят о том, что метаболический синдром и низкоинтенсивное воспаление ассоциированы с нарушением состава и функции кишечного микробиома [61, 62]. Консенсус экспертов ESCEO пришел к заключению, что благоприятное влияние ГА и ХС на кишечный микробиом (увеличение доли микроорганизмов, ассоциированных со снижением уровня воспаления) может быть одним из факторов, снижающих риск развития и прогрессирования ОА, особенно у пожилых пациентов с метаболическим синдромом при использовании ряда лекарств. ГА и ХС оказывают терапевтическое действие при ОА, в том числе за счет пребиотического влияния на состав микрофлоры, а различия в терапевтическом ответе на терапию ГА и ХС могут быть связаны с различиями в индивидуальном составе микробиоты [63].

Появляется все больше данных о роли ПТГ и ГАГ в физиологических процессах эндотелия и развитии атеросклероза. ХС относится к наиболее распространенным ГАГ гликокаликса, покрывающего эндотелий сосудов и регулирующего физиологические процессы эндотелия, такие как фильтрация жидкости и макромолекул, сосудистый тонус, гемостаз, миграция нейтрофилов [64]. Таким образом, одно из действий ХС связано со стабилизацией функции эндотелия. Также было высказано предположение, что ПТГ и ГАГ в гликокаликсе играют определенную роль в возникновении и прогрессировании атеросклероза [65]. Так, в эксперименте установлено, что ХС непосредственно прикрепляется к атероматозной бляшке, резко уменьшая ее размер, подавляет действие ФНО $\alpha$ , способствует заживлению повреждения эндотелия, уменьшает количество моноцитов и дифференцировку макрофагов в пенистые клетки [66].

### Особенности выбора перорального препарата ГА и ХС

На данный момент рынка России, Европы и США изобилуют средствами, которые содержат ХС, ГА, коллаген, экстракты босвеллии, сои и другие действующие вещества, в целом направленные на лечение симптомов ОА. Однако данные продукты имеют очень широкую вариативность по уровню качества, регистрационному статусу (лекарственное средство/БАД) и форме выпуска (таблетки, капсулы, порошки). Как признают эксперты в Европе, повсеместно существует недостаток средств высокого качества с лекарственным статусом [42].

При выборе лекарственной формы препарата клиницист должен учитывать современные данные об особенностях фармакокинетики ГА и ХС. Так, известно, что всасывание ХС происходит быстро, если он предварительно растворен в воде. Связано это с тем, что абсорбция ХС осуществляется

преимущественно в верхних отделах желудочно-кишечного тракта посредством активного парацеллюлярного транспорта [67]. Поэтому, если лекарственная форма предполагает быструю деградацию в желудке и перевод активной субстанции в растворенный вид, это может создать дополнительные преимущества для абсорбции ХС. Ввиду этого капсулированные формы (например, препараты Терафлекс® и Терафлекс® Адванс), возможно, имеют преимущество благодаря способности быстро растворяться в желудке, что дает больше шансов для абсорбции в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Однако это предположение требует подтверждения в фармакокинетических исследованиях различных форм выпуска пероральных препаратов хондроитина [68].

Важно, что всасывание ХС происходит как в виде «цельных» молекул, так и в виде ферментированных дериватов. Мономеры, олиго- и полисахариды, образующиеся в результате ферментативного гидролиза ХС, появляются в крови и тканях вместе с нативным ХС [69]. Абсолютная биодоступность капсулированных ХС составляет 10–12% («цельная» молекула), при этом дополнительно еще около 20% всасывается в виде низкомолекулярных дериватов (НМД) ХС [70]. Возможно, НМД и являются «действующими кирпичиками» для синтеза ГАГ.

Исследования с меченым технецием ХС показывают тропизм ХС и его дериватов к хрящевой ткани. Кажется неожиданным, но применение пероральных форм создает гораздо более высокие концентрации НМД ХС, чем использование парентеральных форм [69].

Таким образом, для достижения структурно-модифицирующего эффекта представляется обоснованным длительное применение пероральных форм ХС, так как именно в этой форме возможно поступление НМД ХС в ткани сустава. Учитывая возможную дозозависимость «пластического» эффекта, рекомендовано использовать формы выпуска с дозами не менее 800–1200 мг ХС и 1500 мг ГА.

#### Заключение. Ведение пациента с ОА с учетом коморбидности

В заключение участники совета экспертов подчеркнули актуальность рассмотренных вопросов и плодотворный характер совещания. В ходе дискуссии эксперты различных специальностей (ревматологи, терапевты, неврологи, эндокринологи, геронтологи, реабилитологи и травматологи-ортопеды) выработали ряд выводов и рекомендаций, которые были единогласно приняты.

1. Лечение больного ОА в реальной клинической практике должно быть основано на индивидуальной оценке состояния здоровья с учетом коморбидных заболеваний и фенотипа ОА, а также и на доказательствах эффективности и безопасности средств и методов терапии.

2. Возможно выделение пяти наиболее актуальных фенотипов ОА: метаболический (единогласно), воспалительный (единогласно), остеопоротический (единогласно), посттравматический (большинство экспертов), микрокристаллический (большинство экспертов), смешанный (большинство экспертов).

Каждый фенотип не просто имеет набор характерных симптомов, но подразумевает индивидуальный подход к терапии. Возможно сочетание/комбинация фенотипов у одного пациента.

Терапия SYSADOA важна при всех фенотипах ОА, но особое значение имеет наличие у ряда препаратов этой группы, в частности у ГА и ХС, структурно-модифицирующего действия, что может обеспечивать *болезнь-модифицирующий эффект*.

3. Препараты ГА и ХС должны назначаться а) в доказанно эффективных (терапевтических) дозах и б) иметь высокое (фармацевтическое) качество субстанций и технологии производства, что важно для получения прогнозируемого клинического эффекта.

4. Имеющиеся данные о внесуставных эффектах ГА и ХС важно учитывать при индивидуализированном лечении пациентов с различными коморбидными состояниями.

5. Комбинированный препарат Терафлекс® является универсальным средством для лечения пациентов с различными фенотипами ОА:

- содержит активные компоненты с доказанным симптом-модифицирующим и структурно-модифицирующим действием;
- является наиболее изученным препаратом для лечения ОА;
- имеет доказанный профиль эффективности и безопасности у пациентов с ОА, страдающих различными коморбидными заболеваниями;
- обладает спектром эффектов, актуальных при разных фенотипах ОА.

6. Ключевую роль в терапии ОА играют терапевты. Врачи первичного звена являются первыми и основными специалистами, занимающимися лечением ОА. Ревматологи оказывают консультативную помощь в диагностике и лечении сложных случаев.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *Lancet*. 2020 Nov 28;396(10264):1711–1712. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3. Epub 2020 Nov 4.
2. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9–21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9–21. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
3. Галушко ЕА, Большакова ТВ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2009;(1):11–17. [Galushko EA, Bol'shakova TV, Vinogradova IB, et al. The structure of rheumatic diseases among the adult population of Russia according to epidemiological research (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009;(1):11–17. (In Russ.)].
4. Li S, Cao P, Chen T, Ding C. Latest insights in disease-modifying osteoarthritis drugs development. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023 May 13;15:1759720X231169839. doi: 10.1177/1759720X231169839.
5. Mobasher A, Saarakkala S, Finnilä M, et al. Recent advances in understanding the phenotypes of osteoarthritis. *F1000Res*. 2019 Dec 12;8:F1000 Faculty Rev-2091. doi: 10.12688/f1000research.20575.1.
6. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and



- osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2015 Jun 2;1(1):e000077. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000077. eCollection 2015.
7. King KB, Rosenthal AK. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jun;23(6):841-50. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.031. Epub 2015 Mar 30.
8. Schett G, Kleyer A, Perricone C, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2013 Feb;36(2):403-9. doi: 10.2337/dc12-0924. Epub 2012 Sep 21.
9. Lopez-de-Andres A, Hernandez-Barrera V, Martinez-Huedo MA, et al. Type 2 diabetes and in-hospital complications after revision of total hip and knee arthroplasty. *PLoS One*. 2017 Aug 24;12(8):e0183796. doi: 10.1371/journal.pone.0183796.
10. Veronese N, Cooper C, Reginster JY, et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Aug;49(1):9-19. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.005. Epub 2019 Jan 11.
11. Spanheimer RG, Umpierrez GE, Stumpf V. Decreased collagen production in diabetic rats. *Diabetes*. 1988 Apr;37(4):371-6. doi: 10.2337/diab.37.4.371.
12. Umpierrez GE, Zlatev T, Spanheimer RG. Correction of altered collagen metabolism in diabetic animals with insulin therapy. *Matrix*. 1989 Aug;9(4):336-42. doi: 10.1016/s0934-8832(89)80010-1.
13. Silberberg R, Hirshberg GE, Lesker P. Enzyme Studies in the Articular Cartilage of Diabetic Rats and of Rats Bearing Transplanted Pancreatic Islets. *Diabetes*. 1977 Aug;26(8):732-5. doi: 10.2337/diab.26.8.732.
14. King KB, Rosenthal AK. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jun;23(6):841-50. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.031. Epub 2015 Mar 30.
15. Stenholm S, Koster A, Alley DE, et al. Adipocytokines and the metabolic syndrome among older persons with and without obesity – the InCHIANTI Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Jul;73(1):55-65. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03742.x.
16. Veronese N, Cereda E, Maggi S, et al. Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):160-167. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.002. Epub 2016 Apr 13.
17. Наумов АВ, Воробьева НМ, Ховасова НО и др. Распространенность остеоартрита и его ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1482-1490. [Naumov AV, Vorob'eva NM, Khovasova NO, et al. The prevalence of osteoarthritis and its association with geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EUCALYPTUS. *Tera-pevticheskii arkhiv*. 2021;93(12):1482-1490. (In Russ.)].
18. Leyland KM, Gates LS, Sanchez-Santos MT, 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 Mar;33(3):529-545. doi: 10.1007/s40520-020-01762-2. Epub 2021 Feb 15.
19. Sharma PK, Reddy BM, Ganguly E. Frailty Syndrome among oldest old Individuals, aged 80 years: Prevalence & Correlates. *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2020 Dec 1;5(4):92-101. doi: 10.22540/JFSF-05-092. eCollection 2020 Dec.
20. Thinuan P, Siviroj P, Lertrakarnnon P, Lorga T. Prevalence and Potential Predictors of Frailty among Community-Dwelling Older Persons in Northern Thailand: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 8;17(11):4077. doi: 10.3390/ijerph17114077.
21. Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Рунихина НК и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(1):11-46. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. *Rossiiskii zhurnal geriatricheskoi meditsiny*. 2020;(1):11-46. (In Russ.)].
22. Meessen JMTA, Leichtenberg CS, Tilbury C, et al. Frailty in endstage hip or knee osteoarthritis: validation of the Groningen Frailty Indicator (GFI) questionnaire. *Rheumatol Int*. 2018 May;38(5):917-924. doi: 10.1007/s00296-017-3868-1. Epub 2017 Nov 17.
23. Salaffi F, Farah S, Di Carlo M. Frailty syndrome in rheumatoid arthritis and symptomatic osteoarthritis: an emerging concept in rheumatology. *Acta Biomed*. 2020 May 11;91(2):274-296. doi: 10.23750/abm.v91i2.9094.
24. Knox PJ, Coyle PC, Pugliese JM, et al. Hip osteoarthritis signs and symptoms are associated with increased fall risk among communitydwelling older adults with chronic low back pain: a prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2021 Mar 3;23(1):71. doi: 10.1186/s13075-021-02455-5.
25. De Ceuninck F, Fradin A, Pastoureau P. Bearing arms against osteoarthritis and sarcopenia: when cartilage and skeletal muscle find common interest in talking together. *Drug Discov Today*. 2014 Mar;19(3):305-11. doi: 10.1016/j.drudis.2013.08.004. Epub 2013 Aug 20.
26. Алексеева ЛИ. Остеоартрит и остеопороз – две противоположности или одно целое? *Opinion Leader*. 2018;(1):32-36. [Alekseeva LI. Are osteoarthritis and osteoporosis – two opposites or one whole? *Opinion Leader*. 2018;(1):32-36. (In Russ.)].
27. Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: a step forward. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan;78(1):3-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213864. Epub 2018 Aug 28.
28. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017 Feb 2;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9.
29. Siebuhr AS, Bay-Jensen AC, Jordan JM, et al. Inflammation (or synovitis) – driven osteoarthritis: an opportunity for personalizing prognosis and treatment? *Scand J Rheumatol*. 2016;45(2):87-98. doi: 10.3109/03009742.2015.1060259. Epub 2015 Oct 20.
30. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Телыше́в КА. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология*. 2019;13(2):4-8. [Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):4-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8
31. Kramer WC, Hendricks KJ, Wang J. Pathogenetic mechanisms of posttraumatic osteoarthritis: opportunities for early intervention. *Int J Clin Exp Med*. 2011;4(4):285-98. Epub 2011 Oct 21.
32. Головач ИЮ, Заирный ИМ, Семенив ИП. Посттравматический остеоартрит: воспалительные, клеточные и биомеханические механизмы прогрессирования заболевания. *Травма*. 2016;17(1):99-104. [Golovach IYu, Zazirnyi IM, Semeniv IP. Post-traumatic osteoarthritis: inflammatory, cellular and biomechanical mechanisms of disease progression. *Travma*. 2016;17(1):99-104. (In Russ.)].
33. Мазуров ВИ, Трофимова АС, Трофимов ЕА. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2016;8(2):116-124. [Mazurov VI, Trofimova AS, Trofimov EA. Risk factors and some aspects of osteoarthritis pathogenesis. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2016;8(2):116-124. (In Russ.)].
34. Lieberthal J, Sambamurthy N, Scanzello CR. Inflammation in joint injury and post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov;23(11):1825-34. doi: 10.1016/j.joca.2015.08.015.
35. Szczodry M, Coyle CH, Kramer SJ, Smolinski P, Chu CR. Progressive chondrocyte death after impact injury indicates a need for chondroprotective therapy. *Am J Sports Med*. 2009 Dec;37(12):2318-22. doi: 10.1177/0363546509348840. Epub 2009 Oct 28.
36. Якупова СП. Микрористаллический фенотип остеоартрита. *Opinion Leader*. 2018;(7):50-53. [Yakupova SP. Microcrystalline phenotype of osteoarthritis. *Opinion Leader*. 2018;(7):50-53. (In Russ.)].
37. Frallonardo P, Ramonda R, Peruzzo L, et al. Basic calcium phosphate and pyrophosphate crystals in early and late osteoarthritis: relationship with clinical indices and inflamma-

- tion. *Clin Rheumatol*. 2018 Oct;37(10):2847-2853. doi: 10.1007/s10067-018-4166-3. Epub 2018 Jun 7.
38. Bernabei I, So A, Busso N, et al. Cartilage calcification in osteoarthritis: mechanisms and clinical relevance. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Jan;19(1):10-27. doi: 10.1038/s41584-022-00875-4. Epub 2022 Dec 12.
39. Ea HK, Nguyen C, Bazin D, et al. Articular cartilage calcification in osteoarthritis: Insights into crystal-induced stress. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63(1):10-8. doi: 10.1002/art.27761.
40. Общероссийская Общественная Организация травматологов-ортопедов России (АТОР). Общероссийская Общественная организация Ассоциация Ревматологов России (АРР). 2021. Клинические Рекомендации «Гонартроз» МЗ РФ. ID-667. [All-Russian Public Organization of traumatologists-orthopedists of Russia (ATOR). All-Russian Public Organization Association of Rheumatologists of Russia (ARR). 2021. Clinical Recommendations "Gonarthrosis" of the Ministry of Health of the Russian Federation. ID-667].
41. Общероссийская Общественная Организация травматологов-ортопедов России (АТОР). Общероссийская Общественная организация Ассоциация Ревматологов России (АРР). 2021. Клинические Рекомендации «Коксартроз» МЗ РФ. ID-666. [All-Russian Public Organization of traumatologists-orthopedists of Russia (ATOR). All-Russian Public Organization Association of Rheumatologists of Russia (ARR). 2021. Clinical Recommendations of "Coxarthrosis" of the Ministry of Health of the Russian Federation. ID-666].
42. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
43. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb;72(2):149-162. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6.
44. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Бабаева АР и др. Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция международного совещания экспертов. Современная ревматология. 2019;13(4):143-147. [Lila AM, Alekseeva LI, Babaeva AR, et al. Pharmacological treatment options for osteoarthritis: focus on symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) and individual patient characteristics: Resolution of the International Expert Meeting. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):143-147. (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2019-4-143-147
45. Lippiello L. Collagen Synthesis in Tenocytes, Ligament Cells and Chondrocytes Exposed to a Combination of Glucosamine HCl and Chondroitin Sulfate. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2007 Jun;4(2):219-24. Epub 2006 Dec 1.
46. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):795-808. doi: 10.1056/NEJMoa052771.
47. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):547-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906
48. Lila AM, Alekseeva LI, Baranov AA, Taskina EA, Kashevarova NG, Lapkina NA, Trofimov EA. Chondroitin sulfate and glucosamine combination in patients with knee and hip osteoarthritis: A long-term observational study in Russia. *World J Orthop* 2023;14(6):443-457. doi: 10.5312/wjo.v14.i6.443
49. Mazzucchelli R, Rodriguez-Martin S, Garcia-Vadillo A, et al. Risk of acute myocardial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study. *PLoS One*. 2021 Jul 12;16(7):e0253932. doi: 10.1371/journal.pone.0253932. eCollection 2021.
50. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):115-26. doi: 10.1056/NEJM199901143400207.
51. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1135-43. doi: 10.1161/hc0902.104353.
52. Elkind MS. Inflammation, atherosclerosis, and stroke. *Neurologist*. 2006 May;12(3):140-8. doi: 10.1097/01.nrl.0000215789.70804.b0.
53. Лимарева ЛВ, Гинзбург ММ, Сазонова ОВ и др. Оценка взаимосвязи маркеров воспаления, адипокинов и параметров липидного обмена у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Вопросы питания. 2017;86(1):41-47. [Limareva LV, Ginzburg MM, Sazonova OV, et al. Evaluation of the relationship between markers of inflammation, adipokines and parameters of lipid metabolism in overweight and obese individuals. *Voprosy pitaniya*. 2017;86(1):41-47. (In Russ.)].
54. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jan 9;375(9709):132-40. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7. Epub 2009 Dec 22.
55. Ridker PM. Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: implications for longevity. *Nutr Rev*. 2007 Dec;65(12 Pt 2):S253-9. doi: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00372.x.
56. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001 Oct 26;89(9):763-71. doi: 10.1161/hh2101.099270.
57. Xu CX, Jin H, Chung YS, et al. Chondroitin sulfate extracted from the Styela clava tunic suppresses TNF-alpha-induced expression of inflammatory factors, VCAM-1 and iNOS by blocking Akt/NF-kappaB signal in JB6 cells. *Cancer Lett*. 2008 Jun 8;264(1):93-100. doi: 10.1016/j.canlet.2008.01.022. Epub 2008 Mar 4.
58. Chou MM, Vergnolle N, McDougall JJ, et al. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1beta, matrix metalloproteinase-9, and cartilage damage in arthritis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005 Apr;230(4):255-62. doi: 10.1177/153537020523000405.
59. Zipperer MB, Churilla JR, Stapleton JN, Richardson MR. Joint effect of cognitive function and C-reactive protein on all-cause mortality risk: 1999-2002 NHANES. *Ann Epidemiol*. 2022 Oct;74:111-117. doi: 10.1016/j.annepidem.2022.07.003. Epub 2022 Jul 20.
60. Mazidi M, Shivappa N, Wirth MD, et al. Dietary inflammatory index and cardiometabolic risk in US adults. *Atherosclerosis*. 2018 Sep;276:23-27. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.020. Epub 2018 Feb 15.
61. Calder PC, Bosco N, Bourdet-Sicard R, et al. Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Res Rev*. 2017 Nov;40:95-119. doi: 10.1016/j.arr.2017.09.001. Epub 2017 Sep 9.
62. Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet*. 2019 Apr;51(4):600-605. doi: 10.1038/s41588-019-0350-x. Epub 2019 Feb 18.
63. Biver E, Berenbaum F, Valdes AM, et al. Gut microbiota and osteoarthritis management: An expert consensus of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO). *Ageing Res Rev*. 2019 Nov;55:100946. doi: 10.1016/j.arr.2019.100946. Epub 2019 Aug 19.
64. Masola V, Zaza G, Onisto M, et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol*. 2014 Jun;33(3):243-54.
65. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch*. 2007 Jun;454(3):345-59. doi: 10.1007/s00424-007-0212-8. Epub 2007 Jan 26.
66. Melgar-Lesmes P, Sanchez-Herrero A, Lozano-Juan F, et al. Chondroitin sulphate attenuates atherosclerosis in ApoE knockout mice involving cellular regulation of the in-



- flammatory response. *Thromb Haemost.* 2018 Jul;118(7):1329-1339. doi: 10.1055/s-0038-1657753. Epub 2018 Jun 6.
67. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther.* 2014 Jun;142(3):362-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002. Epub 2014 Jan 21.
68. Алексеева ЛИ, Лила АМ. Базисная терапия остеоартрита: современный взгляд на применение препаратов глюкозамина и хондроитина. *Современная ревматология.* 2021;15(2):112-119. [Alekseeva LI, Lila AM. Osteoarthritis background therapy: current view on the glucosamine and chondroitin therapy. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(2):112-119. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-112-119
69. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998 May;6 Suppl A:14-21. doi: 10.1016/s1063-4584(98)80006-x.
70. Conte A, de Bernardi M, Palmieri L, et al. Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in man. *Arzneimittelforschung.* 1991 Jul;41(7):768-72.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.09.2023/03.10.2023/7.10.2023

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Совет экспертов организован при поддержке компании «Байер». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

The Expert Council was organized with the support of Bayer. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors

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

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

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

Искра Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-4947-4779>

Каримов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2584-8783>

Мирахмедова Х.Т. <https://orcid.org/0000-0003-1025-8825>

Мкртумян А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>

Набиева Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-7879-1522>

Наумов А.В. <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>

Ткачева О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

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