

Ремоделирование субхондральной кости и неоангиогенез при декомпенсированной форме остеоартрита: эволюция терапевтического таргетирования

Профессор Т.Б. Минасов¹, д.м.н. И.В. Сарвилина², член-корр. РАН А.М. Лила^{3,4}, профессор О.А. Громова⁵, профессор А.Г. Назаренко⁶, член-корр. РАН Н.В. Загородний^{6,7}

¹ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

²ООО «МЦ «Новомедицина», Ростов-на-Дону

³ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

⁴ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

⁵ФИЦ ИУ РАН, Москва

⁶ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

⁷ФГАОУ ВО РУДН, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение влияния хондроитина сульфата (ХС) в парентеральной форме (Хондрогард®) на процессы неоангиогенеза и ремоделирования субхондральной кости (СК) у пациентов с декомпенсированной формой остеоартрита (ОА) коленного сустава (КС) при проведении тотального эндопротезирования КС (ТЭКС).

Материал и методы: в открытое проспективное контролируемое рандомизированное исследование включено 67 пациентов, из них 43 женщины, в возрасте от 41 года до 73 лет с ОА КС III стадии по Kellgren — Lawrence и функциональной недостаточностью суставов 2-й степени, с отсутствием любых заболеваний суставов в период до появления ОА КС, в двух группах: контрольной группе (КГ; n=35) и основной группе (ОГ; n=32). Все пациенты получали НПВП (целекоксиб, диклофенак, мелоксикам) в стандартной суточной дозе при включении в исследование. Пациенты ОГ дополнительно получали парентеральную форму ХС, курс 25 инъекций продолжительностью 50 дней, за 2 мес. до проведения ТЭКС. Оценивали биообразцы СК, суставного хряща (СХ) бедренной и большеберцовой костей, суставной капсулы, полученные в ходе операции ТЭКС (макроскопическая оценка синовиальной оболочки, гистологическая оценка, полуколичественная гистохимическая оценка состояния СХ по H. Mankin в модификации V.B. Kraus et al., по шкале OARSI), уровни ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β в синовиальной жидкости исходно и во время операции.

Результаты исследования: по концентрации ИЛ-1 β и ФНО- α в синовиальной жидкости исходно и во время операции группы статистически значимо не различались. В то же время ИЛ-6 в большой концентрации выявлялся в синовиальной жидкости пациентов КГ, которые принимали НПВП до ТЭКС, при выраженном снижении его содержания в синовиальной жидкости пациентов ОГ. В ОГ на фоне адаптивной морфологической перестройки во всех слоях СХ отмечено уменьшение выраженности воспаления и неоангиогенеза в синовиальной мембране и со стороны СК на момент проведения ТЭКС. В КГ в гиалиновом хряще на фоне дистрофических изменений отмечено экссудативное воспаление высокого уровня в синовиальной оболочке и выраженный неоангиогенез в синовиальной мембране и со стороны СК.

Заключение: полученные данные позволяют рекомендовать применение парентеральной формы ХС в установленном эффективном и безопасном режиме за 2 мес. до проведения ТЭКС с целью улучшения ближайших и отдаленных функциональных результатов оперативного вмешательства на основе детализации его механизма действия в отношении неоангиогенеза и ремоделирования СК.

Ключевые слова: остеоартрит, субхондральная кость, ангиогенез, ремоделирование, таргетирование, хондроитин сульфат.

Для цитирования: Минасов Т.Б., Сарвилина И.В., Лила А.М., Громова О.А., Назаренко А.Г., Загородний Н.В. Ремоделирование субхондральной кости и неоангиогенез при декомпенсированной форме остеоартрита: эволюция терапевтического таргетирования. РМЖ. 2023;8:8–14.

ABSTRACT

Subchondral bone remodeling and angiogenesis in decompensated osteoarthritis: evolution of therapeutic targeting

T.B. Minasov¹, I.V. Sarvilina², A.M. Lila^{3,4}, O.A. Gromova⁵, A.G. Nazarenko⁶, N.V. Zagorodny^{6,7}

¹Bashkir State Medical University, Ufa

²Medical Center "Novomedicina" LLC, Rostov-on-Don

³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

⁵Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Science, Moscow

⁶N.N. Priorov National Medical Research Center for Trauma and Orthopedics, Moscow

⁷Russian University of Peoples' Friendship, Moscow

Aim: to study the effect of parenteral chondroitin sulfate/CS (Chondroguard®) on angiogenesis and subchondral bone (SB) remodeling in patients with decompensated knee osteoarthritis (OA) during total knee replacement (TKR).

Patients and Methods: this open, prospective, controlled, randomized study included 67 patients (43 women) aged 41–73 years with Kellgren-Lawrence grade 3 knee OA and grade 2 functional joint impairment without any joint diseases before knee OA onset. Patients were divided into two groups: the control group ($n=35$) and study group ($n=32$). All patients received NSAIDs (celecoxib, diclofenac, meloxicam) in a standard daily dosage at study entry. The study group patients additionally received parenteral CS (a course of 25 injections for 50 days over 2 months) before TKR. Biosamples of SB, femoral and tibial articular cartilage (AC), and joint capsule collected during TKA were examined (macroscopic assessment of the synovial membrane, histology and semi-quantitative histochemistry of AC using the Kraus-modified Mankin score and OARSI grading system). TNF- α , IL-6, and IL-1 β levels in the synovial fluid were measured at baseline and during surgery.

Results: IL-1 β and TNF- α concentrations in the synovial fluid at baseline and during surgery did not differ significantly between the groups. High levels of IL-6 were detected in the synovial fluid of the control group patients who received NSAIDs before TKR. Meanwhile, a significant decrease in IL-6 levels in the synovial fluid of the study group patients was revealed. A reduction in inflammation severity and angiogenesis in the synovial membrane and SB by the time of TKR was reported in the study group in the setting of adaptive morphological restructuring in all SB layers. In the control group, severe exudative inflammation and angiogenesis in the synovial membrane and SB secondary to hyaline cartilage degeneration were reported.

Conclusion: our findings allow us to recommend parenteral CS in the established effective and safe regimen for 2 months before TKR to improve immediate and long-term functional surgical outcomes based on the detailed mechanism of action with respect to angiogenesis and SB remodeling.

Keywords: osteoarthritis, subchondral bone, angiogenesis, remodeling, targeting, chondroitin sulfate.

For citation: Minasov T.B., Sarvilina I.V., Lila A.M., Gromova O.A., Nazarenko A.G., Zagorodny N.V. Subchondral bone remodeling and angiogenesis in decompensated osteoarthritis: evolution of therapeutic targeting. *RMJ*. 2023;8:8–14.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартритом (ОА) страдают 7% населения мира, треть из которых — люди старше 65 лет, что составляет около 500 млн человек; с 1990 по 2019 г. этот показатель вырос на 48% [1, 2]. В 2021 г. общая заболеваемость ОА в Российской Федерации (РФ) выросла на 2% и составила 3287,4 случая на 100 тыс. населения (3 806 414 человек), с наиболее высокой общей заболеваемостью в Южном (5947,1 на 100 тыс. населения) и Северо-Западном (4374,8 на 100 тыс. населения) федеральных округах [3]. Необходимость в проведении тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС) увеличивается во всем мире, в том числе в РФ, и декомпенсированная форма (сумма баллов по скрининг-системе — 25–39) ОА КС [4] — основное показание к его выполнению [5].

При ОА поражаются все ткани сустава, включая суставной хрящ (СХ), субхондральную кортикальную и трабекулярную кость с аномальным ремоделированием, синовиальную оболочку, воспаление которой приводит к отеку, синовиту и боли [6]. Ангиогенез и воспаление синовиальной мембраны являются тесно связанными процессами в патогенезе ОА [7, 8].

Процесс ремоделирования субхондральной кости (СК) в суставах при ОА является реакцией адаптации к прогрессирующему разрушению СХ, первоначально возникающей для поддержания гомеостаза суставных тканей. Понимание механизма ремоделирования СК при ОА способствует прогрессу в разработке перспективных методов лечения ОА на его ранней стадии [9], а также выбору лекарственных средств со структурно модифицирующим эффектом с целью их применения в периоперационном периоде после ТЭКС и улучшения исходов операции [10].

Ангиогенез в синовиальной мембране — результат дисбаланса между проангиогенными (фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста нервов (NGF), ангиопоэтин (Ang-1), матриксная металлопротеиназа (ММП) 2) [11–14] и антиангиогенными факторами (ингибитор роста эндотелия сосудов (VEGI), тромбоспондин (TSP-1 и -2)) [15], и интерлейкин (ИЛ) 1 β вызывает этот дисбаланс.

Хондроитин сульфат (ХС) — основной компонент внеклеточного матрикса СХ, участвует в поддержании его эластичности и устойчивости к нагрузке и является одной

из наиболее часто используемых молекул для базисной терапии ОА. В клинических исследованиях и метаанализах продемонстрированы терапевтические преимущества ХС в отношении уменьшения боли, улучшения функциональной активности в суставах и снижения потребления нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или ацетаминофена пациентами с ОА [16–18]. Для этого препарата описано несколько механизмов действия [19, 20], при этом вопрос о точном механизме действия ХС остается открытым [21]. Оценка возможного влияния ХС на ангиогенные процессы в синовиальной оболочке при ОА и связанный процесс ремоделирования СК должна привести к лучшему пониманию механизмов его действия и фармакологических эффектов [22, 23]. Оценка эффектов ХС в отношении неоангиогенеза и связанного ремоделирования СК у пациентов с декомпенсированной формой ОА и показаниями к ТЭ имеет большое значение, так как интенсификация этих патологических процессов связана со снижением эффективности ТЭ, обусловленным неконтролируемой болью после операции, воспалением, остеолитом с асептической нестабильностью протеза, оссификацией, инфицированием, артрофиброзом, с прогрессированием ОА в контралатеральном суставе в связи с нагрузкой на него в раннем послеоперационном периоде и в периоде реабилитации [24].

Цель исследования: изучение влияния ХС в парентеральной форме (Хондрогард[®]) на процессы неоангиогенеза и ремоделирования СК у пациентов с декомпенсированной формой ОА КС при проведении ТЭКС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование является частью открытого проспективного контролируемого рандомизированного исследования, выполненного в ООО «МЦ «Новомедицина» (Ростов-на-Дону, протокол № 1/02 от 01.02.2022), ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ООО «Башкирский НИИ травматологии и ортопедии» (Уфа, протокол № 3 от 01.02.2022) с учетом критериев включения и исключения пациентов ($n=67$, из них 43 женщины, в возрасте от 41 года до 73 лет) с рентгенологическими признаками ОА III стадии по Kellgren — Lawrence оперируемого сустава и ОА II стадии контралатерального сустава [25]. Дизайн и протокол исследования представлены в наших предыдущих публика-

циях [23, 26]. Все пациенты получали НПВП (целекоксиб, диклофенак, мелоксикам) в стандартной суточной дозе при включении в исследование и в дальнейшем были разделены на контрольную группу (КГ; n=35) и основную группу (ОГ; n=32), в которой в дополнение к НПВП пациенты получали парентеральную форму ХС (Хондрогард®, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия): первые 3 дня внутримышечно в дозе 100 мг/сут; 4–25 инъекций в последующие дни в дозе 200 мг/сут каждые 48 ч продолжительностью 50 дней за 2 мес. до проведения ТЭКС.

Методика операции ТЭКС [27], методы и временные точки исследования уровней биомаркеров в крови (ультрачувствительный С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-6, лептин, остеокальцин, ММП-3 и ММП-13, склеростин), морфологический анализ биобразцов СК, СХ бедренной и большеберцовой костей, суставной капсулы с детальным описанием интенсивности неоваскуляризации в тканях, оценка выраженности синовита [28, 29] и тяжести ОА по Шкале полуколичественной гистохимической оценки состояния хряща по Н. Mankin (1971) в модификации V.B. Kraus et al. [30, 31] и Шкале оценки гистопатологии хряща OARSI (2006) [32] также представлены в наших более ранних этапных публикациях [23, 26].

Забор синовиальной жидкости (СЖ) проводили в стерильную пробирку на визите 0 во время пункции сустава и хирургического вмешательства для исследования концентрации ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 методом ИФА (набор реагентов ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия).

Выполнена оценка синовиальной оболочки по степени выраженности изменений макроскопических параметров (степени 0; 0,5; 1) [28, 32].

Методы статистической обработки полученных данных подробно описаны нами ранее [26].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с оценкой интенсивности боли по ВАШ, KOOS, индексу WOMAC, функциональной недостаточности в суставах по индексу Лекена, шкале WOMAC, детальное описание гистоморфологии гиалинового хряща бедренной и большеберцовой костей, полученного в момент выполнения ТЭКС, в КГ (значительные участки деструкции в поверхностной и глубокой зонах, деформированные остеоны в промежуточной зоне, участки с дистрофическими изменениями на границе с костью и в глубокой зоне хряща) и ОГ (признаки адаптивной перестройки с регенератами и колонкообразными структурами с активным синтезом гликозаминогликанов) представлены в работах [23, 26].

Исследование гиалинового хряща дополнительно выявило у пациентов с ОА в КГ значительное количество капиллярных петель в хрящевой ткани со стороны СК (рис. 1).

Дополнительная оценка морфологии СХ бедренной и большеберцовой костей пациентов ОГ выявила вместе с признаками его адаптивной перестройки отсутствие признаков неоваскуляризации (рис. 2).

Макроскопическая оценка синовиальной оболочки у пациентов КГ показала воспаление 1-й степени с выраженной гиперваскуляризацией и пролиферацией гипертрофированных и гиперемированных ворсин (рис. 3) с высокоуровневым синовитом (7 баллов) по шкале GSS [23, 26].

Макроскопическая оценка синовиальной оболочки у пациентов ОГ показала наличие реактивной синовиальной

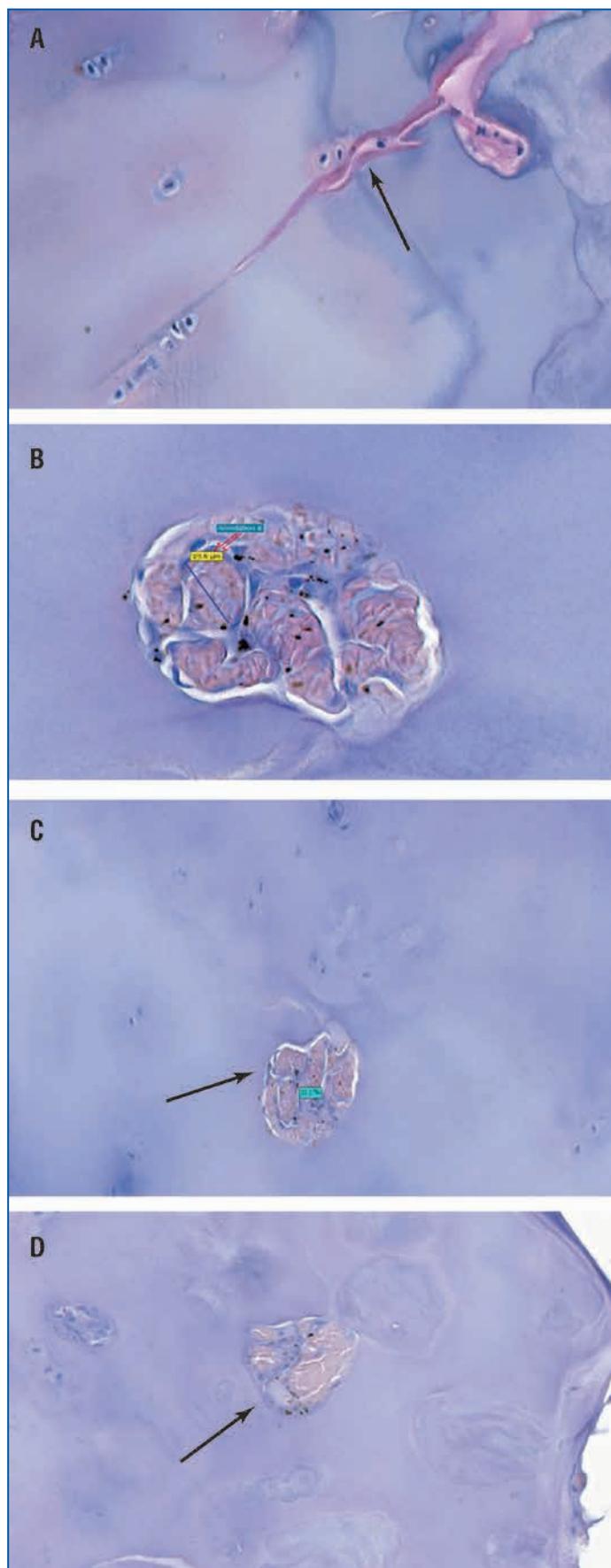


Рис. 1. Неоангиогенез в основных зонах СХ пациентов КГ: со стороны СК (А), в глубокой зоне (В), в промежуточной зоне (С), в поверхностной зоне (D). $\times 125$.

Здесь и на рис. 2, 3: окраска гематоксилином и эозином

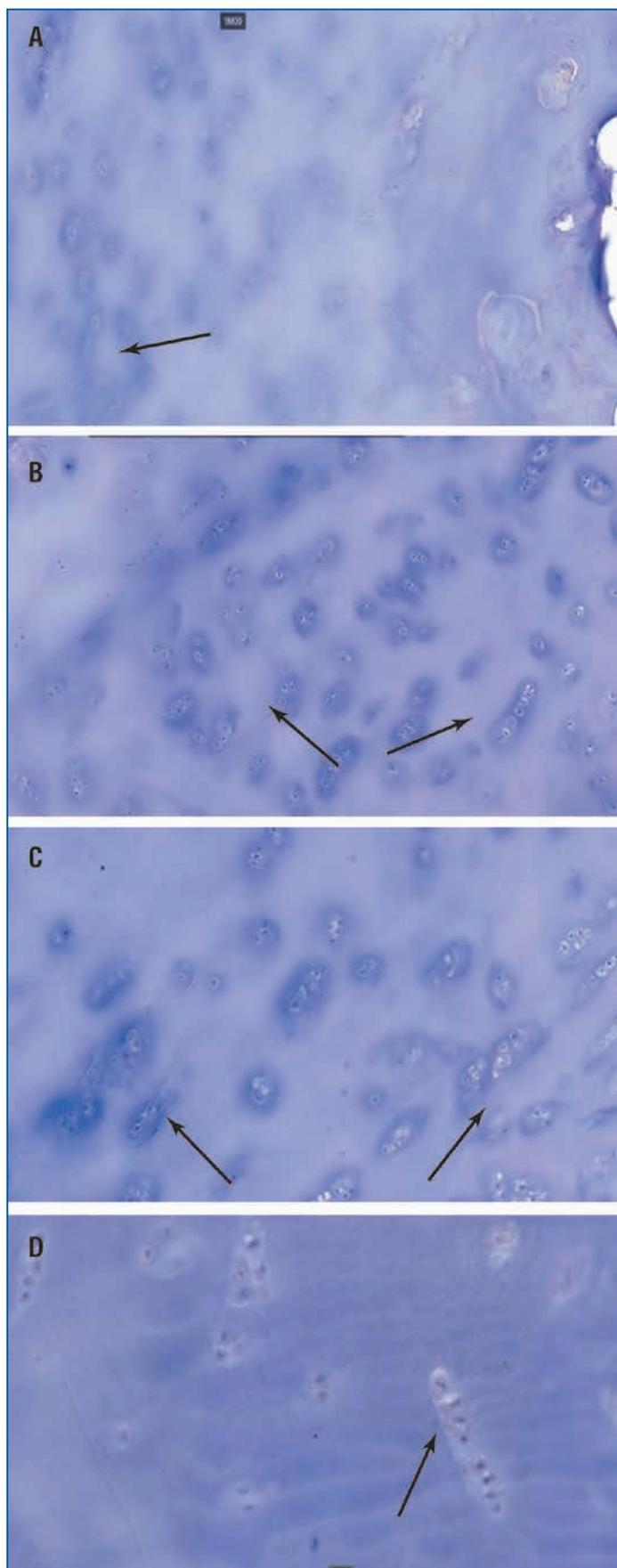


Рис. 2. Суставной хрящ КС с элементами адаптивной перестройки (А, С) в сочетании с участками дистрофии (С), интенсивной выработкой межклеточного вещества хондроцитами (В) и формированием изогенных групп хондроцитов в глубокой зоне (D) у пациентов ОА. $\times 125$

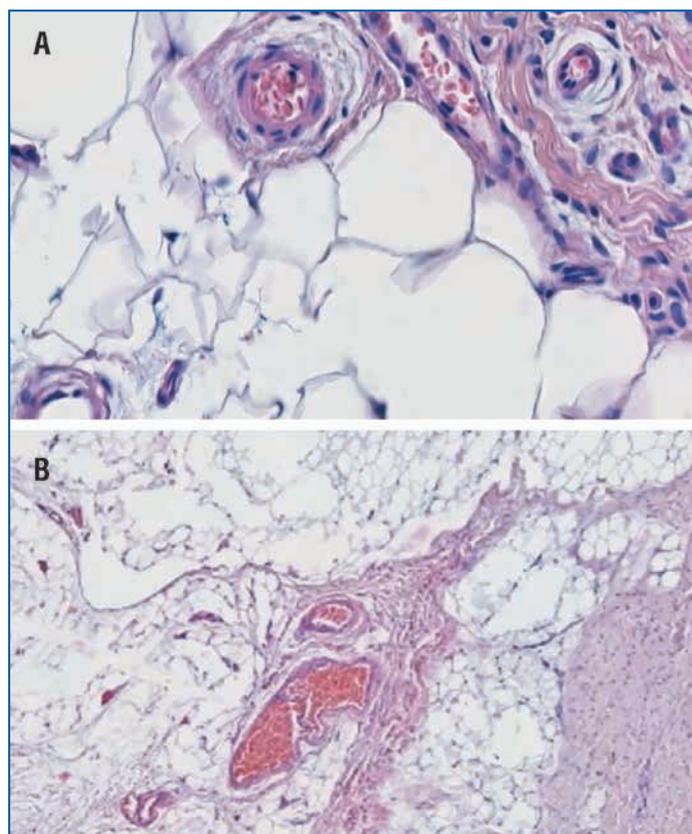


Рис. 3. Синовиальная мембрана КС у больных ОА контрольной (А) и основной (В) групп. $\times 250$.

А — полнокровие сосудов на фоне хронического экссудативного воспаления; В — посткапиллярные вены

оболочки (степень 0,5), ворсинки имели нормальную морфологию или были несколько утолщены, сосудистая сеть не видна из-за потери прозрачности (см. рис. 3) с низкоуровневым синовитом по шкале GSS (3 балла) [23, 26].

Следовательно, прием курса препарата Хондрогард® до выполнения ТЭКС сопровождался ограничением процесса неоангиогенеза в синовиальной мембране, что способствовало уменьшению выраженности синовита при ОА КС и, вероятно, ограничению патологического ремоделирования СК.

При сравнительном полуколичественном анализе морфологии СХ пациентов КГ выявлена выраженная структурно-функциональная трансформация СХ с существенным увеличением баллов по шкалам Mankin и OARSI. Прием ХС в парентеральной форме за 2 мес. до ТЭКС сопровождался значимым снижением баллов по шкале Mankin — 9 [8; 10] против 11,5 [10; 13] в КГ ($p < 0,0001$, U-критерий Манна — Уитни), а также существенным снижением баллов по шкале OARSI — 2 [2; 3] против 3 [2; 4] в КГ ($p = 0,002$, U-критерий Манна — Уитни).

На предшествующем этапе исследования мы обнаружили статистически значимое снижение уровня всех лабораторных показателей крови, за исключением существенного увеличения концентрации остеокальцина, на визитах 1 и 2 у пациентов, принимавших Хондрогард® до ТЭКС, при сравнении с динамикой данных параметров в КГ у пациентов, принимавших НПВП до ТЭКС [26], что свидетельствовало о противовоспалительных и структурно-модифицирующих эффектах ХС, связанных с влиянием ХС на неоангиогенез и ремоделирование СК.

По результатам исследований мы не наблюдали значимых различий концентрации ИЛ-1 β и ФНО- α в СЖ у пациентов КГ и ОГ (см. таблицу). ИЛ-6 в большой концентрации выявлялся в СЖ пациентов КГ, при выраженном снижении его содержания в СЖ пациентов ОГ (см. таблицу).

Таким образом, данные клинических, морфологических и лабораторных методов исследования СХ, синовиальной оболочки и биологических жидкостей у пациентов с ОА КС III рентгенологической стадии и функциональной недостаточностью суставов 2-й степени в КГ и ОГ до и после ТЭКС позволили сделать вывод о наличии противовоспалительного и структурно-модифицирующего эффектов ХС в парентеральной форме (Хондрогард®), связанных с механизмами его влияния на неоангиогенез в синовиальной мембране и со стороны СК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные закономерности в изменении параметров макроскопической оценки синовиальной оболочки, полуколичественной гистологической оценки и гистоархитектоники СХ и морфологической характеристики синовиальной мембраны, в изменении лабораторных биомаркеров воспаления и структурных изменений в СХ и синовиальной оболочке, в СЖ и крови у пациентов с ОА КС III рентгенологической стадии и функциональной недостаточностью суставов 2-й степени в КГ и ОГ до и в ходе операции, после проведения ТЭКС подтвердили тот факт, что неконтролируемый ангиогенез является критическим событием синовиального воспаления и ремоделирования СК при ОА [33].

Существенное уменьшение концентрации ИЛ-6 в СЖ и крови в ходе операции у пациентов с ОА КС, получавших ХС перед проведением ТЭКС, и дальнейшее снижение его уровня в крови при выписке пациента из стационара и через 3 мес. после операции обуславливают уменьшение интенсивности боли и воспаления при отсутствии экспрессии ИЛ-1 β и ФНО- α в СЖ, значимом снижении уровня ФНО- α и СРБ в крови пациентов ОГ, что соответствует результатам зарубежных исследований [34, 35].

Значимое снижение концентрации ИЛ-6 в крови при выписке пациента из стационара и через 3 мес. после операции и ИЛ-6 в СЖ во время операции у пациентов с ОА КС, получавших ХС перед проведением ТЭКС, в совокупности с данными об ограничении ангиогенеза в синовиальной мембране и СК в ОГ, вероятно, свидетельствуют об одновременном снижении экспрессии доминантного проангиогенного фактора VEGF, связанного с синовиальным ангиогенезом [36]. Одновременно с уровнем VEGF, возможно, уменьшается продукция в крови, синовиальной мембране и СК проангиогенных факторов и факторов роста нервных волокон — bFGF [37], NGF [38], Ang-1 [39] — и увеличивается экспрессия в целевых суставных тканях антиангиогенных факторов — TSP-1 [40], TSP-2 [41] и VEGI [42], что отражает смещение баланса антиангиогенных факторов, ограничивающих неоваскуляризацию и иннервацию при приеме ХС (Хондрогард®).

Увеличение уровня склеростина приводит к замедлению костного обмена при ОА, что доказано в исследовании [43]. Курс терапии ХС до проведения операции ТЭКС приводил к существенному уменьшению концентрации склеростина в крови пациентов. Следовательно, прием Хондрогарда до проведения ТЭКС ограничивает тормо-

Таблица. Содержание цитокинов в синовиальной жидкости у пациентов основной и контрольной групп до и в ходе операции, М \pm SD (min–max)

| Этап исследования | КГ (n=35) | ОГ (n=32) | U-тест; p ² |
|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------|
| ИЛ-1β, пг/мл | | | |
| До операции | 0,05 \pm 0,1 (0,0–0,2) | 0,04 \pm 0,1 (0,0–0,2) | 0,00; 0,94 |
| В ходе операции | 0,05 \pm 0,1 (0,0–0,2) | 0,03 \pm 0,05 (0,0–0,1) | 0,00; 0,25 |
| ИЛ-6, пг/мл | | | |
| До операции | 117,4 \pm 57,1 (40,0–212,0) | 119,9 \pm 54,8 (43,0–204,0) | 0,27; 0,79 |
| В ходе операции | 111,5 \pm 50,6 (45,0–190,0) | 81,9 \pm 36,9 (32,0–147,0) | 2,2; 0,03 |
| ФНО-α, пг/мл | | | |
| До операции | 0,66 \pm 0,9 (0,0–2,9) | 0,54 \pm 0,72 (0,0–2,5) | 0,24; 0,81 |
| В ходе операции | 0,56 \pm 0,89 (0,0–2,8) | 0,47 \pm 0,67 (0,0–2,0) | 1,96; 0,06 |

озящее влияние склеростина на Wnt/ β -катенин-сигнальную систему, способствует усилению пролиферации и дифференцировки остеобластов с устранением остеокластогенеза, ремоделирования СК с активным неоангиогенезом [44].

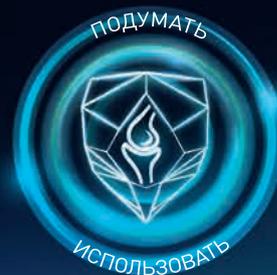
Снижение уровня склеростина в крови при приеме ХС до проведения ТЭКС связано со стабилизацией в крови уровня остеокальцина, являющегося маркером костного ремоделирования, и интенсификацией образования остеобластов в контралатеральном суставе, уменьшением дестабилизации хрящевой ткани со стороны СК, достаточной минерализацией костного матрикса и ограничением неоангиогенеза через ангиостатический фактор хемокиновый лиганд 9 (Cxcl9) [45, 46].

Курс терапии Хондрогардом у пациентов с ОА КС до проведения ТЭКС сопровождался существенным снижением концентрации факторов воспаления и катаболических факторов в СХ (лептина, ММП-3) с уменьшением интенсивности разрушения СХ в контралатеральном суставе и увеличением остеобластогенеза со снижением выраженности неоангиогенеза, что подтверждается данными других исследований [47, 48]. Одновременно мы отметили значимое снижение уровня ММП-13 в крови, которое сопровождается уменьшением распада коллагена II типа и агрегации в СХ контралатерального сустава, а также замедлением процессов патологического ремоделирования СК обоих КС [49, 50]. Снижение уровня ММП-13 и провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 в крови лежит в основе ограничения неоангиогенеза, деградации экстрацеллюлярного матрикса в СХ, воспаления в синовиальной оболочке и ремоделирования в СК [51].

Следовательно, новые данные, полученные в ходе исследования, позволяют рекомендовать применение препарата Хондрогард® в эффективном режиме, согласно медицинской инструкции, за 2 мес. до выполнения операции ТЭКС с целью ограничения неоангиогенеза и патологического ре-

АКТИВНАЯ ЗАЩИТА ОТ ОСТЕОХОНДРОЗА И ОСТЕОАРТРИТА

ХОНДРОГАРД®



БРЕНД №1
в назначениях врачами
среди инъекционных препаратов
Хондроитина сульфата²

СПОСОБСТВУЕТ:

УМЕНЬШЕНИЮ
БОЛИ¹

СОХРАНЕНИЮ
ХРЯЩА¹

УЛУЧШЕНИЮ
ПОДВИЖНОСТИ СУСТАВОВ¹

ХС* включен в
клинические
рекомендации
МЗ РФ 2021^{4,5}, 2020^{6,7}



*ХС-хондроитина сульфат

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного
и внутрисуставного введения
1 мл № 10, 2 мл № 10, 2 мл № 25

- ОБШИРНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА^{3,4,5,6,7}
- УДОБНАЯ УПАКОВКА № 25 НА КУРС ЛЕЧЕНИЯ

1. Листок-вкладыш информация для пациентов лекарственного препарата Хондрогард, РУ ЛП-Н (000042)-(РГ-РУ) от 19.03.2020 2. Согласно данным баз ООО «Ипсос Комкон» PrindexTM «Мониторинг назначений врачей», проведенному во втором квартале 2023 года, препарат Хондрогард занимает первое место в назначениях врачами 16 специальностей амбулаторно-поликлинического звена лекарственных препаратов с МНН Хондроитина сульфат в инъекционной форме выпуска. Так на препарат Хондрогард приходится 56% из всех назначений лекарственных препаратов с МНН Хондроитина сульфат в инъекционной форме выпуска, выполненных 4195 врачами врачами 16 специальностей (кардиологи, гастроэнтерологи, дерматологи, неврологи, урологи, гинекологи, пульмонологи, алергологи, эндокринологи, психиатры, педиатры, отоларингологи, офтальмологи, ревматологи, хирурги, терапевты, в том числе врачи общей практики) амбулаторно-поликлинического звена в крупных городах России (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Нижний Новгород, Новосибирск, Самара, Ростов-на-Дону, Воронеж, Казань, Уфа, Омск, Пермь, Челябинск, Волгоград, Ярославль, Красноярск, Саратов, Иркутск), принявших 391566 пациентов и выполнивших 843023 назначений за 7 рабочих дней; 3. Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В., Кочиш А.Ю., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Сарвилина И.В., Галустьян А.Н., Громов А.Н., Хаджидис А.К., Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Удлова М.И., Громова О.А. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020; 13 (4): 388-399. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.086>; 4. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1), Клинические рекомендации МЗ РФ «Остеоартроз», https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1_5; 5. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1), Клинические рекомендации МЗ РФ «Коксартроз», https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1_6; 6. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1), Клинические рекомендации МЗ РФ «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста», – 2020, – 122 с. URL: http://rosminzdrav.ru/#/recomend/616_1_7; 7. Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 1), Клинические рекомендации МЗ РФ «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста», – 2020, – 80 с. URL: http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/600_2

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама



моделирования СК в контралатеральной нижней конечности при увеличении нагрузки на нее в послеоперационном периоде, а также в оперированном суставе с целью предупреждения осложнений в послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные нашего исследования свидетельствуют о том, что благоприятный эффект ХС в парентеральной форме (Хондрогард®) в отношении клинических, морфологических и лабораторных маркеров прогрессирования ОА может быть обусловлен его антиангиогенными свойствами и является новым направлением таргетирования ОА. Ограничение исследования в реальной клинической практике связано с недостаточным объемом полученных данных, что требует проведения дальнейших исследований, посвященных детализации механизма развития антиангиогенного эффекта препарата Хондрогард® при ОА с учетом такого инструмента, как «анализ ценности данных».

Конфликт интересов

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.

Литература

- Hunter D., March L., Chew M. Osteoarthritis in 2020 and Beyond: A Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10264):1711–1712. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3.
- Hunter D., Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745–1759. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9.
- Чилилов А.М., Оськов Ю.И., Зеленцова О.В., Абрамов С.И. Анализ эпидемиологических показателей остеоартрозов по данным форм государственного статистического наблюдения за период 2017–2021 гг. в Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2023;2:123–142. [Chililov A.M., Oskov Yu. I., Zelenova O.V., Abramov S.I. Analysis of epidemiological indicators of osteoarthritis according to the given forms of state statistical observation for the period 2017–2021 in the Russian Federation. *Current problems of health care and medical statistics*. 2023;2:123–142 (in Russ.)]. DOI: 10.24412/2312-2935-2023-2-123-142.
- Дубровин Г.М., Лебедев А.Ю. Прогнозирование и профилактика развития посттравматического гонартроза при внутрисуставных переломах костей коленного сустава. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;(12):106–110. [Dubrovин G.M., Lebedev A.Yu. Prediction and prevention of the development of post-traumatic gonarthrosis in intra-articular fractures of the knee joint. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2018;(12):106–110 (in Russ.)].
- Зонова Е.В., Каратеев А.Е. Обоснованный подход к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите. *Современная ревматология*. 2018;12(4):47–53. [Zonova E.V., Karateev A.E. A sound approach to choosing nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):47–53 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-47-53.
- Goldring M., Goldring S. Osteoarthritis. *J Cell Physiol*. 2007;213(3):626–634. DOI: 10.1002/jcp.21258.
- Haywood L., McWilliams D., Pearson C. et al. Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2173–2177. DOI: 10.1002/art.11094.
- Walsh D., Bonnet C., Turner E. et al. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(7):743–751. DOI: 10.1016/j.joca.2007.01.020.
- Zhu X., Chan Y., Yung P. et al. Subchondral Bone Remodeling: A Therapeutic Target for Osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol*. 2021;8:607764. DOI: 10.3389/fcell.2020.607764.
- Торшин И.Ю., Минасов Т.Б., Загородний Н.В. и др. Периперационная подготовка к эндопротезированию: потенциал хондроитина сульфата и глюкозамин сульфата. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022;15(1):162–169. [Torshin I.Yu., Minasov T.B., Zagorodny N.V. et al. Perioperative pharmacotherapy for endoprosthetics: potential of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022;15(1):162–169 (in Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.136.

- Papetti M., Herman I. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002;282(5):C947–C970. DOI: 10.1152/ajpcell.00389.2001.
- Nico B., Mangieri D., Benaglio V. et al. Nerve growth factor as an angiogenic factor. *Microvasc Res*. 2008;75(2):135–141. DOI: 10.1016/j.mvr.2007.07.004.
- Suri C., Jones P., Patan S. et al. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell*. 1996;87(7):1171–1180. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81813-9.
- Pepper M. Role of the matrix metalloproteinase and plasminogen activator-plasmin systems in angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(7):1104–1117. DOI: 10.1161/hq0701.093685.
- Yu J., Tian S., Metheny-Barlow L. et al. Modulation of endothelial cell growth arrest and apoptosis by vascular endothelial growth inhibitor. *Circ Res*. 2001;89(12):1161–1167. DOI: 10.1161/hh2401.101909.
- Hochberg M. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 1:S28–31. DOI: 10.1016/j.joca.2010.02.016.
- Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В. и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):388–399. [Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V. et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):388–399 (in Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066.
- Reginster J.-Y., Veronesi N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(1):37–47. DOI: 10.1007/s40520-020-01643-8.
- Monfort J., Pelletier J., Garcia-Giralt N., Martel-Pelletier J. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulphate on osteoarthritic articular tissues. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):735–740. DOI: 10.1136/ard.2006.068882.
- Martel-Pelletier J., Kwan Tat S., Pelletier J. Effects of chondroitin sulfate in the pathophysiology of the osteoarthritic joint: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 1:S7–11. DOI: 10.1016/j.joca.2010.01.015.
- Lauder R. Chondroitin sulphate: a complex molecule with potential impacts on a wide range of biological systems. *Complement Ther Med*. 2009;17(1):56–62. DOI: 10.1016/j.ctim.2008.08.004.
- Lambert C., Mathy-Hartert M., Dubuc J. et al. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R58. DOI: 10.1186/ar3771.
- Минасов Т.Б., Лиля А.М., Назаренко А.Г. и др. Морфологические проявления действия высокоочищенного хондроитина сульфата у пациентов с декомпенсированной формой остеоартрита коленных суставов. *Современная ревматология*. 2022;16(6):55–63. [Minasov T.B., Lila A.M., Nazarenko A.G. et al. Morphological reflection of highly purified chondroitin sulfate action in patients with decompensated form of knee osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):55–63 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-55-63.
- Anijs Th., Wolfson D., Verdonschot N., Janssen D. Population-based effect of total knee arthroplasty alignment on simulated tibial bone remodeling. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2020;111:104014. DOI: 10.1016/j.jmbm.2020.104014.
- Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494–502. DOI: 10.1136/ard.16.4.494.
- Сарвилина И.В., Минасов Т.Б., Лиля А.М. и др. Об эффективности парентеральной формы высокоочищенного хондроитина сульфата в режиме периперационной подготовки к эндопротезированию коленных суставов. *РМЖ*. 2022;7:7–16. [Sarvilina I.V., Minasov T.B., Lila A.M. et al. On the efficacy of the parenteral form of highly purified chondroitin sulfate in the mode of perioperative preparation for total knee arthroplasty. *RMJ*. 2022;7:7–16 (in Russ.)].
- Ranawat C., Dorr L., Inglis A. Total hip arthroplasty in protrusio acetabuli of rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am*. 1980;62(7):1059–1065. PMID: 7430191.
- Ayral X. Diagnostic and quantitative arthroscopy: quantitative arthroscopy. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1996;10(3):477–494. DOI: 10.1016/S0950-3579(96)80045-8.
- Krenn V., Morawietz L., Burmester G.-R. et al. Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. *Histopathology*. 2006;49:358–364. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02508.x.
- Mankin H. Biochemical and metabolic aspects of osteoarthritis. *Orthop Clin North Am*. 1971;2(1):19–31. PMID: 4940528.
- Kraus V., Huebner J., DeGroot J., Bendele A. The OARSI histopathology initiative — recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the guinea pig. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 3(Suppl 3):S35–S52. DOI: 10.1016/j.joca.2010.04.015.
- Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина; 1990. [Avtandilov G.G. Medical morphometry. M.: Meditsina; 1990 (in Russ.)].
- Bonnet C., Walsh D. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(1):7–16. DOI: 10.1093/rheumatology/keh344.
- Mertens M., Singh J. Biomarkers in arthroplasty: a systematic review. *Open Orthop J*. 2011;5:92–105. DOI: 10.2174/1874325001105010092.
- Pearle A., Scanzello C., George S. et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:516–523. DOI: 10.1016/j.joca.2006.10.010.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>