

# Генерализованный остеоартрит: пути поиска эффективной фармакотерапии

И. В. Сарвилина<sup>1</sup> ✉

А. Г. Назаренко<sup>2</sup>

Т. Б. Минасов<sup>3</sup>

О. А. Громова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> МЦ «Новомедицина»; Ростов-на-Дону, Россия, [isarvilina@mail.ru](mailto:isarvilina@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова, Москва, Россия, [cito@cito-priorov.ru](mailto:cito@cito-priorov.ru)

<sup>3</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия, [m004@yandex.ru](mailto:m004@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1916-3830>

<sup>4</sup> Исследовательский центр «Информатика и управление», Москва, Россия, [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

## Резюме

**Введение.** Остеоартрит представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся поражением одного или нескольких суставов, разнообразием клинических признаков, а также большой палитрой биохимических и молекулярных характеристик, что в совокупности предполагает существование множества фенотипов и эндотипов остеоартрита. В современной медицине остеоартрит рассматривают как часть мультисистемного активного патологического процесса в организме человека, запускаемого группой системных (генетических, транскриптомных, метаболомных, протеомных, нейроиммуноэндокринных) и местных (биомеханических) факторов. Сегодня к остеоартриту следует относиться как к системному заболеванию, учитывая индивидуальные факторы пациента, такие как генетика, воспалительная реакция и образ жизни.

**Цель работы.** Целью обзора медицинской литературы явился поиск современных эффективных и безопасных терапевтических вмешательств при генерализованном остеоартрите.

**Результаты.** Проведен анализ результатов исследований эпидемиологии генерализованного остеоартрита, генетических характеристик и данных фено- и эндотипирования генерализованного остеоартрита. Представлены актуальные механизмы развития генерализованного остеоартрита, включая роль неангиогенеза и неиннервации. Рассмотрен мультимодальный подход, современные направления и классификация болезнь-модифицирующей терапии генерализованного остеоартрита. Выполнен анализ механизмов действия, эффективности и перспектив применения хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата и неденатурированного коллагена 2-го типа с учетом эндотипа при конкретном фенотипе генерализованного остеоартрита с выработкой персонализированных режимов терапии генерализованного остеоартрита парентеральной формой хондроитина сульфата.

**Заключение.** Следовательно, к генерализованному остеоартриту следует относиться как к системному заболеванию, учитывая его генетику, воспалительную реакцию и образ жизни пациента, а медицинская помощь должна быть более целостной и персонализированной.

**Ключевые слова:** генерализованный остеоартрит, фенотип, эндотип, суставной хрящ, синовиальная оболочка, субхондральная кость, неангиогенез, неиннервация, хондроитин сульфат, глюкозамина сульфат, неденатурированный коллаген 2-го типа

**Для цитирования:** Сарвилина И. В., Назаренко А. Г., Минасов Т. Б., Громова О. А. Генерализованный остеоартрит: пути поиска эффективной фармакотерапии. *Лечащий Врач*. 2024; 12 (27): 00-00. <https://doi.org/00>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Generalized osteoarthritis: ways to search effective pharmacotherapy

Irina V. Sarvilina<sup>1</sup> ✉

Anton G. Nazarenko<sup>2</sup>

Timur B. Minasov<sup>3</sup>

Olga A. Gromova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Medical Center "Novomeditsina"; Rostov-on-Don, Russia, [isarvilina@mail.ru](mailto:isarvilina@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>

<sup>2</sup> National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N. N. Priorov, Moscow, Russia, [cito@cito-priorov.ru](mailto:cito@cito-priorov.ru)

<sup>3</sup> Bashkir State Medical University; Ufa, Russia, [m004@yandex.ru](mailto:m004@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1916-3830>

<sup>4</sup> Research Center "Computer Science and Control", Moscow, Russia, [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

**Abstract**

**Background.** Osteoarthritis is a heterogeneous disease characterized by lesions of one or more joints, diversity of clinical features, and a large palette of biochemical and molecular characteristics, which together suggests the existence of multiple phenotypes and endotypes of osteoarthritis. In modern medicine, osteoarthritis is considered as part of a multisystem active pathologic process in the human body, triggered by a group of systemic (genetic, transcriptomic, metabolomic, proteomic, neuroimmunoendocrine) and local (biomechanical) factors. Today, osteoarthritis should be treated as a systemic disease, taking into account individual patient factors such as genetics, inflammatory response, and lifestyle.

**Objective.** The purpose of the review of medical literature was to search for modern effective and safe therapeutic interventions for generalized osteoarthritis (GOA).

**Results.** An analysis of the results of studies of the epidemiology of GOA, genetic characteristics and data on pheno- and endotyping of GOA was carried out. Current mechanisms of development of GOA are presented, including the role of neoangiogenesis and neoinnervation. The multimodal approach and modern directions and classification of disease-modifying therapy for GOA are considered. An analysis of the mechanisms of action, effectiveness and prospects for the use of chondroitin sulfate (CS), glucosamine sulfate (GS) and undenatured collagen (UC) type II was performed, taking into account the endotype for a specific phenotype of GOA with the development of personalized regimens therapy of OA for the parenteral form of CS.

**Conclusion.** Therefore, GOA should be treated as a systemic disease, taking into account its genetics, inflammatory response and lifestyle, and medical care should be more holistic and personalized.

**Keywords:** generalized osteoarthritis, phenotype, endotype, articular cartilage, synovial membrane, subchondral bone, neoangiogenesis, neoinnervation, CS, GS, UC type II

**For citation:** Sarvilina I. V., Nazarenko A. G., Minasov T. B., Gromova O. A. Generalized osteoarthritis: ways to search effective pharmacotherapy. *Lechaschi Vrach.* 2024; 12 (27): 00. (In Russ.) <https://doi.org/0000>

**Conflict of interests.** Not declared.

Остеоартритом (ОА) страдают более 300 млн человек во всем мире [1]. В 2021 г. общая заболеваемость ОА в Российской Федерации выросла на 2% и составила 3287,4 случая на 100 тыс. населения (3 806 414 человек) [2].

ОА — это гетерогенное заболевание, характеризующееся поражением одного или нескольких суставов, разнообразием клинических признаков, а также большой палитрой биохимических и молекулярных характеристик, что в совокупности предполагает существование множества фенотипов и эндотипов ОА [3]. Сегодня ОА рассматривают как часть мультисистемного активного патологического процесса в организме человека, запускаемого группой системных (генетических, транскриптомных, метаболомных, протеомных, нейроиммуноэндокринных) и местных (биомеханических) факторов.

ОА часто поражает несколько суставов [4, 5]. В 1952 г. появилось первое описание генерализованного ОА (ГОА) как конституционального заболевания, поражающего диартродальные суставы и, вероятно, представляющего собой тяжелую форму идиопатического ОА в форме узлов Гебердена, чаще всего встречающегося у женщин среднего возраста, при котором каждый пораженный сустав проходит через начальную болезненную и более или менее острую фазу артрита и имеет другие характерные клинические проявления и рентгенологические особенности:

- сужение суставной щели (ССЩ), выраженный склероз субхондральной кости (СК) и выраженные костные выросты на суставных краях, как при ОА;
- комбинация узлов Гебердена и артрита первого запястно-пястного сустава, разрастание костей, характерное для более поздних стадий ОА;
- относительно непораженные межпозвоночные диски (МПД) при существенном увеличении в размерах и склерозировании суставных поверхностей и остистых отростков, остеофитоз тел позвонков, как при дегенерации МПД;
- менее выраженные изменения в тазобедренных суставах (ТБС) с ССЩ и удлинением головки бедренной кости с глубокой склерозированной вертлужной впадиной;

- со стороны коленных суставов (КС) отмечается выраженное ССЩ в сочетании с костными выростами на суставных краях и отсутствие остроконечных остеофитов [6].

В медицинской литературе встречаются альтернативные термины, обозначающие фактически ГОА. Например, в руководстве Международного исследовательского общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International — OARSI) 2019 г. используется термин «полиартикулярный вариант ОА» [7]. Определения ГОА существенно отличаются друг от друга по локализации процесса и количеству пораженных суставов при отсутствии строгих требований к подсчету.

ГОА чаще встречается у женщин по сравнению с мужчинами [8]. Повышенная частота ГОА или более высокий риск его прогрессирования были связаны с возрастом во всех исследованиях. Наследственность при ГОА оценивается на уровне 42% [9].

На сегодняшний день под ГОА понимается вовлечение в патологический процесс трех и более групп суставов следующей локализации: КС, ТБС, мелкие суставы кистей (запястно-пястный сустав первого пальца, дистальные и проксимальные межфаланговые суставы), первый плюснефаланговый сустав, фасеточные суставы [10].

Сегодня актуальны разработка, внедрение и оценка с позиций доказательной медицины эффективных и безопасных активных соединений, ключевым механизмом действия которых при ГОА выступает блокада структурных изменений на самых ранних этапах их формирования с улучшением биологических, структурно-механических свойств и функций тканей сустава. Данную группу активных соединений относят к средствам, применяемым при ОА и модифицирующим заболевание (модифицирующие заболевание препараты против остеоартрита — disease modifying anti-osteoarthritis drugs, DMOADs), которые также называют хондропротекторами: хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), а также модифицирующие заболевание вспомогательные средства (disease-modifying adjunctive therapy, DMAT), к которым относится неденатурированный коллаген 2-го типа (НК-II) [11].

Целью настоящего обзора медицинской литературы была оценка современного состояния решения проблем диагностики ГОА с учетом генетических факторов, его фено- и эндотипирования, раскрытия молекулярного патогенеза ГОА, возможностей применения мультиомного подхода к терапии ГОА с учетом данных доказательной медицины по препаратам группы DMOADs при ОА в целом и ГОА в частности.

### ПРЕДИКТОРЫ И ПРОБЛЕМА ФЕНО- И ЭНДОТИПИРОВАНИЯ ГОА

Сегодня к ОА следует относиться как к системному заболеванию, учитывая индивидуальные факторы пациента, такие как генетика, воспалительная реакция и образ жизни. Количественная генетика занимается изучением непрерывных фенотипов и выдвигает гипотезу о том, что сотни генов участвуют в изменчивости фенотипа.

По данным систематического обзора из 30 исследований с четким определением ГОА, локализация ОА в межфаланговых суставах кисти рук всегда включалась в определения ГОА. В 18 исследованиях в 100% случаев включали локализацию ОА в суставах кисти рук, 16 из 18 исследований – КС, 12 из 18 исследований – в ТБС и 7 из 18 исследований – в суставах позвоночника на любом из уровней или нижних конечностей [5].

В результате появились две группы схожих и непоследовательных определений: ГОА суставов кисти и ОА кисти с крупным суставом. ГОА определялся как поражение трех или более суставов кисти или трех или более суставов кисти с узлами Гебердена (или без них), а в некоторых источниках требовалась двусторонняя локализация. ОА суставов кисти с ОА крупного сустава (КС и/или ТБС) обычно предполагал вовлечение в патологический процесс дистальных межфаланговых суставов или сустава большого пальца кисти с ОА КС или ТБС.

В когортном исследовании, проведенном в г. Ульм (Германия), ГОА определялся как поражение по крайней мере одного сустава большого пальца кисти, по крайней мере двух дистальных или проксимальных межфаланговых суставов в дополнение к пораженному ТБС или КС. У пациентов с ОА ТБС в 82% и с ОА КС – в 87% случаев отмечено вовлечение в процесс контралатерального сустава, а в 27% случаев – ГОА. ГОА чаще встречается у пациентов с ОА КС (35%) по сравнению с ОА ТБС (19%). ГОА у женщин обнаруживался в 2 раза чаще, чем у мужчин, кроме того, его частота была высокой у пациентов старше 65 лет [12].

В исследовании GARP (the Genetics OsteoArthritis and Progression study – Генетическое исследование остеоартрита и его прогрессирования) ГОА определялся как рентгенологическое поражение нескольких суставов кисти рук или двух из четырех локализаций (кости, суставов шейного или поясничного отдела позвоночника, КС или ТБС) и по крайней мере одним локусом симптоматического поражения. ГОА чаще встречался у состоящих в браке по сравнению с незамужними пациентками (aOR 2,0, 95% ДИ 1,3–3,3), у которых наступила менопауза до 45 лет, по сравнению с возрастом 45–52 лет (aOR 2,6, 95% ДИ 1,5–4,5), при гистерэктомии и овариэктомии (aOR 1,5–1,8) и при избыточной массе тела и ожирении (aOR 1,9–2,1). ГОА отрицательно связан с курением (aOR 0,7; 95% ДИ 0,4–1,0) и реже обнаруживался у высоких людей (рост выше 180 см) по сравнению с низкими (ниже 160 см). Физически тяжелые работы были связаны с появлением ГОА только у мужчин – для мужчин aOR 2,5; 95% ДИ 1,2–5,3; для женщин aOR 1,3; 95% ДИ 0,6–2,8 [13].

В исследовании GOGO с рентгенологическим фенотипированием субъектов с ГОА клинический фенотип, облегчавший идентификацию участников с рентгенологически подтвержденным ОА (2-я степень по Келлгрэну – Лоуренсу), включал три сустава кисти, расположенные с двух сторон, и по крайней мере одним из них был дистальный межфаланговый сустав, причем два из трех пораженных суставов входили в одну группу (дистальный межфаланговый сустав, проксимальный межфаланговый или запястно-пястный суставы). У больных с рентгенологически подтвержденным ОА суставов кисти частота рентгенологически подтвержденного ОА других локализаций была самой высокой в КС (51%) и позвоночнике (54%) и реже в ТБС (25%) [4].

В анализе генов-кандидатов в области 2q33.3 при семейном ГОА с ранним началом обнаружены два многообещающих варианта – *NRP2* с.1938-21T>C и *IDH1* с.933-28C>T. *IDH1* способствует синтезу никотинамидадениндинуклеотидфосфата для антиоксидантных систем, защищающих хондроциты от окислительного стресса и старения [14]. Ген нейропилина 2 (*NRP2*) кодирует ко-рецептор фактора роста эндотелия сосудов 165 (VEGF 165) – это важный компонент эндохондрального окостенения. VEGF и его рецепторы экспрессируются в суставном хряще (СХ) при ОА, стимулируя выработку матриксных металлопротеиназ (ММП), разрушающих экстрацеллюлярный матрикс. В гене *NRP2* были обнаружены два новых варианта: ок.941A>C и ок.1938-21T>C. Носители хотя бы одного аллеля риска варианта *NRP2* с.1938-21T>C имели высокий риск 2,1 (95% ДИ 1,1–4,1,  $p = 0,032$ ) развития рентгенологически подтвержденного ГОА [15].

Открытым на сегодняшний день остается вопрос о фено- и эндотипировании ОА, в частности ГОА, в связи с накоплением данных о клинко-инструментальных и биологических маркерах для каждого фено- и эндотипа, разработкой классификации фено- и эндотипов ОА.

### МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГОА, ЗНАЧЕНИЕ НЕОАНГИОГЕНЕЗА И НЕОИННЕРВАЦИИ

Патофизиология невоспалительного артрита в основном механическая, но клеточные и биохимические процессы также изменяют медленный процесс ремоделирования хряща (избыточная дегенерация, меньшая регенерация и аномальное ремоделирование). Для ОА характерно хроническое вялотекущее воспаление в пораженном суставе и системное, в том числе за счет воспаления в жировой ткани у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Хроническое воспаление при ОА связано с активацией врожденного иммунитета в хондроцитах, что обусловлено сильной активацией путей NF- $\kappa$ B, MAPK и PI3K (фосфоинозитид-3-киназы) и приводит к выработке провоспалительных цитокинов, ферментов, разрушающих ткани, и компонентов воспаления [16]. Все молекулярные пути патогенеза ОА сходятся на одних и тех же внутриклеточных провоспалительных сигнальных путях. Воспалительный процесс поражает синовиальную оболочку еще до начала дегенерации СХ. На уровне костно-хрящевой морфологической единицы усиливается ремоделирование субхондральной кости (СК), что приводит к склерозу. При ГОА системное и суставное воспаление может привести к внутрисуставному перераспределению энергии в трех тканях: СХ, синовиальной оболочке и СК, что оказывает пагубное воздействие на СХ, так как синовиальная оболочка при воспалении потребляет значительное количество энергии, а СК подвергается проанаболическому склерозирующему процессу. В хондроцитах при ОА обнаруживаются митохон-



**Рис. Неиннервация тканей КС при остеоартрите III стадии по Келлгрену — Лоуренсу на уровне костно-хрящевого перехода (окраска гематоксилином и эозином  $\times 125$ ) [18] / Neoinnervation of knee joint tissues in Kellgren — Lawrence stage III osteoarthritis at the level of bone-cartilage transition (hematoxylin and eosin  $\times 125$  staining) [18]**

дриальные нарушения, при которых снижается выработка аденозинтрифосфата (АТФ), в то время как гликолитический путь активируется. Снижение экспрессии АМРК (АМФ-активируемой протеазы) — ключевого фермента клеточной генерации АТФ — сопровождалось увеличением его экспрессии в клетках периферической крови пациентов [17].

В исследованиях [18,19] показана существенная роль неиннервации в возникновении патофизиологии боли при ОА и, вероятно, при ГОА, во взаимосвязи с неконтролируемым ангиогенезом, являющимся критическим событием синовиального воспаления и ремоделирования СК при ОА [18] (рис.).

Таким образом, патогенетические механизмы ГОА предполагают развитие различных системных состояний: метаболической дисфункции, хронического вялотекущего воспаления, нейропластической и нейропатической боли, которые требуют разработки мультимодального подхода к терапии ГОА.

### **МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД И СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ГОА**

В 2019 г. выполнен обзор данных метаанализов, посвященных разработке рекомендаций по лечению пациентов с ОА КС, ТБС и ГОА. Основные методы терапии ГОА включали образовательные и структурированные программы упражнений для пациентов. Терапия не рекомендована больным с любой коморбидной патологией и ГОА. Пациентам с ГОА с любой сопутствующей патологией условно рекомендовались вспомогательные средства для ходьбы и физические упражнения. Регулирование веса с помощью диеты с комплексом физических упражнений или без него было условно рекомендовано больным ГОА без сопутствующих состояний, желудочно-кишечных или сердечно-сосудистых заболеваний, а также хронической боли и/или депрессии. Контроль веса не рекомендуется людям с ограниченными физическими возможностями. Когнитивно-поведенческая терапия была рекомендована пациентам с хронической болью и/или депрессией. Неселективные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), предпочтительно с добавлением ингибиторов протонной помпы (ИПП), и селективные НПВП условно рекомендованы больным ГОА без сопутствующих заболеваний и страдающим хронической болью и/или депрессией. У пациентов с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта использование пероральных НПВП ограничивается применением селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 или неселективных НПВП в сочетании с ИПП. НПВП с более благоприятным профилем безопасности могут применяться у пациентов с высоким риском при использовании минимально возможной дозы и максимально короткого курса лечения для облегчения симптомов. Современные рекомендации OARSI расширены и включают оценку эффективности и безопасности массажа, термотерапии, тейпирования, электромагнитной и лазерной терапии, блокады нервов, внутрисуставного введения плазмы, обогащенной тромбоцитами, внутрисуставной терапии стволовыми клетками, нескольких исследуемых препаратов группы DMOAD и широкого спектра нутрицевтиков [8].

В качестве золотого стандарта, предложенного регулируемыми органами для квалификации агента как формирующего DMOAD-положительный эффект при ОА, рассматривается влияние активного соединения на рентгенологическое ССЦ на стандартных сериях рентгенограмм. Однако данное требование не соответствует современным знаниям о существующих фенотипах и эндотипах ОА, в том числе ГОА. Современная классификация DMOADs предполагает отнесение их к следующим группам:

- 1) DMOADs, замедляющие или вызывающие обратное развитие деградации хряща;
- 2) DMOADs, уменьшающие синовиальное воспаление;
- 3) DMOADs, влияющие на ремоделирование СК;
- 4) DMOADs, ингибирующие адипокины [20].

К препаратам из группы DMOADs относится ХС — основной компонент внеклеточного матрикса СХ, является одной из наиболее часто используемых молекул для базисной терапии ОА. Описано несколько механизмов действия ХС с целенаправленным влиянием на ключевые звенья патогенеза ГОА [21]. К препаратам из группы DMOADs относят ГС, который во многих клинических исследованиях продемонстрировал симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие [22]. В исследованиях все чаще регистрируется болезнь-модифицирующий эффект НК-II при ОА, основанный на формировании иммунной толерантности, когда снижается системное воспаление и аутоиммунитет [23].

В таблице представлены данные рандомизированных клинических исследований, метаанализов и систематических обзоров для препаратов из группы DMOADs (ХС, ГС) и фармаконутрицевтика НК-II, в которых продемонстрированы противовоспалительный, обезболивающий, структурно- и болезнь-модифицирующий эффекты, что позволяет рассматривать данные препараты как перспективные для применения у пациентов с ГОА.

Следовательно, необходимо изучение потенциальной пользы и рисков терапии DMOADs и профилактики фармаконутрицевтиками в популяциях лиц с факторами риска ГОА, а также с различными фенотипами ГОА и связанными с ними расстройствами с точки зрения как симптоматического улучшения, так и прогрессирования деградации СХ и развития ремоделирования СК с учетом системного воспаления и аутоиммунитета, прогрессирования процессов неоваскуляризации и неиннервации.

Таблица. Оценка перспектив эффективного применения препаратов DMOADS-терапии (ХС, ГС, НК-II) при ГОА (данные доказательной медицины) [таблица составлена авторами] / Assessment of prospects for effective use of DMOADS-therapy drugs (CS, GS, UC-II) in GOA (evidence-based medicine data) [table compiled by the authors]

Исследование	Методы	Участники и терапевтическое вмешательство	Методы оценки	Основные результаты	Фармакологический эффект
S. Reichenbach et al. (2007) [24]	МА, 5 РКИ	n = 1192 ОА КС и ТБС ХС/плацебо, без лечения, 6-132 недели	Минимальная ШСЦ Средняя ШСЦ	По параметру минимальная ШСЦ: средние различия в клиническом эффекте — 0,16 мм, 95% ДИ 0,08-0,24. По параметру средняя ШСЦ: преимущество ХС. Средние различия в клиническом эффекте — 0,23 мм, 95% ДИ 0,09-0,37	Структурно-модифицирующий эффект
C. Gabay et al. (2011) [25]	Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ	ОА суставов кисти (n = 162) ХС 800 мг/сут (n = 80)/плацебо (n = 82), 6 мес	Боль по ВАШ, функция суставов по FиноА	Более выраженное снижение боли и улучшение функции в суставах кистей у пациентов группы ХС по сравнению с группой плацебо (p = 0,016 и 0,008 соответственно). Статистически значимое уменьшение скованности только в группе ХС	Обезболивающий эффект, улучшение двигательной функции в суставах кисти
И. Ю. Торшин с соавт. (2020) [26]	МА, 8 РКИ	ОА КС и ТБС (n = 771, возраст — 53,6 ± 6,2 года) ХС (ХГ) (100 мг в/м первые 3 инъекции, с 4-й инъекции — по 200 мг в/м, через день, курс — 20-30 инъекций) в комплексной терапии ОА	Боль и функция по шкалам/индексам ВАШ, Лекена, WOMАС	Снижение боли по ВАШ — ХГ: на -28,3 мм, контроль: -11,6; p = 0,042; снижение боли по ВАШ ночью — ХГ: -20,1, контроль: -9,9; p = 0,05018, сидя или лежа (ХГ: -15,5, контроль: -7,6; p = 0,01656), при ходьбе (ХГ: -28,2, контроль: -17,0; p = 0,04957). Значимое снижение баллов индекса Лекена (ХГ: -4,3, контроль: -1,4; p = 0,0349) и суммарного индекса WOMАС (ХГ: -338,4, контроль: -219,8; p = 0,004), в т. ч. WOMАС «функция» (ХГ: -247,8, контроль: -96; p = 0,0027) и WOMАС «скованность» (ХГ: -25,4, контроль: -11,2; p = 0,0462)	Обезболивающий эффект, улучшение двигательной функции в суставах
J.-Y. Reginster et al. (2021) [27]	Обзор медицинской литературы за 1992-2020 гг.: РКИ, МА, систематические обзоры, обзоры медицинской литературы	ОА ТБС, КС и суставов кисти воХС в дозах 400 мг, 800 мг и 1200 мг в сутки/плацебо	Доказательная модель PICO: пациенты с ОА; ВАШ, индекс Лекена; потребление анальгетиков; утренняя скованность; самостоятельность при ходьбе; пробуждения ночью, межлодыжечное расстройство, оценка пациентом; экономическая оценка	воХС безопасен и эффективен при ОА ТБС, КС и суставов кисти; воХС сокращает использование НПВП и их побочные эффекты. воХС экономически эффективен в течение периода до 24 месяцев	Обезболивающий эффект, улучшение двигательной функции в суставах, структурно-модифицирующий эффект
O. Bruyere et al. (2008) [22] T. Towheed et al. (2005) [28] J.-Y. Reginster et al. (2007) [29]	3 группы МА и систематических обзоров	МА в обзоре Кокрейна, 2005 г. (20 РКИ); метаанализ J.-Y. Reginster (2007) ГС	ВАШ, WOMАС, индекс Лекена, оценка безопасности	ГС более эффективен, чем плацебо: 28% (изменение от исходного уровня) — уменьшение боли: стандартизованная средняя разница -0,61 [-0,95 до -0,28]; 21% (изменение от исходного уровня) — улучшение функции по индексу Лекена; стандартизованная средняя разница -0,51 [-0,96 до -0,05]; величина обезболивающего эффекта — 0,35 [0,14–0,56]; боль по WOMАС и функция по WOMАС ГС по сравнению с плацебо: величина эффекта 0,27 [0,12-0,43] и 0,33 [0,17-0,48] соответственно	Обезболивающий эффект, улучшение двигательной функции в суставах

A. В. Наумов с соавт. 2018 [30]	Открытое проспективное сравнительное исследование	ГОА: БНЧС + ОА КС II–III рентгенологической стадии по Келлгрену – Лоуренсу. Группа 1: интермиттирующая схема парентерального введения ХС – 2,0 мл через день № 20 и ГС – 3,0 мл через день № 2 Группа 2: стандартная терапия НПВП в режи- ме по потребности	ВАШ, WOMAC, EuroQol-5D, уровни глюкозы, АЛТ, АСТ, креатинина, СРБ в крови натошак	Группа 1: купирование боли в КС на 62%, превосходит эффект терапии НПВП более чем на 22%; купирование БНЧС на 69%, превосходит эффект терапии НПВП более чем на 23%; увеличение показателя качества жизни на 39% (против 8% в группе 2); снижение СРБ на 25%	Обезболивающий, противовоспали- тельный эффекты
Yang W. et al. (2021) [31]	Систематический обзор и сетевой МА	Анализ 28 РКИ у паци- ентов (n = 11 890). Группа 1: интермиттиру- ющая схема паренте- рального введения ХС – 2,0 мл через день № 20 и ГС – 3,0 мл через день № 20. Группа 2: стандартная терапия НПВП в режи- ме по потребности ХС, ГС, диацереин, ингиби- торы ММП, гидролизат коллагена, витамин Е, витамин D, ингибиторы индуцибельной NOS, доксциклин, неомы- ляемые соединения авокадо и сои, ГК, бифосфонаты, стронция ранелат, ликофелон	Регистр контро- лируемых испы- таний Кокрейна, MEDLINE, EMBASE, Web of Knowledge с начала и до ноя- бря 2018 г.: РКИ, оценивающие 12 классов DMOAD с не менее чем 12 месяцами наблюдения. Парный и сетевой метаанализы: боль, функция, мини- мальная ШСЩ или объем хряща, рент- генологическое прогрессирование и полная замена сустава; безопас- ность лекарств	ГС и ХС минимально улучшили структуру – минимальную ШСЩ или объем хряща: ГС – SMD 0,16; 95% ДИ [0,04, 0,28], ХС – SMD 0,21 [0,10, 0,32], симптомы – ГС: боль: -0,15 [-0,25, -0,05]; функция: -0,17 [-0,28, -0,07]; ХС – боль: -0,06 [-0,15, 0,03] и функция: -0,15 [-0,26, -0,03]. Стронций: улучшение структу- ры – минимальная ШСЩ или объем хряща: 0,20 [0,02, 0,38], витамин D – уменьшение сим- птомов – боль: -0,15 [-0,27, -0,03]; функция: -0,18 [-0,31, -0,06]. Доксциклин: благопри- ятный уровень эффективности, плохой профиль безопасности (отзыв: относительный сетевой риск 1,69 [1,03, 2,75]). Терапевтические эффекты дру- гих лекарств невыраженные	Для ГС и ХС показан статисти- чески значимый, но клинически сомнительный долгосрочный структурно- и сим- птом-модифици- рующие эффекты и благоприятные профили безопас- ности. Стронций улучшил структуру суставного хряща, витамин D умень- шал симптомы ОА. Доксциклин имел высокий рейтинг эффективности, но плохой профиль безопасности

Примечания. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; БНЧС – боль в нижней части спины; ВАШ – Визуальная аналоговая шкала; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; воХС – высокоочищенный хондроитин сульфат; ГК – глюкокортикоиды; мг/сут – миллиграмм в сутки; ДИ – доверительный интервал; МА – метаанализ; МРТ – магнитно-резонансная томография; ММП – матриксная металлопротеиназа; нБНЧС – неспецифическая боль в нижней части спины; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; СК – субхондральная кость; СРБ – С-реактивный белок; ТЭ – тотальное эндопротезирование; ХГ – Хондрогард®; ШСЩ – ширина суставной щели; FHOA – функциональный индекс остеоартрита суставов кисти (the Functional Index for Hand OA); GSS – гистопатологическая шкала синовита; NOS – синтаза оксида азота; PICO – метод формулировки проблемы в конкретной клинической практике (patient or population – пациент или популяция, intervention – вмешательство, comparison – сравнение, outcomes – исходы); SMD – стандартизованная разность средних (standardised mean difference); SYSADOA – симптоматические препараты замедленного действия (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis); WOMAC – индекс активности ОА университета Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index); SF-36 – короткая форма опросника качества жизни пациента (The Short Form-36).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, к ГОА следует относиться как к системному заболеванию, учитывая индивидуальные факторы риска пациента, такие как генетика, воспалительная реакция и образ жизни. Медицинская помощь контингенту пациентов с ГОА должна быть целостной и персонализированной, включающей препараты из группы DMOADs со структурно-/болезнь-модифицирующим и симптом-модифицирующим действием – например, высокоочищенный ХС Хондрогард® и фармаконутрицевтик Хондрогард® ТРИО, содержащий в одной порции суточные дозы ХС, ГС и НК-II для нутритивной поддержки пациентов. **ЛВ**

### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

### Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

### Литература/References

1. Wong A., Samartzis D., Maher Ch. The global burden of osteoarthritis: past and future perspectives, 2023; 5 (9): E496-E497. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00207-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00207-2).

2. Чилилов А. М., Оськов Ю. И., Зеленова 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](https://doi.org/10.24412/2312-2935-2023-2-123-142).

3. Driban J., Sittler M., Barbe M., Balasubramanian E. Is osteoarthritis a heterogeneous disease that can be stratified into subsets? Clin. Rheumatol. 2010; 29 (2): 123-131. DOI: [10.1007/s10067-009-1301-1](https://doi.org/10.1007/s10067-009-1301-1).

4. Kraus V., Jordan J., Doherty M., Wilson A., Moskowitz R., Hochberg M., Loeser R., Hooper M., Renner J., Crane M., et al. The Genetics of Generalized Osteoarthritis (GOGO) study: study design and evaluation of osteoarthritis phenotypes. Osteoarthritis Cartilage. 2007; 15 (2): 120-127. DOI: [10.1016/j.joca.2006.10.002](https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.10.002).

5. Nelson A., Smith M., Golightly Y., Jordan J. "Generalized osteoarthritis": a systematic review. Semin. Arthritis Rheum. 2014; 43 (6): 713-720. DOI: [10.1016/j.semarthrit.2013.12.007](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.12.007).

6. Kellgren J., Moore R. Generalized osteoarthritis and Heberden's nodes. British medical journal. 1952; 1 (4751): 181-187.

7. *Bannuru R.*, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019; 27: 1578-1589. doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011.
8. *Grotle M., Hagen K., Natvig B., Dahl F., Kvien T.* Prevalence and burden of osteoarthritis: results from a population survey in Norway. *J. Rheumatol*. 2008; 35 (4): 677-684. Epub 2008 Feb 15. PMID: 18278832.
9. *Felson D., Couropmitree N., Chaisson C., Hannan M., Zhang Y., McAlindon T.*, et al. Evidence for a Mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: the Framingham Study. *Arthritis Rheum*. 1998; 41 (6): 1064-1071. DOI: 10.1002/1529-0131(199806)41:6<1064::AID-ART13>3.0.CO;2-K.
10. *Nelson A., Golightly Y., Renner J., Schwartz T., Kraus V., Helmick C., Jordan J.* Brief report: differences in multijoint symptomatic osteoarthritis phenotypes by race and sex: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum*. 2013; 65 (2): 373-377. DOI: 10.1002/art.37775.
11. *Oo W., Little Ch., Duong V., Hunter D.* The Development of Disease-Modifying Therapies for Osteoarthritis (DMOADs): The Evidence to Date. *Drug Des. Devel. Ther*. 2021; 15: 2921-2945. DOI: 10.2147/DDDT.S295224.
12. *Gunther K., Sturmer T., Sauerland S., Zeissig I., Sun Y., Kessler S.*, et al. Prevalence of generalized osteoarthritis in patients with advanced hip and knee osteoarthritis: the Ulm Osteoarthritis Study. *Ann. Rheum. Dis*. 1998; 57 (12): 717-723. DOI: 10.1136/ard.57.12.717.
13. *Riyazi N., Rosendaal F., Slagboom E., Kroon H., Breedveld F., Kloppenburg M.* Risk factors in familial osteoarthritis: the GARP sibling study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16 (6): 654-659. DOI: 10.1016/j.joca.2007.10.012.
14. *Kil I., Huh T., Lee Y., Park J.* Regulation of replicative senescence by NADP(+)-dependent isocitrate dehydrogenase. *Free Radic. Biol. Med*. 2006; 40 (1): 110-119. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.08.021.
15. *Gluzman-Poltorak Z., Cohen T., Herzog Y., Neufeld G.* Neuropilin-2 is a receptor for the vascular endothelial growth factor (VEGF) forms VEGF-145 and VEGF-165 [corrected]. *J. Biol. Chem*. 2000; 275 (24): 18040-18045. DOI: 10.1074/jbc.M909259199.
16. *Herrero-Beaumont G., Pérez-Baos S., Sánchez-Pernaute O.*, et al. Targeting chronic innate inflammatory pathways, the main road to prevention of osteoarthritis progression. *Biochem Pharmacol*. 2019; 165: 24-32. DOI: 10.1016/J.BCP.2019.02.030.
17. *Gratal P., Lamuedra A., Medina J.*, et al. Purinergic system signaling in meta-inflammation-associated osteoarthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2022. DOI: 10.3389/FMED.2020.00506.
18. *Минасов Т. Б., Сарвилина И. В., Лула А. М., Громова О. А., Назаренко А. Г., Загородний Н. В.* Ремоделирование субхондральной кости и неоангиогенез при декомпенсированной форме остеоартрита: эволюция терапевтического таргетирования. *PMЖ*. 2023; 8: 8-14.
19. *Bonnet C., Walsh D.* Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44 (1): 7-16. DOI: 10.1093/rheumatology/keh344.
20. *Gao J., Xia Z., Mary H., Joseph J., Luo J., Joshi N.* Overcoming barriers for intra-articular delivery of disease-modifying osteoarthritis drugs. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2022; 43 (3): 171-187. DOI: 10.1016/J.TIPS.2021.12.004.
21. *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.
22. *Bruyere O., Burlet N., Delmas P.*, et al. Evaluation of Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis Using the GRADE System. *BMC Musculoskelet. Dis*. 2008; 16 (9): 165. DOI: 10.1186/1471-2474-9-165.
23. *Сарвилина И. В., Лула А. М., Громова О. А.* Новая фармаконутрицевтическая композиция для антиген-специфической профилактики и вспомогательной терапии костно-мышечных заболеваний. *PMЖ*. 2023; 2: 44-50.  
*Sarvilina I. V., Lila A. M., Gromova O. A.* A new pharmaconutriceutical composition for antigen-specific prevention and adjunctive therapy of musculoskeletal diseases. *RMZh*. 2023; 2: 44-50. (In Russ.)
24. *Reichenbach S., Sterchi R., Scherer M., Trelle S., Bürgi E., Bürgi U., Dieppe P., Jüni P.* Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann. Intern. Med*. 2007; 17; 146 (8): 580-590. DOI: 10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00009.
25. *Gabay C., Medinger-Sadowski C., Gascon D., Kolo F., Finckh A.* Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum*. 2011; 63 (11): 3383-3391. DOI: 10.1002/art.30574.
26. *Торшин И. Ю., Лула 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 Pharmacoeconomics*. 2020; 13 (4): 388-399. (In Russ.) DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066.
27. *Reginster J.-Y., Veronese 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.
28. *Towbeed T., Maxwell L., Anastassiades T.*, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2005; 2: CD002946. DOI: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.
29. *Reginster J.-Y., Bruyere O., Neuprez A.* Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatology*. 2007; 46 (5): 731-735. DOI: 10.1093/RHEUMATOLOGY/KEM026.
30. *Наумов А. В., Шаров М. Н., Ховасова Н. О., Прокофьева Ю. С.* Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов. *PMЖ*. 2018; 4 (II): 47-54.  
*Naumov A. V., Sharov M. N., Hovasova N. O., Prokofieva Y. S.* Results of application of intermittent scheme of parenteral administration of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in start therapy of chronic pain in joints and back in comorbid patients. *RMZh*. 2018; 4 (II): 47-54. (In Russ.)
31. *Yang W., Sun C., He S., Chen J.*, et al. The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis-systematic review and network meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med*. 2021; 36 (7): 2085-2093. DOI: 10.1007/s11606-021-06755-z.

